

Departament de Obstetrícia i Ginecologia, Pediatria,
Radiologia i Anatomia. Àrea de Pediatria.

Facultat de Medicina

Universitat de Barcelona

Crecimiento fetal y del recién nacido: Análisis de la composición corporal y parámetros endocrino-metabólicos al nacimiento y a los 12 meses de vida

Directora: Profesora María Anunciación Martín Mateos

Codirectora: Doctora Lourdes Ibáñez Toda

Doctoranda: María Pilar Vicente Gutiérrez

Memoria de Tesis

para optar al Grado de Doctora en Medicina

Barcelona 2009



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

Facultat de Medicina
Departament de Pediatria

Hospital Sant Joan de Déu
Passeig de Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Tel. 93 253 21 30
Fax 93 280 41 79
E-mail: rjimenez@medicina.ub.es

María Anunciación Martín Mateos, Profesora Titular de Pediatría de la Universitat de Barcelona y **Lourdes Ibáñez Toda**, Profesora Asociada de Pediatría de la Universitat de Barcelona,

CERTIFICAN QUE:

María Pilar Vicente Gutiérrez,

licenciada en Medicina, especialista en Pediatría, ha trabajado bajo nuestra dirección en el proyecto de investigación titulado “*Crecimiento fetal y del recién nacido: Análisis de la composición corporal y parámetros endocrino-metabólicos al nacimiento y a los 12 meses de vida*”(*) que presenta para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universitat de Barcelona.

María Anunciación Martín Mateos

Lourdes Ibáñez Toda

Barcelona, mayo de 2009

* El presente trabajo de investigación ha sido subvencionado con una beca de investigación de la Fundació Sant Joan de Déu.

Agradecimientos

- A mis directoras de tesis, Lourdes Ibáñez y María Anunciación Martín Mateos, por las múltiples lecturas, correcciones, sugerencias, y todo el tiempo y dedicación con que me han ayudado a dar forma a este trabajo.
- A la Fundació Sant Joan de Déu, pues gracias a la Beca Fin de Residencia que me concedió he podido estudiar la composición corporal y los parámetros endocrino-metabólicos de este grupo de niños al nacimiento y al año de edad.
- Al equipo humano del Hospital Sant Joan de Déu, donde me formé como pediatra, y en el que he conocido a tantas personas de las que he aprendido y aprendo, y en las que pienso con cariño.
- A Ana Sáez, de la Cátedra de Pediatría, y Pilar Ayneto, del Departamento, por su interés en agilizar los trámites para la presentación de mi tesis, y su amabilidad.
- A Carme Valls, guía imprescindible en el laboratorio, trabajadora y cercana.
- A Luis del Río y Silvana di Gregorio, Quim Rosales, Elena, Miguel y Cristina, de CETIR, por compartir conmigo sus conocimientos y por su disponibilidad.
- A Isabel Iglesias, por su revisión del apartado sobre genética.
- A Marta Díaz, por su ayuda en esta tesis.
- Al personal de Sala de Partos del hospital, que colaboró activamente en la recogida de sangre de cordón.
- Al personal administrativo de Admisiones y de Laboratorio, por ayudarme a abrir historia clínica a los recién nacidos e identificar sus muestras de laboratorio.
- A Susana Ochoa y a Raquel Iniesta, que resolvieron mis dudas estadísticas.
- A las familias de los niños participantes, por su confianza y generosidad.
- A Miguel y a Claudia, a quienes esta tesis ha robado algo de tiempo compartido.
- A mis padres, por todo.

ÍNDICE

1) INTRODUCCIÓN	9
<u>1. Relación entre restricción del crecimiento intrauterino y patología en la edad adulta</u>	11
1.1. Estado actual de conocimiento del tema	11
1.2. Hipótesis del genotipo ahorrador (“Thrifty genotype”)	12
1.3. Diagnóstico del crecimiento fetal inferior al normal	13
1.4. Clasificación de los recién nacidos de peso bajo para la edad gestacional	14
1.5. Factores bioquímicos que intervienen en la regulación del crecimiento fetal	15
1.6. Mecanismos implicados en la restricción del crecimiento intrauterino	20
1.7. Alteraciones gonadales y genitales secundarias al hipocrecimiento prenatal	25
1.8. Alteraciones de otros órganos secundarias al hipocrecimiento prenatal	29
1.9. Catch-up	29
1.10. Consecuencias postnatales del catch-up	30
<u>2. Resistencia a la insulina</u>	34
2.1. Efectos de la insulina	34
2.2. Diabetes tipo 2	35
2.3. Medición de la resistencia a la insulina	36
2.4. Metabolismo de la glucosa y los lípidos en recién nacidos de peso bajo para la edad gestacional	39
2.5. Sensibilidad a la insulina y secreción de insulina en niños con antecedente de peso bajo para la edad gestacional	39

2.6. Composición corporal y resistencia a la insulina	40
<u>3. Adipocitoquinas</u>	42
3.1. Adiponectina	42
3.2. Otras adipocitoquinas	48
<u>4. Composición corporal en pediatría</u>	51
4.1. Técnicas que evalúan la composición corporal	51
4.2. Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)	53
4.3. Composición corporal en recién nacidos medida por DXA	55
4.4. Adiposidad central	56
4.5. Desarrollo del tejido adiposo en el feto y en el recién nacido	57
4.6. Composición corporal en caso de restricción del crecimiento intrauterino	58
4.7. Genes implicados en la composición corporal	59
2) HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	61
<u>1. Hipótesis de trabajo</u>	63
<u>2. Objetivos</u>	63
3) MATERIAL Y METODOLOGÍA	65
<u>1. Material</u>	67
<u>2. Metodología</u>	69
2.1. Recogida de datos	69
2.2. Calendario de exploraciones	72

2.3. Somatometría	73
2.4. Técnicas de laboratorio	76
2.4.1. Glucosa	
2.4.2. Insulina	
2.4.3. Adiponectina	
2.5. Absorciometría radiológica de doble energía	77
2.5.1. Fundamento físico de la técnica	
2.5.2. Equipo de medición	
2.5.3. Posición del niño	
2.5.4. Regiones de interés	
2.6. Análisis estadístico	83
4) RESULTADOS	87
<u>1. Estudio descriptivo de la muestra</u>	89
1.1. Datos maternos y de la gestación	
1.2. Datos generales y antropométricos de los recién nacidos	
<u>2. Resultados de los objetivos</u>	95
2.1. Objetivo nº 1: Conocer la composición corporal de recién nacidos sanos de nuestro medio con un amplio espectro de peso y longitud al nacimiento.	95
2.2. Objetivo nº 2: Conocer los niveles de glucosa, insulina y adiponectina en sangre de cordón, y evaluar si existe correlación con la antropometría al nacimiento y con la composición corporal a los 10 días de vida.	104
2.3. Objetivo nº 3: Conocer la composición corporal de niños sanos de nuestro medio a los 12 meses de edad.	107
2.4. Objetivo nº 4: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y porcentaje de grasa corporal al año de edad.	115
2.5. Objetivo nº 5: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y distribución de la grasa corporal al año de edad.	116

2.6. Objetivo nº 6: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y niveles de insulina al año de edad.	117
2.7. Objetivo nº 7: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y niveles de adiponectina al año de edad.	117
<u>3. Otros resultados</u>	118
5) DISCUSIÓN	125
6) CONCLUSIONES	145
7) BIBLIOGRAFÍA	149
8) ANEXOS	163
1) Índice de figuras	165
2) Índice de tablas	167
3) Abreviaturas	169

1) INTRODUCCIÓN

1. Relación entre restricción del crecimiento intrauterino y patología en la edad adulta

1.1. Estado actual de conocimiento del tema

En los últimos años se han publicado varios estudios retrospectivos que ponen de manifiesto la existencia de una relación entre el tamaño al nacimiento y el riesgo de presentar enfermedades en la edad adulta.

En concreto, un peso bajo al nacimiento seguido de un crecimiento recuperador excesivo se ha relacionado con un riesgo mayor de presentar intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, pubarquia precoz, síndrome de ovario poliquístico, disfunción ovulatoria, disminución del tamaño ovárico y uterino, hipertensión arterial y subfertilidad masculina^{1,2,3}.

A la inversa, se ha comprobado que las personas que sufren enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2 o hipertensión arterial, con frecuencia presentaron un tamaño al nacimiento menor de lo esperado para su edad gestacional.

La elevada prevalencia actual de enfermedades como la diabetes tipo 2, la obesidad y la hipertensión arterial, y las consecuencias graves que tienen en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, así como en la disminución de años de vida en muchos casos, hacen que sea un tema de estudio del máximo interés.

Conocer los mecanismos que median entre la restricción del crecimiento en la etapa prenatal y el desarrollo de dichas enfermedades en la vida adulta puede ser útil para interrumpir la cadena de acontecimientos intermedios y prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipertensión arterial.

La resistencia a la insulina y el incremento en la adiposidad central que presentan estos pacientes parecen ser fundamentales en el desarrollo de estas alteraciones.

El **síndrome metabólico**, descrito por Reaven⁴ en 1.988 como la coexistencia de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, disminución del colesterol HDL e hipertensión arterial, es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. La resistencia a la insulina desempeña un papel central en el síndrome metabólico, pero ambos términos no son sinónimos: No todos los pacientes resistentes a la insulina presentarán un síndrome metabólico. La resistencia a la insulina es considerada el principal factor de riesgo para el

desarrollo de síndrome metabólico, pero existen otros factores como la malnutrición en época fetal, la sobrealimentación posterior y el sedentarismo.

La secuencia que une la restricción del crecimiento intrauterino y la aparición de enfermedades en la vida adulta relacionadas con la resistencia a la insulina, se ha explicado mediante el concepto “**programming**”: Un aporte insuficiente de nutrientes durante la vida intrauterina da lugar a una adaptación fetal que intenta minimizar el gasto energético destinado al crecimiento y pone en primer lugar la supervivencia y el desarrollo de órganos vitales, como el cerebro. Cuando la exposición a este ambiente adverso de falta de nutrientes ocurre durante un periodo crítico de la vida fetal, llamado periodo ventana, estas modificaciones del metabolismo se hacen persistentes.

Investigaciones posteriores intentan profundizar en el conocimiento de los mecanismos que median en la relación entre tamaño al nacimiento y enfermedades en la vida adulta relacionadas con una menor sensibilidad a la insulina.

1.2. Hipótesis del genotipo ahorrador (“Thrifty genotype”)

La hipótesis del **genotipo ahorrador**, propuesta por Neel⁵ en 1962, intenta explicar por qué algunos grupos étnicos, como los indios americanos, muestran una tendencia a la obesidad y a la diabetes. Según esta hipótesis, ciertos genes humanos han evolucionado hacia un nivel máximo en la eficiencia metabólica, el almacenamiento de lípidos y los comportamientos de búsqueda de alimento.

En el pasado, este genotipo habría sido ventajoso durante épocas de hambruna. Sin embargo, en presencia de dietas ricas en grasas y carbohidratos, y pobres en fibra, y relativa inactividad física, este genotipo ya no sería beneficioso, al ser demasiado eficiente, y predisponer a sus portadores a enfermedades derivadas de un exceso de aporte energético.

Se piensa que los grupos étnicos con un pasado de escasez alimentaria han soportado una mayor presión ambiental para evolucionar de esta forma y pueden ser portadores de más genes ahorradores que otras poblaciones.

De una manera similar, Barker y colaboradores⁶ propusieron que, en una mujer embarazada, las condiciones nutricionalmente desfavorables pueden modificar el desarrollo del feto de forma que esté preparado para sobrevivir en un ambiente con escasez de recursos, dando lugar a un fenotipo ahorrador. Los sujetos con un fenotipo ahorrador tienen un menor tamaño corporal, un ritmo metabólico más lento y un comportamiento menos activo, todas ellas adaptaciones a una ambiente con escasez de nutrientes.

Pero los sujetos con un fenotipo ahorrador que se desarrollan en un ambiente con abundantes nutrientes, pueden ser más propensos a enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2. Esta idea, llamada hipótesis de Barker, es hoy día ampliamente aceptada y origina preocupación en las sociedades que evolucionan desde etapas de escasez hacia otras de abundancia⁷.

1.3. Diagnóstico del crecimiento fetal inferior al normal

La restricción del crecimiento intrauterino provoca que un recién nacido presente al nacimiento un tamaño menor al esperado por su edad gestacional, sexo, tamaño de los padres... El tamaño alcanzado al final de la gestación es inferior al potencial de crecimiento. Dado que es difícil precisar el potencial de crecimiento correspondiente a cada feto, ya que influyen numerosos factores, con frecuencia se emplea la definición bioestadística, que clasifica como de peso bajo para la edad gestacional a los recién nacidos con un peso al nacimiento inferior al percentil 10 para su edad gestacional y sexo.

La presencia de un crecimiento fetal inferior al esperado puede sospecharse prenatalmente mediante el peso fetal estimado. Éste se calcula a partir de mediciones ecográficas: El diámetro biparietal, la circunferencia abdominal y la longitud del fémur.

Establecer el límite inferior de la normalidad en el percentil 10 permite detectar las verdaderas restricciones del crecimiento intrauterino con elevada sensibilidad. Sin embargo, dentro del conjunto de fetos con peso estimado inferior al P10, existen dos tipos:

-Unos fetos con su **potencial de crecimiento intrínseco limitado** por un transporte placentario insuficiente, por lo que tienen menor resistencia en periodos de aporte de oxígeno disminuido, presentan menos movimientos y, con frecuencia, menor cantidad de líquido amniótico.

-Otros fetos **constitucionalmente pequeños**, debido a la herencia de los padres, sanos, con bajo riesgo de desarrollar hipoxia prenatal o durante el trabajo de parto.

Desde el punto de vista obstétrico, es importante distinguir entre estas dos situaciones, puesto que en los verdaderos casos de restricción del crecimiento intrauterino se decide la finalización del embarazo de forma prematura o a las 37 semanas, según el grado de restricción observado, y en los constitucionalmente pequeños se puede esperar al inicio espontáneo del parto.

El estudio mediante Doppler del flujo en la arteria umbilical, y también en las arterias uterinas, permite distinguir entre estos dos grupos, que requieren un manejo obstétrico diferente.

Aunque una disminución del crecimiento intrauterino pueda sospecharse prenatalmente, sólo tras el nacimiento puede diagnosticarse con seguridad, al conocer el tamaño real del recién nacido.

1.4. Clasificación de los recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional

Tradicionalmente se ha clasificado a los recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional (PBEG) en simétricos o asimétricos.

Son recién nacidos con PBEG simétricos aquellos globalmente pequeños, con peso, longitud y perímetro craneal disminuidos en un grado proporcional, es decir, con z-scores similares de estas tres medidas. La restricción del crecimiento suele relacionarse con causas intrínsecas al feto, como anomalías genéticas, o con sucesos adversos ocurridos en etapas precoces del embarazo, por ejemplo infecciones.

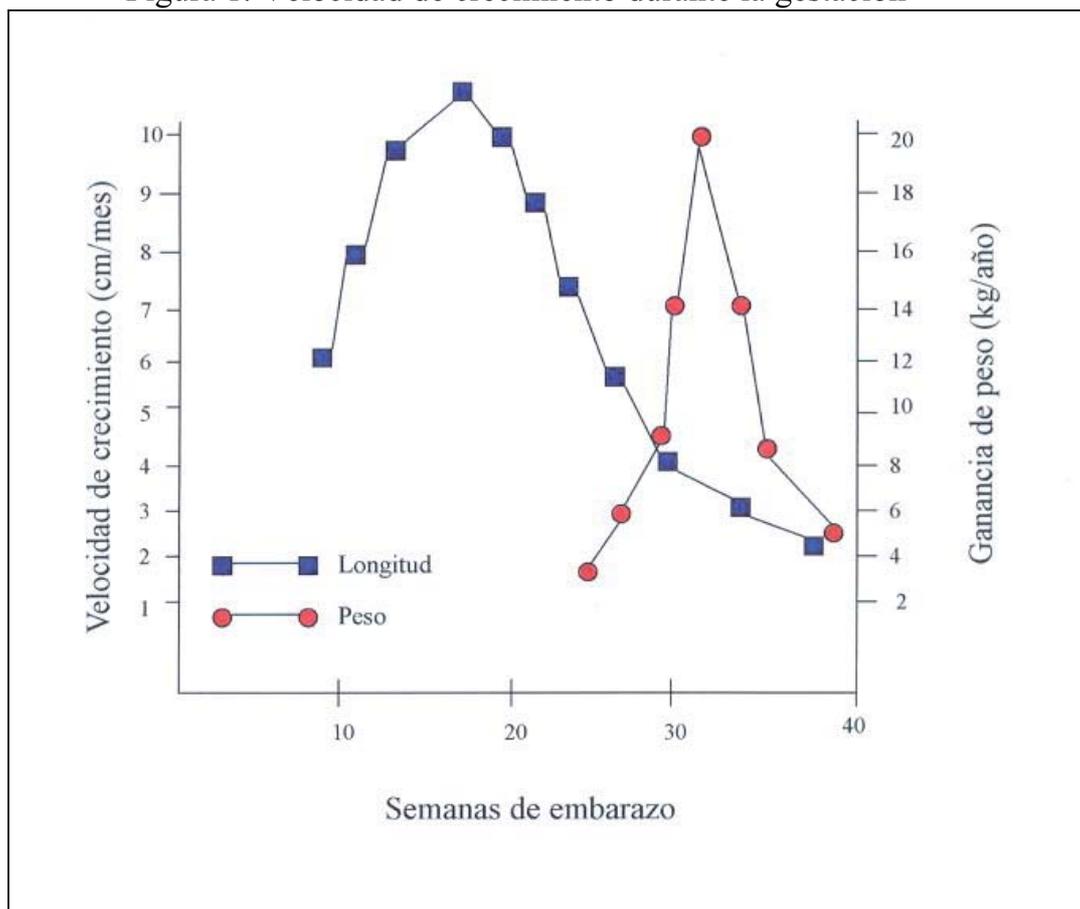
Son recién nacidos con PBEG asimétricos los que presentan un peso marcadamente inferior al esperado, con una longitud y un perímetro craneal no tan disminuidos, o normales. La restricción en el crecimiento se atribuye a causas extrínsecas al feto, como problemas en el transporte de nutrientes a través de la placenta, por ejemplo en el contexto de estados hipertensivos del embarazo.

Se considera que en el grupo de PBEG con morfología simétrica, la restricción se inicia en el primer trimestre del embarazo, mientras que en aquellos con morfología asimétrica, lo hace en el tercer trimestre. Ello tiene sentido si se tiene en cuenta cómo crece un feto.

El crecimiento fetal no puede representarse como una línea recta, ya que la velocidad de crecimiento varía a lo largo de la gestación. El crecimiento fetal es lento hasta las semanas 15^a-16^a, acelerado hasta la 38^a, y de nuevo lento pasada la 38^a. El mecanismo por el que el feto crece también varía: Durante el primer semestre el crecimiento fetal es sobre todo por mitosis celular, y en el último trimestre disminuye la frecuencia de mitosis y aumenta el tamaño de las células.

Como se muestra en la figura 1, el aumento de longitud es máximo hacia la 20^a semana, mientras que el aumento de peso alcanza su máximo a mitad del tercer trimestre. De forma que la semana 28^a, el feto ya mide un 70% de lo que medirá a término, pero sólo pesa un tercio de lo que pesará a término. La semana 28^a el feto sólo posee un 10% de la grasa total que presentará al nacer a término (en forma de fosfolípidos del SNC y de membranas celulares), y el 90% restante va apareciendo (en forma de grasa subcutánea) durante el tercer trimestre.

Figura 1. Velocidad de crecimiento durante la gestación



Fuente: Villar J, Belizan JM⁸. Elaboración: Propia.

1.5. Factores bioquímicos que intervienen en la regulación del crecimiento fetal

Las hormonas que regulan el crecimiento prenatal son diferentes de las que regulan el crecimiento después de nacer.

Destacan por su influencia sobre el crecimiento fetal la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II).

Las concentraciones de estas hormonas, tanto en la madre como en el feto, están reguladas por el aporte de nutrientes, y a su vez influyen en el paso de nutrientes desde la placenta al feto.

1.5.1. Insulina

La insulina tiene un papel permisivo sobre el crecimiento fetal: Los hijos de madre diabética pesan al nacimiento más de lo esperado por su edad gestacional, ya que durante las gestaciones de mujeres diabéticas está aumentado el transporte de glucosa a través de la placenta y existen una hiperglucemia y una hiperinsulinemia también en el feto.

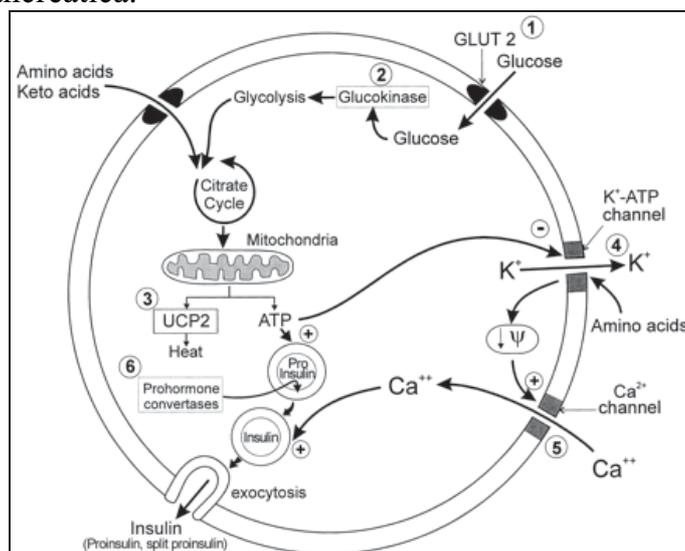
En el feto humano, la insulina puede detectarse ya a partir de la 8ª semana de gestación. Entre las semanas 12ª y 16ª se observan grupos de células β en el páncreas fetal. La semana 25ª existen ya islotes funcionantes y, a partir de ese momento, los niveles de insulina en plasma aumentan de forma considerable.

La insulina es responsable del crecimiento fetal a partir de la semana 26ª de gestación. Al estimular la captación de aminoácidos y de glucosa por parte de las células fetales, favorece la síntesis de proteínas por el feto, así como la formación de depósitos de glucógeno y de grasa en hígado, corazón, tejido muscular y tejido subcutáneo.

Fowden y Hill⁹ han demostrado, mediante modelos experimentales en roedores, que las células β pancreáticas tienen un papel importante en el crecimiento y desarrollo fetales. La secreción de insulina por estas células es esencial para la captación de glucosa por parte de los tejidos fetales sensibles a la insulina. Actúan como sensores de la suficiencia de nutrientes y, a través de la secreción de insulina, equilibran la tasa de utilización de glucosa y de crecimiento fetal con la tasa de suministro de glucosa. La extirpación de estas células en modelos experimentales origina hiperglucemia, disminución de la utilización de glucosa e hipocrecimiento fetal.

La figura 2 ilustra cómo la entrada de glucosa en la célula beta pancreática da lugar a la liberación de la insulina almacenada.

Figura 2. Esquema del acoplamiento entre estímulo y secreción de insulina en la célula β pancreática.



Fuente: Fowden AL, Hill DJ⁹.

Cambios en el ambiente nutricional intrauterino provocan alteraciones en la estructura y la función de los islotes, que tienen efectos permanentes y predisponen a los animales a intolerancia a la glucosa y a diabetes. Aunque los estudios epidemiológicos sugieren que, en humanos, el origen fetal de la intolerancia a la glucosa en el adulto se debe a cambios en la sensibilidad a la insulina más que a defectos en la secreción de insulina, cambios sutiles en la estructura y función de los islotes pancreáticos ocurridos *in utero* pueden contribuir al aumento de susceptibilidad a diabetes tipo 2 observado en adultos que presentaron restricción del crecimiento fetal.

Las mutaciones en el gen del receptor de insulina en humanos dan lugar a fenotipos variables, desde una leve resistencia a la insulina, hasta el leprechaunismo. El déficit de receptor de insulina en humanos ocasiona un RCIU severo al nacimiento.

Las mutaciones de la glucoquinasa del receptor de insulina presente en las células β pancreáticas, pueden influir negativamente en la respuesta de secreción de insulina a la glucosa y alterar el crecimiento intrauterino, así como el metabolismo postnatal de la glucosa. Ya se había publicado previamente que los individuos humanos portadores de mutaciones en el receptor de la insulina presentaban pesos bajos al nacer. Los pesos al nacimiento son bajos en ratones con mutación del receptor de la insulina de las células β pancreáticas, incluso con niveles de insulina normales. Todo ello sugiere que un defecto en la secreción de insulina programado genéticamente y presente ya en la embriogénesis influye en el crecimiento fetal y proporciona una relación entre el peso al nacer y la susceptibilidad a diabetes tipo 2¹⁰.

La insulina promueve el crecimiento fetal también mediante su acción sobre los receptores de IGF-I y regulando directamente la secreción de IGF-I.

1.5.2. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I)

El IGF-I circula como un péptido de 79 aminoácidos compuesto por 4 dominios (A, B, C y D). Presenta similitud estructural con la pro-insulina (contiene los dominios A, B y C del IGF-I) y con la insulina (contiene los dominios A y B del IGF-I).

Los principales factores que regulan la secreción de IGF-I fetal son el estado nutricional, la insulina y la hormona de crecimiento (GH).

El IGF-I regula el crecimiento fetal a través del estímulo de la secreción de insulina: Un déficit homocigoto del gen de IGF-I o del gen de su receptor (IGF-1R) provoca una llamativa disminución del crecimiento fetal. La acción que ejerce IGF-I sobre el crecimiento fetal es independiente de la GH: En casos de déficit de GH fetal no se observa un peso bajo para la edad gestacional.

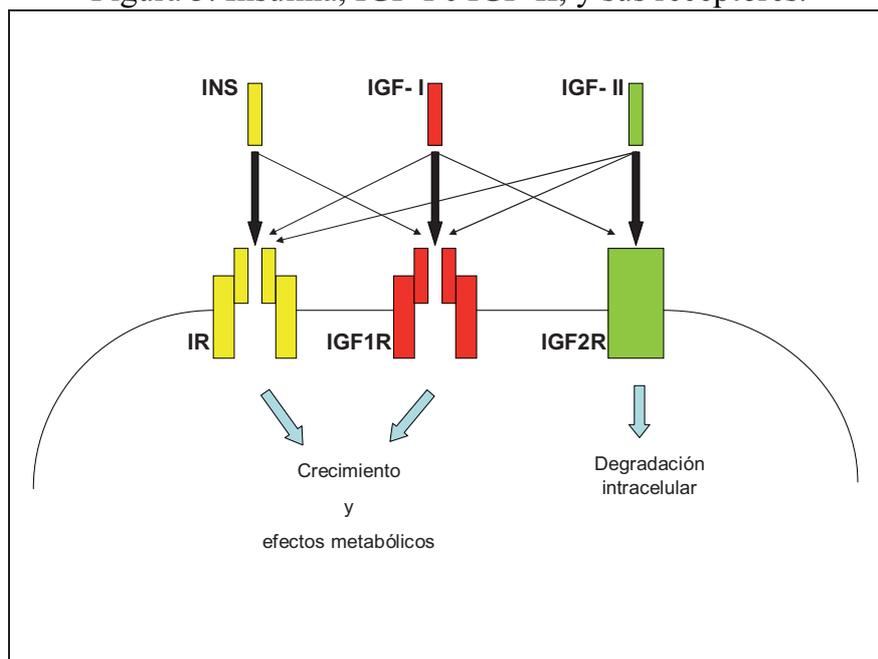
En suero materno, los niveles de IGF-I aumentan conforme avanza la gestación, y disminuyen con rapidez tras el parto. En el feto, la IGF-I se detecta desde el primer trimestre en diversos tejidos fetales, aumentando su concentración a medida que avanza el embarazo. Existe correlación significativa entre los niveles de IGF-I en sangre de cordón y el peso del recién nacido, con niveles muy disminuidos de IGF-I en casos de recién nacidos con PBEG. Sin embargo, la producción de IGF-I por parte del feto es independiente de la producción de IGF-I por parte de la madre, y no existe correlación entre los niveles de IGF-I en suero materno y en sangre de cordón. Es poco probable el paso transplacentario de IGF-I.

Tras el nacimiento, los efectos del IGF-I son favorecer el consumo de glucosa, inhibir la proteólisis y promover el crecimiento^{11,12}.

1.5.3. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II)

El IGF-II es un polipéptido de una sola cadena de 67 aminoácidos. Puede unirse al receptor de la insulina o al receptor del IGF-I. A través de los dos estimula el crecimiento prenatal. Cuando se une al receptor de la insulina, el IGF-II induce la síntesis de proteínas. Existe un receptor específico de IGF-II, llamado IGF-2R o receptor manosa-6-fosfato; la unión a este receptor sirve para aclarar IGF-II circulante, más que tratarse de un mecanismo de señal (Figura 3).

Figura 3. Insulina, IGF-I e IGF-II, y sus receptores.



Fuente y elaboración: Propias.

El IGF-II promueve el crecimiento localmente, por ejemplo intraútero, y es determinante en periodos tempranos del embarazo. De hecho, se piensa que IGF-II es el responsable más importante del crecimiento prenatal, influyendo sobre el crecimiento en peso más que sobre el aumento de longitud. Su papel tras el nacimiento no está claro, pero niveles de IGF-II superiores a los fisiológicos se han relacionado con el desarrollo de tumores.

La familia de factores de crecimiento similares a la insulina, sus proteínas transportadoras y sus receptores forman un importante sistema regulador del crecimiento involucrado además en el mantenimiento de la función normal de muchos tipos celulares. Este sistema tiene poderosos efectos anti-apoptosis. Recientemente, se ha demostrado la importancia de este sistema en el desarrollo de varios tipos de cáncer: Los sujetos con niveles de IGF-II entre los percentiles 75 y 100 tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama, próstata, colon y pulmón. Las células tumorales con frecuencia expresan IGF-II, que parece actuar como un factor de crecimiento autocrino. El receptor del IGF-I frecuentemente se encuentra sobreexpresado en varios tipos de cáncer y se han identificado recientemente nuevas vías de señalización que parten de dicho receptor e influyen en la proliferación, adhesión, migración y muerte celulares¹³.

1.5.4. Hormona de crecimiento (GH)

La hormona del crecimiento y sus receptores existen ya en el feto, pero no tienen un papel determinante sobre su crecimiento. Sus niveles son mayores postnatalmente. En el feto la GH promueve la lipólisis y contrarresta la acción de la insulina.

1.5.5. Proteínas transportadoras específicas de IGF (IGFBP)

IGF-I e IGF-II circulan unidos a proteínas transportadoras específicas, de las que se han descrito 6 tipos. Las IGFBP regulan la acción de los IGF ya que influyen en su biodisponibilidad. Su afinidad por los IGF depende del estado de fosforilación de las IGFBP: A mayor fosforilación, mayor afinidad por los IGF, y menor biodisponibilidad de éstos. Durante la gestación disminuye el nivel de fosforilación de las IGFBP, y aumenta la biodisponibilidad de los IGF^{14,15}.

El 75% del total circulante de IGFs está unido a IGFBP-3, que cuando es procesada por una proteasa específica, da lugar a fragmentos de IGFBP-3 con baja afinidad por los factores de crecimiento, de forma que aumenta la biodisponibilidad de éstos.

La IGFBP-1 es sintetizada por el hígado y también por la decidua del endometrio. Así como el IGF-I favorece la anidación del embrión, la IGFBP-1 en exceso la dificulta, o provoca una placentación anormal. Los niveles de IGFBP-1 son menores en el tercer trimestre que en el segundo trimestre. Se observa una correlación inversa entre IGFBP-1 materna en el momento del parto y peso del recién nacido: Detectar niveles elevados de IGFBP-1 en líquido amniótico orienta hacia disminución del crecimiento fetal. De igual manera, a mayores niveles de IGFBP-1 en sangre de cordón, menor es el peso del recién nacido^{16,17}.

La determinación de estas hormonas y sus transportadores puede ser útil en el diagnóstico de la restricción de crecimiento intrauterino, junto con la biometría fetal por ecografía.

1.6. Mecanismos implicados en la restricción del crecimiento intrauterino

En el crecimiento fetal inferior al esperado influyen factores genéticos y factores materno-uterino-placentarios.

1.6.1. Factores genéticos. Hipótesis del conflicto genético. Polimorfismos genéticos.

Desde el punto de vista de la evolución y de la selección natural, el tamaño al nacimiento es un determinante fundamental en la supervivencia perinatal: Los individuos que presentan mayor tamaño al nacimiento tienen, en general, más probabilidades de sobrevivir.

La placenta ha evolucionado en los mamíferos para proporcionar nutrientes al feto en desarrollo. Una alteración en el equilibrio entre demanda y

suministro afecta el crecimiento fetal y tiene consecuencias a largo plazo, tanto en el periodo neonatal como en la vida adulta.

El control genético de la regulación de la demanda y el suministro de nutrientes aún está empezando a ser comprendido, y se sabe que participan en él tanto genes heredados de la madre como genes heredados del padre¹⁸.

El estudio de pesos al nacimiento en familias humanas extensas hace pensar que el peso bajo al nacimiento pueda ser transmitido por la línea materna, de forma que factores genéticos relacionados con la madre limiten el crecimiento fetal. Un mecanismo que puede explicar la herencia materna de la restricción del crecimiento fetal es el fenómeno de impronta genómica.

El concepto de “**genomic imprinting**” o **impronta genómica** se refiere al hecho de que, en determinados genes de mamíferos, los alelos heredados del padre o de la madre pueden tener limitada su expresión. Este fenómeno tiene lugar en las células germinales y hace que determinadas regiones del genoma se expresen o no se expresen, según el progenitor del que procedan. Los genes de la región implicada por la impronta se inactivan funcionalmente durante la formación de los gametos y en el cigoto resultante quedan inactivos. En los genes heredados con impronta genómica, si ocurre una alteración genotípica, por ejemplo una delección, el tipo de expresión fenotípica dependerá de si el alelo presente es de origen materno o paterno.

Un ejemplo son los síndromes de Angelman y de Prader-Willi, clínicamente diferentes, pero originados ambos en una delección en el cromosoma 15 (15q11-q13). Ambos pueden proceder de una delección de novo o de una disomía uniparental (se heredan dos copias del cromosoma 15 del mismo progenitor, sea el padre o la madre). La pérdida de la copia paterna, sea por delección paterna o por disomía uniparental materna, da lugar al síndrome de Prader-Willi (los alelos expresados son los maternos). La pérdida de la copia materna, por delección materna o por disomía uniparental paterna, origina el síndrome de Angelman (los alelos expresados son los paternos).

Se ha descrito el fenómeno de impronta genómica en unos 50-80 genes humanos. Los genes son marcados durante la gametogénesis, mediante una señal epigenética en forma de metilación. Una vez que se ha producido, este estado de metilación de regiones cromosómicas concretas provoca o bien la formación de una barrera de cromatina, o bien RNAs que no son traducidos, de forma que se asegura que ese alelo, materno o paterno, no será expresado.

La expresión de uno sólo de los alelos asegura que los niveles de proteínas codificadas por esos genes están bajo control. Muchos de los genes que muestran impronta (y son heredados sólo a través del padre o sólo a través de la madre) están relacionados con el crecimiento (los genes de la insulina y del IGF-II se encuentran en una zona de impronta genómica en el cromosoma 11). Sin una regulación precisa de la expresión de estos genes aparecen anomalías del

desarrollo, por ejemplo síndromes de hipercrecimiento como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Asimismo, las alteraciones en la expresión de genes con impronta (pérdida de la impronta o “loss of imprinting”, LOI) se observan con frecuencia y precozmente en gran variedad de tumores. De hecho, la pérdida de la impronta genómica es la alteración más frecuente y precoz en el cáncer¹⁹.

Para explicar la presencia de este patrón de herencia poco convencional en el crecimiento fetal, se han propuesto diversas teorías, siendo la más aceptada la **hipótesis del conflicto genético**: El tamaño al nacimiento podría reflejar el conflicto de intereses entre el padre y la madre (el interés del padre es que su descendiente sobreviva, lo que es más probable si el recién nacido no es pequeño, y el interés de la madre es sobrevivir ella, no morir durante el parto, lo que es más probable si el recién nacido es pequeño). Este conflicto es mediado por la expresión en el feto y en la placenta de genes heredados del padre y de la madre.

En general, los genes potenciadores del crecimiento mostrarían impronta con el alelo paterno expresado y el alelo materno inactivo (es el caso del gen de IGF-II), mientras que los genes limitadores del crecimiento tienden a tener un alelo materno expresado y un alelo paterno inactivo²⁰.

En conjunto, la influencia materna tiende a restringir el crecimiento fetal, y ello es más evidente en las primeras gestaciones. Los primeros hijos nacidos de cada madre tienden a presentar mayor grado de restricción del crecimiento intrauterino, en comparación con sus hermanos nacidos posteriormente.

Entre los candidatos a mediar este tipo de herencia por vía materna destacan variantes comunes de genes expresados exclusivamente por la madre, como el gen H19, así como algunas variantes comunes del ADN mitocondrial. En concreto, fragmentos de ADN próximos a H19 regulan la expresión de IGF-II y el ARN derivado del gen H19 (porque H19 no codifica para ninguna proteína) tiene funciones supresoras del crecimiento y parece inhibir la expresión de IGF-II. Se ha observado asociación significativa entre la ausencia de transmisión del alelo materno y el peso al nacimiento y los niveles de IGF-II en sangre de cordón²¹.

Según algunos autores, el tamaño al nacimiento podría estar determinado hasta en un 30-70% por el factores genéticos, en concreto por la presencia de ciertos polimorfismos o variantes comunes en los genes que codifican algunos factores reguladores del crecimiento fetal y postnatal^{22,23}. Pero no sólo los genes fetales influyen en el tamaño al nacimiento, sino también genes que regulan el ambiente uterino materno.

El concepto de **polimorfismo genético** se refiere a la existencia en una población de múltiples alelos de un gen. Se trata de una variación en la secuencia en un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población.

Un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una simple base nitrogenada (polimorfismo de un solo nucleótido, o SNP) o puede ser más complicado, por ejemplo, la repetición de una secuencia determinada de ADN, con algunos individuos que presentan un determinado número de copias de cierta secuencia.

Los polimorfismos que afectan a la porción codificante o a la reguladora y producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en la regulación de su expresión, pueden dar lugar a diferentes fenotipos.

Los cambios poco frecuentes en la secuencia de bases en el ADN no son polimorfismos, sino mutaciones: Para poder ser considerado un polimorfismo, la variación debe aparecer con frecuencia en la población (en general, en más de 1% de la población).

Algunos polimorfismos de los denominados genes “ahorradores”, se han relacionado con diferentes patrones de crecimiento postnatal: En concreto, el brazo corto del cromosoma 11 contiene una región que alberga 3 genes (TH, INS e IGF2, que codifican para la tirosina hidroxilasa, la insulina y el IGF-II respectivamente) que han sido asociados con el tamaño al nacimiento, la obesidad, la diabetes tipo 1 y el síndrome de ovario poliquístico. Gu y colaboradores²⁴ han demostrado que el polimorfismo de longitud de fragmento de restricción ApaI en el gen IGF2 (polimorfismo de un solo nucleótido que afecta el sitio de corte de una enzima de restricción, en este caso ApaI , y que da lugar a fragmentos de longitud diferente a la habitual), el tetranucleótido TH01 en el gen TH y algunos subtipos del polimorfismo número variable de repeticiones en tándem en el gen de la insulina (INS VNTR) predicen de forma independiente índices derivados del peso en adultos sanos, sin evidencia de que interactúen, de forma de parecen existir en esta región genómica múltiples zonas que influyen en el peso en la edad adulta.

El polimorfismo consistente en el número variable de repeticiones en tándem del gen de la insulina ha sido estudiado en profundidad. La presencia en homocigosis de alelos de clase III/III del gen INS VNTR se ha asociado a un mayor tamaño al nacer, excesiva ganancia de peso durante la infancia, y al desarrollo de diabetes tipo 2 en la edad adulta²⁵.

Este genotipo aumentaría la probabilidad de supervivencia perinatal, gracias al desarrollo de una resistencia periférica a la insulina que permitiría un mayor aporte de glucosa al cerebro, reduciría la masa magra y aumentaría la adiposidad central, y estas características persistirían en la vida adulta. Los genes que serían beneficiosos en épocas de escasez de alimentos y que permitirían sobrevivir en estas circunstancias, parecen ser perjudiciales en periodos en que los recursos no faltan, como ocurre en la actualidad en los países industrializados⁷.

Esta asociación entre este polimorfismo VNTR del gen de la insulina y un aumento en el tamaño al nacimiento se ha observado sobre todo en segundas y sucesivas gestaciones, en las que la restricción materna del crecimiento fetal es menos evidente. Ello sugiere que los genes fetales, en particular los heredados del padre, tienen efectos significativos sobre el crecimiento fetal en las gestaciones en que la restricción materna es menor²⁶.

A la inversa, el polimorfismo de un solo nucleótido 2992 C>T del gen H19, heredado exclusivamente de la madre, se ha asociado con menor tamaño al nacer, fundamentalmente en primíparas, y la ausencia de transmisión del alelo materno, con mayor peso al nacimiento, mayores niveles de IGF-II en sangre de cordón, y menor crecimiento compensador postnatal²¹.

Del mismo modo, otros polimorfismos de un solo nucleótido en el gen de la IGF-I, de la proteína transportadora de IGF-I (IGFBP-3), de la variante mitocondrial 16189, y del receptor de la IGF-II/manosa-6-fosfato (IGF2R) han sido relacionados con el peso y longitud al nacer y en la edad adulta y con una gran variabilidad en las concentraciones de los factores de crecimiento fetal y postnatal que codifican^{22,27,28}.

Respecto a cómo las condiciones nutricionales adversas durante la etapa prenatal pueden originar alteraciones persistentes que predisponen a enfermedades en la edad adulta, cada vez hay más evidencia de que la **epigenética** puede tener un importante papel. Los mecanismos epigenéticos son cambios en la expresión de los genes que no se deben a cambios en la secuencia del ADN. Los principales mecanismos son la metilación del ADN, la modificación de histonas o los ARN no codificantes. Estos cambios epigenéticos son heredables a través de la mitosis y también pueden ser transmitidos a las siguientes generaciones. La epigenética explica por qué a partir de una única célula inicial, pluripotencial (el cigoto), surgen tipos celulares tan diferentes entre sí como una neurona o un leucocito: En cada célula, unos genes se transcriben mientras que otros están silenciados, a pesar de tener todas la misma secuencia de ADN. El concepto de impronta genómica, al que nos hemos referido anteriormente, también suele estar mediado por mecanismos epigenéticos. A través de la epigenética, la exposición a factores endógenos o exógenos durante periodos críticos del desarrollo puede alterar de forma permanente la estructura o función de un órgano. El objetivo de estos cambios en la expresión génica es que el fenotipo resultante se adapte mejor al ambiente, pero cuando las circunstancias ambientales no son las previstas, sino p. ej. un exceso de alimentos y una ausencia de actividad física, aumenta el riesgo de enfermedad^{29,30,31}.

1.6.2. Factores materno-uterino-placentarios

El ambiente en el que crece el feto (nutrientes, oxígeno, medio hormonal) también influye en las vías metabólicas de éste y en la distribución de los nutrientes, y puede determinar adaptaciones y cambios que, si se mantienen, predisponen a alteraciones metabólicas en la edad adulta.

Algunos estudios parecen indicar que el crecimiento fetal y el tamaño al nacimiento dependen más del ambiente intrauterino y placentario que del genoma fetal: Al comparar hermanos de la misma madre y de diferente padre, se observa que la correlación entre sus pesos al nacimiento es de 0,5, mientras que en hermanos del mismo padre, pero de diferente madre la correlación entre sus pesos al nacer es sólo de 0,1.

Por otro lado, en estudios con transferencia de embriones en animales, se ha evidenciado que la madre receptora (que proporciona el ambiente uterino) influye más en el tamaño fetal que la madre donante (que proporciona la dotación genética). El crecimiento fetal puede ser restringido por debajo del potencial genético, o potenciado más allá del potencial genético, dependiendo del tamaño de la madre.

Griffiths y colaboradores³² refieren que el peso de la madre tiene una influencia mayor que el peso del padre en el peso al nacimiento de los descendientes, mientras que la altura de la madre y la altura del padre contribuyen de forma similar.

Como causa de restricción del crecimiento fetal también se han involucrado una remodelación anormal de las arterias útero-placentarias y una angiogénesis feto-placentaria anormal. Mediadores de estos procesos son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario, los receptores del VEGF, las proteínas que fijan el VEGF y otros factores que están empezando a conocerse. La producción de estas moléculas angiogénicas parece estar regulada por la presión parcial de oxígeno local³³.

Situaciones presentes en la madre que se han relacionado con un peso bajo para la edad gestacional son un peso materno bajo previo al embarazo (inferior a 50 kg), la primiparidad, los intervalos intergenésicos cortos, la malnutrición materna, el tabaquismo durante la gestación, o los estados hipertensivos del embarazo.

1.7. Alteraciones gonadales y genitales secundarias al hipocrecimiento prenatal

En los niños y niñas que presentaron PBEG, pueden observarse algunas alteraciones gonadales y genitales. Se han descrito las siguientes:

-Sexo femenino

1.7.1. Aumento de la secreción de FSH en lactantes

El eje gonadotrófico humano presenta dos fases de máxima actividad, una en la época de la lactancia y otra al inicio de la pubertad, que persiste hasta la edad adulta. Se han medido los niveles séricos de FSH en niñas de 4 meses con antecedente de hipocrecimiento prenatal, y se ha observado que son superiores a los de niñas de 4 meses con peso adecuado al nacimiento. Esta diferencia en las cifras de FSH se mantiene a los 12 meses de vida³⁴.

1.7.2. Pubertad adelantada rápidamente evolutiva

Se considera pubertad adelantada la aparición de botón mamario en niñas menores de 9 años y el aumento de volumen testicular en niños menores de 10 años. En general suele ser una pubertad que evoluciona lentamente, pero en las niñas que presentaron peso bajo al nacimiento y manifiestan una pubertad adelantada, ésta puede ser rápidamente evolutiva, condicionando un avance en la edad de la menarquia y una talla final menor de la esperada. El hiperinsulinismo que presentan los sujetos con un peso bajo al nacimiento puede influir en la rápida progresión de la pubertad, ya que el hiperinsulinismo favorece la síntesis aumentada y precoz de andrógenos suprarrenales y ováricos.

1.7.3. Hiperandrogenismo ovárico subclínico

Las adolescentes con antecedente de PBEG con frecuencia presentan disfunción ovulatoria y alteraciones bioquímicas que reflejan un hiperandrogenismo, que al inicio de la adolescencia puede no manifestarse clínicamente. Este hiperandrogenismo subclínico de origen ovárico suele asociarse a aumento de la grasa abdominal, aún en ausencia de obesidad.

En un grupo de adolescentes no obesas, con ciclos menstruales regulares, talla baja y antecedente de PBEG, se han medido los niveles de insulina basal, colesterol total, LDL-colesterol, testosterona, 17-OH-progesterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, y se ha observado que son significativamente más elevados que los valores de referencia para el mismo sexo y edad. También es mayor la respuesta de LH y de 17-OH-progesterona al análogo de GnRH acetato de leuprorelina³⁵.

Se define como hiperandrogenismo ovárico funcional (FOH) a la respuesta ovárica anormal de 17-OH-progesterona al administrar un análogo de GnRH, independientemente de si los niveles de LH están elevados o los ovarios

son o no poliquísticos. No se observa una relación proporcional entre las alteraciones bioquímicas y las manifestaciones clínicas.

El desarrollo de un hiperandrogenismo ovárico clínico (acné, hirsutismo) puede ocurrir 2-3 años después de la menarquia. La metformina a dosis bajas se ha demostrado útil para evitar esta progresión: Mejora el perfil endocrinometabólico, la composición corporal y evita la aparición de hiperandrogenismo clínico. La utilidad de este fármaco sensibilizante a la insulina apoya la hipótesis de que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo compensador son factores clave en la génesis del hiperandrogenismo ovárico³⁶.

1.7.4. Tamaño uterino y ovárico reducidos

La restricción del crecimiento fetal se ha asociado a tamaño reducido del útero y los ovarios en la adolescencia. Ibáñez y colaboradores³⁴ compararon dos grupos de chicas de unos 18 años, uno con antecedente de peso bajo al nacimiento y otro con peso adecuado al nacimiento. Las chicas con antecedente de PBEG presentan ya al inicio de la adolescencia un tamaño uterino y ovárico menor que las chicas sin este antecedente. El seguimiento mediante ecografía mostró un aumento en el tamaño uterino al final de la adolescencia, que fue menor en las chicas con PBEG que en las chicas con PAEG, de forma que el tamaño uterino resultante fue un 20% menor en las chicas que habían nacido con peso bajo para su edad gestacional. El tamaño ovárico se mantuvo estable durante la adolescencia en ambos grupos, y al final de la adolescencia era un 40% inferior en las chicas con antecedente de PBEG.

1.7.5. Disminución de la frecuencia ovulatoria

El mismo grupo ha estudiado la función ovulatoria mediante mediciones semanales de progesterona en papel de filtro en chicas post-puberales eumenorréicas no obesas que habían presentado un peso al nacimiento adecuado o bajo para su edad gestacional. La ausencia de ovulación fue mucho mayor (40% vs 4%) en chicas con antecedente de PBEG. Las consecuencias a largo plazo de la restricción de crecimiento fetal sobre los sistemas hormonales incluyen una menor frecuencia de ovulación. La base fisiopatológica de esta alteración es la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo que presentan estas pacientes. El tratamiento de las pacientes que no ovulaban con metformina, que aumenta la sensibilidad a la insulina, durante 3 meses, provocó un descenso en los niveles basales de insulina, en los andrógenos séricos y en la grasa abdominal, y logró la ovulación en casi el 70% de las pacientes^{37,38}.

-Sexo masculino

1.7.6. Alteraciones en la diferenciación sexual: Hipospadias, con o sin criptorquidia

El antecedente de PBEG aumenta el riesgo de hipospadias congénito y de criptorquidia de 2 a 3 veces. Estudios en animales han demostrado que una restricción del crecimiento prenatal puede afectar el tamaño y la función testiculares en la edad adulta. La evidencia disponible apunta a una disfunción, al menos sutil, tanto de las células de Sertoli como de las células de Leydig³⁹.

1.7.7. Aumento de secreción de FSH en lactantes

En lactantes varones con antecedente de PBEG se han demostrado niveles de FSH 2-4 veces superiores que en lactantes con PAEG. No se han encontrado diferencias para la LH ni la inhibina B entre ambos grupos⁴⁰.

1.7.8. Subfertilidad y disminución de niveles de inhibina B en adultos

La restricción de crecimiento intrauterino se ha relacionado con un hipogonadismo hipergonadotrófico. Francois y colaboradores⁴¹ han estudiado si el hipocrecimiento fetal, medido por el peso al nacimiento, se relaciona con la subfertilidad masculina en la vida adulta. De un amplio grupo de parejas que consultaron por subfertilidad, se convirtieron los pesos al nacimiento del varón en SDS: Los varones con un análisis del semen normal tenían una media de SDS de peso al nacimiento de 0, igual que los varones con una causa objetivada de subfertilidad, mientras que los varones con análisis del semen anormal pero sin una causa objetivada tenían una media de SDS de peso al nacimiento de -0,5.

La asociación entre restricción de crecimiento fetal y disfunción gonadal humana, en concreto subfertilidad masculina, se atribuye al menos en parte a una pérdida de células de Sertoli en etapas tempranas de la vida. Dicho déficit de células de Sertoli puede explicar los bajos niveles de inhibina B que presentan los varones que tuvieron BPEG⁴².

1.8. Alteraciones de otros órganos secundarias al hipocrecimiento prenatal

1.8.1. Alteraciones tiroideas

Cianfarani y colaboradores⁴³ midieron los niveles de hormona estimulante del tiroides (TSH) en niños prepuberales con antecedente de PBEG. Se dividieron en dos grupos según hubieran presentado o no crecimiento compensador, definido en este estudio por un z-score de 0 o superior en la talla actual, corregida por la talla media de los padres. Los niños con crecimiento en talla no compensador presentaban niveles de TSH significativamente mayores que los niños con crecimiento en talla compensador. Este hallazgo de TSH elevadas en niños con BPEG al nacimiento que no presentaron crecimiento recuperador, podría reflejar que las modificaciones endocrino-metabólicas que ocurren debido a la restricción de crecimiento fetal incluyen la función tiroidea.

1.8.2. Alteraciones renales

Estudios en animales y en humanos han demostrado que el volumen del riñón al nacimiento y el número de nefronas son menores si ha habido restricción del crecimiento fetal. Esta disminución se mantiene en la vida adulta, y aparece una hipertrofia glomerular, como mecanismo compensatorio del menor número de glomérulos. A pesar de ello, la función renal durante la vida adulta está afectada, y el riesgo de insuficiencia renal es mayor⁴⁴.

López-Bermejo y colaboradores⁴⁵ se han planteado si esta alteración funcional está ya presente durante la infancia. Para ello han estudiado en niños sanos de edad escolar si el peso al nacimiento se relaciona con la creatinina sérica y con la tasa de filtrado glomerular. Se ha observado que, a medida que se incrementa el z-score de peso al nacimiento, aumenta la tasa de filtrado glomerular y disminuye la creatinina sérica de forma significativa.

1.9. Catch-up

El grupo de niños con PBEG es heterogéneo en su composición corporal al nacimiento y en su evolución postnatal:

1. Los niños con disminución del crecimiento prenatal que afecta tanto al peso como a la longitud presentan, al nacer, una composición corporal similar a la de los niños con PAEG. Es frecuente que estos niños recuperen sólo parcialmente el peso y longitud en el primer año de vida.

2. Los niños con disminución del crecimiento que afecta más al peso, con una longitud próxima a la esperada para su edad gestacional, presentan una menor proporción de grasa al compararlos con niños con PAEG, y es más habitual que recuperen completamente su peso y longitud durante los primeros meses de vida.

En conjunto, el 85-90% de los niños con restricción del crecimiento fetal muestra un crecimiento postnatal recuperador en los primeros años de vida, atravesando algunos de ellos dos o más líneas de percentil en las gráficas de crecimiento.

El catch-up o crecimiento recuperador o compensador se define como un aumento en el z-score o “standard deviation score” (SDS) de peso igual o mayor a 0,67, que corresponde a la amplitud de cada banda limitada por dos líneas de percentil en las gráficas estándar de crecimiento (por ejemplo, la anchura de la banda limitada por P10 y P25, o por P25 y P50)

Un 10-15% de los niños que han nacido con PBEG no presentan crecimiento recuperador. Estos niños presentan una talla baja y una sensibilidad normal a la insulina.

1.10. Consecuencias postnatales del catch-up

-1.10.1. Adrenarquia exagerada, pubarquia precoz e hiperandrogenismo ovárico. Modulación de esta secuencia por polimorfismos

La **pubarquia precoz** (PP) es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y antes de los 9 años en niños, sin acompañarse de otros signos puberales, como aparición de botón mamario o aumento de volumen testicular.

La pubarquia precoz es más frecuente en niñas, y el mecanismo subyacente es un aumento de los andrógenos suprarrenales, en concreto del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Este hecho se conoce como **adrenarquia** y determina una aceleración transitoria y moderada del crecimiento y de la edad ósea, de forma que las pacientes con adrenarquia exagerada y pubarquia precoz suelen presentar una talla alta para su edad cronológica, pero acorde a su edad ósea, en el momento de su diagnóstico.

Aproximadamente la mitad de las niñas que han presentado pubarquia precoz desarrolla, durante la adolescencia, un cuadro de **hiperandrogenismo ovárico** caracterizado por hirsutismo, exceso de grasa corporal a nivel central y disfunción ovulatoria. Este cuadro cursa con hiperinsulinismo, que favorece la síntesis aumentada y precoz de andrógenos suprarrenales y ováricos. La

administración de fármacos sensibilizantes a la insulina es capaz de frenar la progresión del hiperinsulinismo y del hiperandrogenismo. Estas pacientes presentan además un perfil lipídico aterogénico, y por este motivo mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta. Este síndrome de hiperandrogenismo ovárico es más frecuente en niñas con pubarquia precoz que presentaron un peso al nacimiento bajo para su edad gestacional, seguido de una recuperación excesiva de peso. Estas pacientes son las que presentan mayor grado de hiperinsulinismo, lo que estimula la síntesis de andrógenos^{36,46}.

Ibáñez y colaboradores compararon chicas que presentaron pubarquia precoz durante la infancia con chicas sin este antecedente, y observaron que el peso al nacimiento del grupo con PP era significativamente inferior que el peso al nacimiento del grupo sin PP, siendo la edad gestacional similar en ambos grupos. En todas las pacientes con PP, ésta fue secundaria a adrenergia prematura, documentada por niveles elevados de androstendiona y sulfato de dehidroepiandrosterona en el momento del diagnóstico. El peso al nacimiento había sido aún más bajo en un subgrupo de chicas que desarrollaron posteriormente hiperandrogenismo ovárico. Por otro lado, los niveles de insulina alcanzados tras una sobrecarga oral de glucosa fueron mayores en las chicas que habían presentado menores pesos al nacimiento. Este hiperinsulinismo estimula la síntesis ovárica de andrógenos. Un peso bajo para la edad gestacional se relaciona, pues, con mayor riesgo de pubertad precoz durante la infancia, así como con hiperandrogenismo ovárico posterior.

El síndrome de hiperandrogenismo ovárico es un factor de riesgo para la aparición de diabetes mellitus tipo 2, por un lado, e infertilidad, por otro^{47,48}.

Modulación de esta secuencia por polimorfismos

El número variable de repeticiones en tándem (VNTR) del gen de la insulina (INS) es un polimorfismo frecuente que se relaciona con los niveles de transcripción del gen de la insulina: Una persona puede tener las combinaciones de alelos I/I, I/III o III/III. Se ha investigado si este polimorfismo tiene alguna influencia en la asociación entre peso bajo al nacimiento e hiperinsulinismo que se ha descrito en niñas con pubarquia precoz.

Al estudiar chicas con pubarquia precoz y chicas control, se ha comprobado que la distribución del genotipo INS VNTR es similar en ambos grupos. Sin embargo, se ha visto que dentro del grupo de chicas con pubarquia precoz, el genotipo de INS VNTR se relacionaba con la severidad del cuadro: Aquellas con tipos I/I y I/III habían nacido con menor peso y presentaban menor sensibilidad a la insulina (niveles de insulina mayores ante una sobrecarga oral de glucosa). Las chicas con genotipo III/III habían nacido con mayor peso y presentaban mayor sensibilidad a la insulina. En las que presentaron pubarquia precoz, el hiperinsulinismo se relacionaba tanto con el bajo peso al nacimiento como con la presencia de alelos tipo I en el gen INS VNTR⁴⁹.

El polimorfismo -675 4G/5G inserción/delección en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) se ha relacionado con algunos componentes del síndrome metabólico. Este polimorfismo podría ser más frecuente en pacientes con pubarquia precoz, que se encuentran en riesgo de hiperandrogenismo hiperinsulinémico.

López-Bermejo y colaboradores⁵⁰ estudiaron chicas con pubarquia precoz y chicas control, genotipándolas para -675 4G/5G en el gen del PAI-1 y estimando la resistencia a la insulina y la secreción de insulina mediante el método HOMA. Las frecuencias para las tres combinaciones posibles de alelos (4G4G, 4G5G y 5G5G) fueron similares en ambos grupos. La presencia del alelo 5G, sin embargo, se relacionó con resistencia a la insulina en los dos grupos. La coexistencia, junto con este alelo de riesgo, del antecedente de bajo peso al nacer y un índice de masa corporal (IMC) elevado se relacionó con un incremento aún mayor de la resistencia a la insulina. Es decir, que la existencia de este polimorfismo no se asocia a pubarquia precoz, pero la presencia del alelo 5G aumenta el riesgo de resistencia a la insulina ya existente por el antecedente de PBEG y elevado IMC actual.

En el gen del receptor de andrógenos se ha descrito un polimorfismo consistente en la longitud variable de la repetición del trinucleótido CAG. La presencia de menor número de repeticiones de CAG se asocia a mayor sensibilidad a los andrógenos. El hiperandrogenismo de origen ovárico, que es la base bioquímica del síndrome de ovario poliquístico, habitualmente es precedido por la aparición de pubarquia precoz, y quizá esta presentación temprana tenga relación con una sensibilidad aumentada a los andrógenos.

Se estudió este polimorfismo en niñas con pubarquia precoz y niñas control. Las primeras presentaban una media de repeticiones de CAG menor que los controles y una frecuencia mayor de alelos “cortos”, con 20 o menos repeticiones. Entre las niñas PP post-menárquicas, a menor número de repeticiones CAG, mayores eran los grados de acné e hirsutismo, y los niveles de testosterona. Una longitud menor de la repetición CAG en el gen del receptor de andrógenos, que conlleva una mayor sensibilidad a los andrógenos, aumenta el riesgo de pubarquia precoz y de hiperandrogenismo de origen ovárico⁵¹.

-1.10.2. Resistencia a la insulina y aumento de la adiposidad central

La resistencia a la insulina y el aumento de adiposidad central parecen ser los mecanismos subyacentes en la relación entre bajo peso al nacimiento, crecimiento postnatal excesivo y riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en la vida adulta.

Los recién nacidos con BPEG muestran un aumento en la sensibilidad a la insulina para la utilización celular de la glucosa en las primeras 48 horas de vida; sin embargo, pasados los primeros meses de vida, la sensibilidad a la insulina disminuye de forma marcada si han presentado crecimiento compensador (“catch-up”)^{52,53}.

Ibáñez y colaboradores^{54,55} han llevado a cabo un seguimiento longitudinal de niños nacidos con PBEG que han presentado catch-up, midiendo la resistencia a la insulina y la composición corporal mediante DXA a los 2, 3 y 4 años de vida. A los 2 años, los niños con antecedente de PBEG tenían más sensibilidad a la insulina que los niños con antecedente de PAEG, con una composición corporal similar. Entre los 2 y 4 años, a pesar de un aumento en peso y en IMC similar a niños PAEG, los niños PBEG aumentan su grasa abdominal y adiposidad global más que los niños PAEG. A la edad de 4 años, los niños PBEG tienen mayor adiposidad y resistencia a la insulina que los niños PAEG. Además, en los niños con antecedente de PBEG, la grasa total y abdominal a los 4 años se relaciona más estrechamente con el incremento de peso entre el nacimiento y los 2 años, que con el incremento de peso entre los 2 y 4 años. Entre los 4 y 6 años de edad, la adiposidad de los niños PBEG aumentó aún más. A la edad de 6 años, la media de grasa visceral medida por RM era en niños PBEG más de un 50% superior que en niños PAEG.

-1.10.3. Inflamación de bajo grado

Cada vez más se reconoce la resistencia a la insulina como un estado inflamatorio crónico de bajo grado. Existen similitudes entre la resistencia a la insulina y la aterosclerosis, otro estado inflamatorio. Ambos comparten mecanismos fisiopatológicos, como la activación crónica del sistema inmunitario innato. Éste, en respuesta a diferentes agresiones, da lugar a una respuesta inicial mediante la liberación de diferentes citoquinas y reactantes de fase aguda. El objetivo de esta respuesta sería no sólo erradicar agentes infecciosos o reparar tejidos lesionados, sino también, a través de un aumento en la resistencia a la insulina, dirigir los sustratos energéticos hacia órganos vitales.

Existe evidencia de que algunos polimorfismos en los genes de las moléculas que regulan la cascada inflamatoria se relacionan con la composición corporal y con la acción de la insulina. La predisposición genética a un aumento en la producción de estos mediadores se asocia a trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular.

El aumento de citoquinas pro-inflamatorias (TNF- α , interleucina-6) o la disminución de moléculas anti-inflamatorias (adiponectina), evolutivamente suponían una ventaja, pero en la actualidad dan lugar a enfermedades relacionadas con un estado inflamatorio de bajo grado, como la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular^{56,57}.

2. Resistencia a la insulina

2.1. Efectos de la insulina

La insulina es una hormona polipeptídica (51 aminoácidos) que actúa a nivel de prácticamente todos los tipos celulares (se ha demostrado que la mayor parte de las células contienen receptores para insulina en sus membranas). Muchos de los efectos de la insulina dependen del tipo celular sobre el que actúa.

En la mayoría de los tipos celulares, la unión de la insulina a su receptor da lugar a un aumento de la entrada de glucosa en la célula, a través de un proceso de difusión facilitada. La unión de la insulina a su receptor causa un cambio de conformación en el dominio intracelular de la proteína receptora, lo que pone en marcha una serie de reacciones enzimáticas que dan lugar a la liberación de proteínas transportadoras de glucosa desde los almacenes intracelulares hasta la membrana plasmática. Este efecto ocurre en gran medida en los tejidos muscular y adiposo.

Las dos principales excepciones son el hígado y el cerebro: Estos tipos celulares ya son altamente permeables a la entrada de glucosa, incluso en ausencia de insulina.

La insulina estimula también la glucólisis, de forma que la glucosa que ha entrado en la célula sea aprovechada a través de la respiración celular.

Otras acciones de la insulina son:

- Estimula la síntesis de glucógeno en el hígado y en el músculo.
- Inhibe la gluconeogénesis, sobre todo en el hígado.
- Estimula la proteosíntesis e inhibe la proteólisis en el hígado, el músculo y el tejido adiposo.
- Estimula la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos e inhibe la lipólisis en el hígado y en el tejido adiposo.
- Estimula la entrada de lipoproteínas en el tejido adiposo.

Rizza y colaboradores⁵⁸ estudiaron ya en 1981 los efectos cuantitativos de la insulina sobre la producción y la utilización de glucosa en el ser humano: Se administró a 15 personas sanas insulina a una velocidad secuencialmente creciente entre 0,2 mU/kg.min y 5,0 mU/Kg.min durante 8 horas. La producción y la utilización de glucosa se midieron mediante isótopos, y la tasa de ocupación de los receptores de insulina se estimó por la unión de insulina a los eritrocitos. La producción de glucosa se encontraba totalmente suprimida con concentraciones de insulina de 60 mU/ml. La máxima utilización de glucosa (10-11 mg/kg.min) ocurrió con concentraciones de insulina de 200-700 mU/ml. Los efectos máximos de la insulina sobre la producción y la utilización de glucosa ocurrieron cuando la concentración de insulina causaba una tasa de ocupación de

receptores del 11% y del 49%, respectivamente. Ello indica que la producción de glucosa es más sensible a cambios en el nivel de insulina que la utilización de glucosa.

2.2. Diabetes tipo 2

El inquietante aumento de la prevalencia de la diabetes tipo 2 y la morbilidad asociada a esta enfermedad son dos retos para los sistemas sanitarios de todo el mundo. La diabetes tipo 2 se caracteriza por una reducción de los efectos periféricos de la insulina, con una disminución de la captación periférica de glucosa a nivel de músculo y del tejido adiposo. El aumento en la prevalencia de la diabetes tipo 2 es proporcional al aumento en la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso. En el desarrollo de ambas enfermedades influyen cambios ambientales, como la mayor disponibilidad de alimentos y la disminución del ejercicio físico. La resistencia a la insulina, que desempeña un papel principal en la progresión desde la intolerancia a la glucosa hacia la diabetes, es también frecuente en la obesidad.

Una población que ha sido objeto de numerosos estudios acerca de resistencia a la insulina y diabetes son los indios Pima de Arizona (EE.UU.), ya que en este grupo la prevalencia de diabetes de tipo 2 en la edad adulta se aproxima al 50%.

En la diabetes tipo 1, que suele debutar en la juventud, la causa es la destrucción de las células β del páncreas, por un mecanismo autoinmune, que parece requerir de una base genética y de un desencadenante ambiental, posiblemente vírico.

En la diabetes tipo 2, de debut habitualmente más tardío, existe un defecto en las células β o una resistencia a la acción de la insulina, de forma que no se pone en marcha la respuesta que la insulina normalmente desencadena en personas no diabéticas. También en esta enfermedad existe una susceptibilidad genética o familiar, más fuerte que en la tipo 1. La concordancia entre gemelos monocigóticos es casi del 100%.

Cuando existe resistencia a la insulina, cantidades normales de insulina son incapaces de provocar una respuesta normal a la insulina en las células del tejido graso, muscular y hepático:

- 1) En los adipocitos, la resistencia a la insulina resulta en un aumento de la hidrólisis de los triglicéridos almacenados, lo que eleva los niveles de ácidos grasos libres en sangre.
- 2) En las células musculares, la resistencia a la insulina disminuye la entrada de glucosa, y su almacenamiento local en forma de glucógeno.

- 3) En los hepatocitos, la resistencia a la insulina también resulta en una menor síntesis de glucógeno y un fallo en la supresión de la producción de glucosa.

Unos niveles elevados de ácidos grasos libres, junto con una disminución en la captación muscular de glucosa y un aumento en la producción hepática de glucosa, en conjunto dan lugar a glucemias elevadas.

2.3. Medición de la resistencia a la insulina

Se han empleado diversos tests para intentar medir el grado de resistencia a la insulina. Algunos de ellos requieren la infusión de glucosa y/o de insulina, así como extracciones repetidas durante la prueba, y otros se basan en determinaciones en ayunas.

2.3.1. Métodos con administración de glucosa y/o insulina

Clamp euglicémico-hiperinsulinémico

Es el “gold standard” en la medición de la resistencia a la insulina. También se llama clamp de resistencia a la insulina (Clamp IR)

DeFronzo y colaboradores⁵⁹, que describieron esta técnica en 1979, empleaban el siguiente procedimiento:

Se realiza una infusión continua de insulina a un ritmo constante de 1,25 mU/kg.min, de forma que se consigue una insulinemia elevada de forma permanente, por encima de la insulinemia correspondiente al periodo de ayuno. Los niveles de glucosa se determinan cada 5 minutos durante los 120 minutos que dura la prueba, y se mantiene la euglicemia (5 mmol/l) mediante la infusión de suero glucosado al 20% en cantidades variables (en la cantidad que sea necesaria para mantener la euglicemia). A mayor sensibilidad a la insulina, mayor cantidad de glucosa será necesario infundir. Como cantidad de glucosa de la cual ha dispuesto el organismo se toma la media de la cantidad de glucosa infundida a lo largo de los últimos 30 minutos de la prueba. El índice de resistencia a la insulina según este clamp se calcula dividiendo la tasa media de infusión de glucosa por el nivel medio de insulina infundido durante los últimos 30 minutos. En la actualidad se tienen en cuenta la insulina y la glucosa infundidas en los últimos 60 minutos.

Clamp hiperglucémico

Este método mide fundamentalmente la capacidad de respuesta secretora de insulina, ante el estímulo que representa una glucemia de 10 mmol/l.

También puede emplearse para estimar la resistencia a la insulina: Se divide la insulinemia media durante un periodo de tiempo por la tasa media de infusión de glucosa durante el mismo periodo, y si para la misma glucemia la secreción de insulina es mayor, es mayor también la resistencia a la insulina.

Test de tolerancia endovenosa a la glucosa

La respuesta de insulina plasmática o de péptido C a una infusión constante de glucosa a un ritmo de 5 mg/kg.min durante 90 minutos proporciona una estimación de la función de las células β pancreáticas, según han observado Levy y colaboradores⁶⁰. Este método tiene la ventaja de ser menos agresivo que otros, ya que en este test a una persona de 70 kg se le administrarían aproximadamente 30 gr de glucosa a lo largo de 90 minutos. Este grupo observó que en la representación gráfica las concentraciones de insulina y péptido C respecto a las de glucosa fueron casi lineales. La pendiente de estos “vectores” se correlacionaba de forma significativa con la función de las células β pancreáticas, y era menor en los pacientes diabéticos de tipo 2 que en los sujetos sanos. Dichos vectores fueron extrapolables para predecir las concentraciones de insulina y péptido C en un test hiperglucémico de 12 mmol/l.

Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)

Una forma de medir la tolerancia oral a la glucosa es administrar 1,75 gr glucosa/kg peso (máximo 75 g) y realizar mediciones de los niveles de glucosa e insulina a los 0-30-60-120 minutos.

En un test de tolerancia a la glucosa, el cociente

$$\frac{\text{Área bajo la curva Insulina 0 min – Insulina 120 min}}{\text{Área bajo la curva Glucosa 0 min – Glucosa 120 min}} \quad \text{estima la}$$

función de las células β pancreáticas, ya que mide la cantidad de insulina secretada en respuesta a la cantidad de glucosa administrada.

La insulinemia a los 120 minutos de un TTOG, o el área bajo la curva, son útiles cuando la población estudiada no es diabética, pero no si se estudian pacientes diabéticos, al presentar un déficit secretor.

2.3.2. Métodos basados en datos basales

Insulinemia basal

A medida que aumenta la resistencia a la insulina, la célula β pancreática responde con un aumento compensador de la secreción de insulina. La elevación de la insulina es un predictor del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. La facilidad de medir la insulinemia basal ha hecho que sea uno de los métodos más utilizados para el estudio de la resistencia a la insulina en poblaciones grandes. Pero existe solapamiento entre los resultados de sujetos normales y resistentes a la insulina. En pacientes diabéticos su validez es mucho menor ya que, a consecuencia del déficit en la secreción de insulina, la insulinemia puede ser baja aunque la resistencia a la insulina sea alta.

Homeostasis model of assessment (HOMA)

Se basa en el hecho de que las concentraciones basales de glucosa plasmática e insulina plasmática son dependientes una de otra, al formar parte de un circuito fisiológico de retroalimentación. Cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a costa de que exista una glucemia elevada. A la inversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia puede mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora. Se ha creado un modelo por ordenador que permite predecir o calcular dichas concentraciones a partir de diferentes grados de deficiencia de células β pancreáticas y de resistencia a la insulina. Es el cociente:

$$\frac{\text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glucosa en ayunas (mmol/l)}}{22,5}$$

La estimación de la resistencia a la insulina por el método HOMA se correlaciona con los valores obtenidos en el clamp hiperinsulinémico-euglucémico y con la concentración de insulina en ayunas con una $p < 0,001$.

La estimación de la función deficiente de las células β pancreáticas por el método HOMA se correlaciona con los valores obtenidos en el clamp hiperglucémico y en el test de tolerancia endovenosa a la glucosa también de forma significativa ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente)⁶¹.

El grado de sensibilidad a la insulina varía ampliamente, incluso en personas sanas. Es difícil determinar un límite que separe la normalidad de la resistencia a la insulina.

2.4. Metabolismo de la glucosa y los lípidos en recién nacidos con PBEG

Se ha comprobado que, a las 48 horas de vida, los recién nacidos pequeños para su edad gestacional tienen niveles menores de glucosa e insulina, y mayores de IGFBP-1, ácidos grasos libres y β -hidroxibutirato, en comparación con los recién nacidos normales para su edad gestacional.

Muestran, pues, una mayor sensibilidad periférica a la insulina, con un mayor aprovechamiento de glucosa por parte de las células, pero una menor sensibilidad a la insulina a nivel hepático, con una menor supresión de la lipólisis y la cetogénesis. Esta segunda observación podría deberse también a que los recién nacidos con PBEG tienen mayores niveles de GH, hormona que es lipolítica y cetogénica⁵².

2.5. Sensibilidad a la insulina y secreción de insulina en niños con antecedente de PBEG

Se ha estudiado la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina en **niños de 1 año**, midiendo por un lado su concentración de insulina en ayunas y por otro lado el aumento de insulina en sangre que presentan durante los 10 minutos siguientes a la administración endovenosa de glucosa.

Los niveles más altos de insulina en ayunas correspondían a niños con antecedente de bajo peso al nacimiento que habían presentado catch-up de peso. Los niveles más bajos correspondían a niños con peso bajo al nacimiento que no habían experimentado catch-up de peso. Entre ambos extremos se encontraban los niveles de los niños que nacieron con un peso adecuado.

Se midió la secreción de insulina ante un aporte endovenoso de glucosa: Los que fabricaron mayor cantidad de insulina ante dicha sobrecarga de glucosa fueron los que habían presentado catch-up de longitud. La insulina es un importante factor de crecimiento durante la infancia, y una mayor capacidad de secreción de insulina puede permitir un grado mayor de crecimiento⁶².

Mericq y colaboradores⁵³ han estudiado los cambios longitudinales que se producen en la insulinemia basal y en la secreción de insulina **entre el nacimiento y los 3 años de edad** en niños con antecedente de PBEG. Para medir la capacidad de secreción de insulina realizaban un test de tolerancia endovenosa a la glucosa. Los niños con antecedente de PBEG presentaban a las 48 horas de vida niveles de insulina menores que los niños que mostraron PAEG, pero a la edad de 3 años sus niveles de insulina basal eran mayores y relacionados directamente con el grado de crecimiento entre el nacimiento y los 3 años de edad. La secreción inicial de insulina en respuesta a la glucosa endovenosa no difería entre niños PBEG y PAEG, pero los niños con antecedente de PBEG

mostraban un menor índice de utilización de la glucosa. Los niños con antecedente de PBEG muestran, pues, una transición desde una baja insulinemia basal con sensibilidad aumentada a la insulina al nacimiento, hacia una resistencia a la insulina a la edad de 3 años, proporcional al grado de crecimiento postnatal.

La medición de la resistencia a la insulina en el niño pequeño mediante las técnicas utilizadas en niños mayores o adultos es agresiva, pues requiere la infusión de glucosa y/o insulina, así como múltiples extracciones.

La medición de la adiposidad central, el método HOMA y el grado de crecimiento postnatal, pueden ser métodos alternativos para la estimación de la resistencia a la insulina en el niño pequeño.

Se ha estudiado asimismo la tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y secreción de insulina de un grupo de **niños prepuberales** (media de edad: 9 años) con antecedente de PBEG, en comparación con niños de la misma edad que presentaron PAEG.

Para ello se ha realizado:

- Un test de tolerancia a la glucosa, que mide la cantidad de insulina fabricada o secretada en respuesta a la cantidad de glucosa administrada, y así estima la función de las células β pancreáticas.
- Un clamp hiperinsulinémico-euglucémico, que mide la sensibilidad a la insulina, ya que en condiciones de euglucemia estable, la tasa de aporte de glucosa exógena, en mg/min, equivale a la tasa de consumo celular de glucosa, en mg/min, estimulado por la insulina.

Los resultados han sido una ausencia de diferencias para la tolerancia a la glucosa y la función de las células β , y una diferencia en la sensibilidad a la insulina, de forma que los niños con antecedente de PBEG tenían menos sensibilidad a la insulina siendo, dentro de este grupo, más sensibles los que no habían presentado catch-up, y menos sensibles los que sí habían presentado catch-up. Los niños con antecedente de PBEG que habían presentado catch-up y tenían un IMC $> 17 \text{ kg/m}^2$ eran, de todos, los menos sensibles a la insulina⁶³.

2.6. Composición corporal y resistencia a la insulina

La relación entre masa grasa corporal y resistencia a la insulina está bien documentada en el adulto. Existe una correlación entre el grosor del panículo adiposo y los niveles basales de insulina.

Los adultos con sobrepeso y un test de tolerancia oral a la glucosa alterado tienen un riesgo de desarrollar diabetes de un 5-10% cada año, y la resistencia a la insulina es la principal causa de progresión a la diabetes en estas

personas. Se ha demostrado que la pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina y retrasa o previene el desarrollo de diabetes.

Pero este cambio en la sensibilidad a la insulina tiene que ver con modificaciones en la cantidad de grasa en compartimentos específicos: La grasa abdominal representa un 15-18% del total del varón adulto y un 7-9% del total de la mujer adulta, aproximadamente. Pero dentro de la grasa abdominal existe una fracción subcutánea y una fracción visceral, que drenan mediante sistemas venosos diferentes, e influyen de forma distinta en el desarrollo de resistencia a la insulina.

El aumento en la sensibilidad a la insulina que ocurre al perder peso es proporcional a la disminución de tejido adiposo visceral (TAV), el tejido adiposo intraabdominal que incluye la grasa peritoneal y la intrahepática. La cantidad de TAV es el factor que más influye en la resistencia a la insulina⁶⁴.

En niños obesos, la masa grasa corporal es el marcador que más se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, lo que subraya la importancia del control del peso en los primeros años de la vida⁶⁵.

Weiss y colaboradores⁶⁶ compararon un grupo de adolescentes obesos con disminución de su tolerancia a la glucosa frente a un grupo de adolescentes obesos con tolerancia normal a la glucosa. Midieron la distribución de su grasa abdominal mediante resonancia magnética: El grupo con disminución de tolerancia a la glucosa presentaba más cantidad de grasa visceral y menos cantidad de grasa subcutánea.

La relación en niños entre masa grasa total y sensibilidad a la insulina se da tanto en caucásicos, como en latinoamericanos o afroamericanos. Seguramente la masa grasa influye de forma diferente según la etnia, pero aún no se conoce la fuerza de esta asociación en cada grupo étnico.

3. Adipocitoquinas

El concepto de tejido adiposo ha cambiado en gran medida en los últimos años, y se ha dejado de considerar un tejido pasivo encargado de almacenar triglicéridos. En la actualidad es reconocido como un importante órgano endocrino, que interviene en la regulación de la homeostasis de la energía, y cuyas funciones hormonales están siendo investigadas en profundidad.

En el tejido adiposo se fabrican y secretan gran variedad de sustancias biológicamente activas conocidas en su conjunto como adipocitoquinas, que tienen acciones a nivel del propio tejido adiposo (de forma autocrina o paracrina) y también en el resto del organismo (p. ej. sobre la tensión arterial, la coagulación, o el sistema inmune).

A continuación se comentan la adiponectina, y más brevemente otras adipocitoquinas (leptina, visfatina, omentina y vaspina).

3.1. Adiponectina

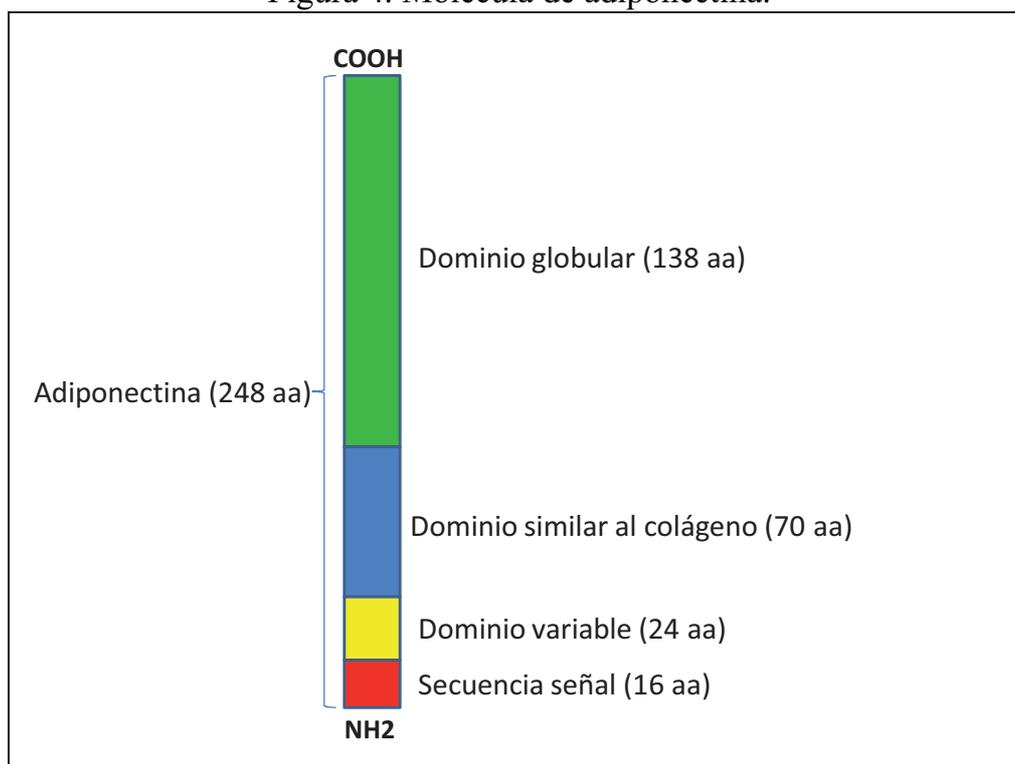
Es una adipocitoquina sintetizada sobre todo por el tejido adiposo, aunque recientemente se ha comprobado que es fabricada también por las células musculares del músculo esquelético y del miocardio, así como por el endotelio.

Está formada por 248 aminoácidos y consta de 4 dominios:

- un dominio globular
- una región muy similar al colágeno (tipos VIII y X) y al componente C1q del complemento
- una región variable según la especie
- un péptido señal que permite la secreción al exterior de los adipocitos

La figura 4 muestra su estructura:

Figura 4. Molécula de adiponectina.



Fuente: Ahima RS⁶⁷. Elaboración: Propia.

La adiponectina circula en diferentes isoformas derivadas de modificaciones como hidroxilaciones y glicosilaciones, las cuales se ensamblan para formar trímeros, hexámeros y oligómeros de mayor orden. Se llama adiponectina de alto peso molecular al oligómero formado por varios hexámeros. Los monómeros de adiponectina no se encuentran en la circulación, sino que están confinados al interior de los adipocitos.

En el ser humano adulto, la hormona adiponectina es un marcador de sensibilidad a la insulina. Inicialmente se pensó que se correlacionaba con la obesidad, en sentido inverso, pues los obesos presentaban niveles disminuidos de adiponectina, y los no obesos presentaban niveles más altos de adiponectina, de forma que parecía ejercer un efecto protector contra la obesidad. Posteriormente se ha comprobado que lo que refleja realmente es el grado de sensibilidad a la insulina, ya que en adultos diabéticos tipo 2 está disminuida, aunque no sean obesos, y en adultos sin diabetes tipo 2 está elevada, aunque sean obesos.

Los niveles de adiponectina se correlacionan negativamente con los de glucosa, insulina y triglicéridos y con el índice de masa corporal, y se correlacionan positivamente con los niveles de colesterol HDL y con la utilización de glucosa estimulada por la insulina.

La concentración plasmática de adiponectina se encuentra disminuida antes del inicio de la resistencia a la insulina, de forma que probablemente la hipoadiponectinemia contribuya al desarrollo de la resistencia a la insulina. Cuando la sensibilidad a la insulina mejora, ya sea por una disminución de peso o por tratamiento con fármacos sensibilizadores a la insulina, los niveles de adiponectina aumentan.

Sin embargo, Lu y colaboradores⁶⁸ proponen que la hipoadiponectinemia no sería la causa, sino el resultado en el tejido adiposo de la resistencia a la insulina secundaria a la obesidad. Según estos autores, la hipoadiponectinemia mediaría los efectos metabólicos que la obesidad tiene en el resto de tejidos, p. ej. hígado y músculo esquelético.

Los niveles de la isoforma de alto peso molecular (HMW) de la adiponectina se relacionan con una mayor sensibilidad a la insulina.

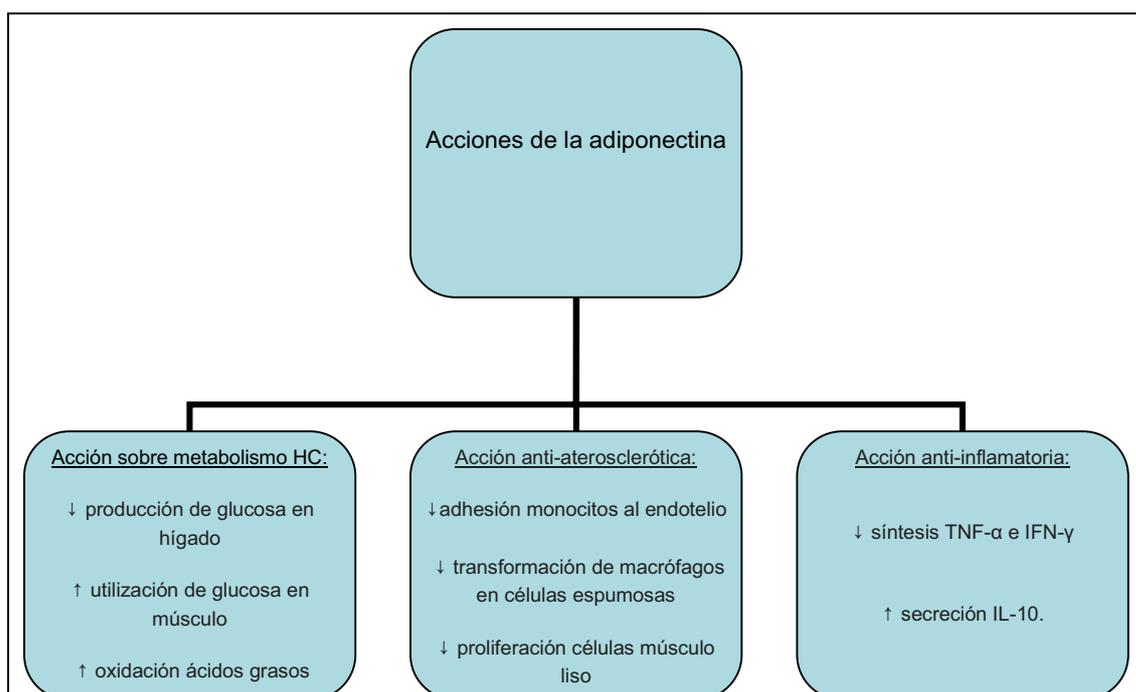
Se ha investigado si del gen de la adiponectina, localizado en el cromosoma 3 (3q27), existen variantes que predispongan al desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad, y efectivamente varios polimorfismos del gen de la adiponectina están asociados con estas condiciones. Los ratones deficientes en adiponectina desarrollan precozmente intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, aumento de los ácidos grasos libres (AGL) en suero y proliferación excesiva de células del músculo liso vascular. La sobreexpresión de adiponectina en ratones da lugar a una mejora en la sensibilidad a la insulina y en la tolerancia a la glucosa, y una disminución de los niveles de AGL⁶⁹.

Varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la región codificadora del gen de la adiponectina y en las secuencias próximas se relacionan en mayor o menor grado con la aparición de diabetes tipo 2.

3.1.1. Efectos de la adiponectina

Cada vez existe más evidencia sobre los importantes efectos que ejerce la adiponectina en el metabolismo de los carbohidratos, mejorando el metabolismo de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina. Esta adipocitoquina tiene además acciones anti-aterosclerótica y anti-inflamatoria (Figura 5).

Figura 5. Acciones de la adiponectina.



-En el hígado, aumenta la sensibilidad a la insulina, favorece la oxidación de ácidos grasos y disminuye la producción de glucosa.

-En el músculo, estimula la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos.

-En la pared vascular, inhibe la adhesión de monocitos al endotelio, la transformación de macrófagos en células espumosas y disminuye la proliferación de células del músculo liso: Todo ello frena el desarrollo de la aterosclerosis^{70,71,72}.

-La acción antiinflamatoria de la adiponectina se basa en su capacidad para suprimir la síntesis de TNF- α e IFN- γ , así como inducir la secreción de IL-10.

La adiponectina actúa a través de dos receptores, adipoR1 y adipoR2, ambos con presencia en casi todos los tejidos, aunque adipoR1 es más abundante en el músculo esquelético y adipoR2 lo es más en el hígado. El ayuno aumenta la expresión de ambos receptores y tanto la ingesta como la insulina regulan a la baja el número de receptores⁷³.

Los ratones con niveles reducidos de expresión de adipoR1 y adipoR2 presentan resistencia a la adiponectina, la cual puede dar lugar a resistencia a la insulina.

De hecho, la regulación a la baja de receptores de adiponectina causada por la obesidad es un mecanismo por el cual la obesidad puede causar

resistencia a la insulina (la adiponectina no puede ejercer su efecto “sensibilizador” a la insulina) y diabetes.

Respecto al ser humano, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen menor expresión de receptores de adiponectina en tejido muscular. Algunos polimorfismos de los receptores de adiponectina han sido relacionados con elevada predisposición a presentar diabetes tipo 2.

La adiponectina circula en plasma en concentraciones de entre 4 y 30 µg/ml, mucho mayores que otras hormonas y citoquinas. Existe diferencia según el sexo durante la edad adulta: Sus niveles son mayores en mujeres que en varones. Están disminuidos en individuos con exceso de grasa intraabdominal. La hipoadiponectinemia se ha relacionado con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, y también es un factor de riesgo para la aparición de algunos cánceres que se han relacionado con la sobrealimentación, como neoplasias de mama, colon, útero y próstata⁷⁴.

Puesto que una adiponectina disminuida es marcador de resistencia a la insulina en el adulto, sería de interés saber si también lo es en el niño: Cianfarani y colaboradores investigaron si los niños con antecedente de peso bajo al nacimiento, que tendrían un mayor riesgo de presentar en la vida adulta enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina, presentan niveles disminuidos de adiponectina. Se ha observado que, en efecto, muestran una disminución importante de las cifras de adiponectina; ello podría ser de utilidad para detectar qué niños con antecedente de bajo peso al nacimiento tienen más riesgo de desarrollar enfermedades como diabetes mellitus tipo 2. Además, los niños con antecedente de bajo peso al nacimiento que presentaron catch-up (definido por los autores del trabajo como talla alcanzada por el niño, corregida por talla media de los padres, de 0 z-score o superior) muestran niveles de adiponectina claramente inferiores que los niños con antecedente de bajo peso al nacimiento que no presentaron catch-up. De forma que la presencia de un crecimiento postnatal compensador disminuye aún más los niveles de adiponectina bajos tras una restricción prenatal del crecimiento⁷⁵.

3.1.2. Adiponectina en el recién nacido

Sivan y colaboradores⁷⁶ investigaron si la adiponectina estaba presente en la sangre fetal, si existía relación con el peso al nacimiento y si había variaciones en su concentración durante el periodo neonatal. Encontraron niveles de adiponectina en sangre de cordón umbilical mucho mayores que en niños y adultos, que se correlacionaban positivamente con el peso al nacimiento. Los niveles de adiponectina eran mucho mayores en sangre de cordón que en sangre materna durante el parto, sin que existiera correlación entre ellos. Ello apoya la hipótesis de que el origen de la adiponectina de sangre de cordón es fetal, y no materno ni placentario.

En el recién nacido la adiponectina se encuentra en concentraciones mayores que en el adulto, y no presenta esta variación en función del sexo. El hecho de que el recién nacido presente unos niveles de adiponectina elevados podría deberse a una disminución en la retroalimentación negativa sobre la síntesis de adiponectina resultante de la ausencia de hipertrofia de los adipocitos o del bajo porcentaje de tejido graso en el recién nacido, o a una distribución de la grasa diferente en el periodo neonatal.

Otros investigadores, al medir la adiponectina en sangre de cordón, además de encontrar correlación positiva con el peso al nacimiento y ausencia de dimorfismo sexual, hallan correlación positiva con la edad gestacional, la longitud al nacimiento y los niveles de leptina⁷⁷.

El hecho de que la adiponectina presente en recién nacidos concentraciones mucho mayores que en adultos, y de que sus niveles aumenten conforme avanza la gestación, apoya la hipótesis de que tenga un papel en el desarrollo fetal, que aún no se conoce con exactitud.

Kamoda y colaboradores⁷⁸ compararon los niveles de adiponectina de recién nacidos a término con PBEG y PAEG para conocer la correlación entre adiponectina y crecimiento fetal. Existía diferencia significativa entre el grupo con PAEG (media: 33 $\mu\text{g/ml}$) y el grupo con PBEG (media: 23 $\mu\text{g/ml}$). Hallaron correlación con el peso al nacimiento, pero no con la longitud ni con la edad gestacional. Según estos autores, los menores niveles de adiponectina en recién nacidos con PBEG podrían ser un factor predisponente para el desarrollo de resistencia a la insulina en el futuro.

Kotani y su grupo⁷⁹ también han encontrado niveles de adiponectina en sangre de cordón mucho mayores (media: 22 $\mu\text{g/ml}$) que en adultos con peso normal, ausencia de dimorfismo sexual, y correlación positiva con el peso al nacimiento y con los niveles de leptina. Además, los niveles de adiponectina durante la primera semana de vida no diferían de los de sangre de cordón.

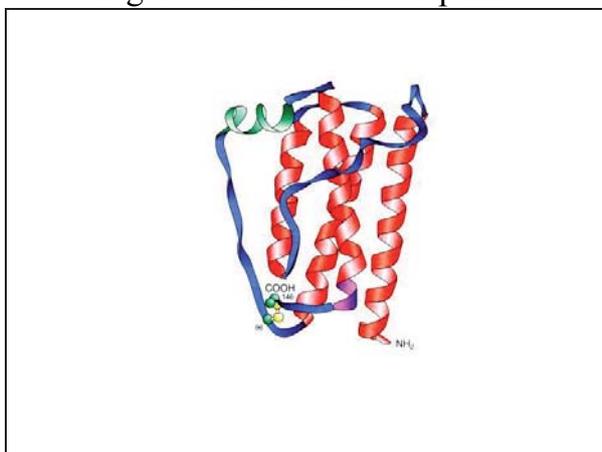
En adultos se han observado diferencias en el riesgo cardiovascular entre distintas etnias, que pueden tener relación con la adiponectina (una adiponectina disminuida se acompaña de un colesterol HDL bajo, mientras que una adiponectina elevada se asocia a un perfil lipídico óptimo). Bansal y colaboradores⁸⁰ han investigado la relación entre la adiponectina y el perfil lipídico en sangre de cordón en dos grupos étnicos de recién nacidos (caucásicos y asiáticos). La adiponectina en sangre de cordón mostraba una correlación inversa significativa con el colesterol LDL, pero no con el HDL. No se encontraron diferencias significativas entre ambas etnias para la adiponectina ni para los subtipos de colesterol. Parece que las diferencias étnicas aparecen en etapas posteriores de la vida.

3.2. Otras adipocitoquinas

Leptina

Su nombre proviene de “leptos”, delgado en griego, y fue descubierta en 1994 en el ratón. Se fabrica fundamentalmente en los adipocitos, pero también en el hipotálamo, los ovarios y la placenta. Está codificada por el gen *ob*, en el cromosoma 7 y contiene 167 aminoácidos. Antes de ser secretada al torrente sanguíneo, se separa una secuencia de 20 aminoácidos, dando lugar a la forma activa, de 147 aminoácidos. La figura 6 muestra su estructura.

Figura 6. Molécula de leptina.



La síntesis de leptina está regulada fundamentalmente por los depósitos grasos del organismo: Los adipocitos más grandes o que contienen más triglicéridos, secretan más leptina. Así, los niveles séricos de leptina dependen de la masa grasa corporal. Varían entre 1 y 15 ng/ml en personas con peso normal, y llegan a 30 ng/ml o más en caso de obesidad.

La activación de los receptores de leptina presentes en el hipotálamo desencadena reacciones que resultan en una disminución de la ingesta de alimentos y un incremento del gasto de energía: Se liberan péptidos anorexigénicos y se suprime la fabricación de péptidos orexigénicos (como el neuropéptido Y), aumenta el metabolismo basal y la temperatura corporal, disminuye la lipogénesis y aumenta la lipólisis. A través de todas estas acciones, actúa como un regulador del peso corporal, ejerce una actividad lipostática.

A nivel experimental, se ha comprobado que los ratones con mutación de ambos alelos del gen de la leptina (ratones *ob/ob*), carecen de leptina y presentan una obesidad severa por hiperfagia y menor actividad motora, menor temperatura corporal, así como inmunodeficiencia e infertilidad. La leptina exógena revierte estas anomalías, lo que hizo pensar que la administración de leptina exógena a humanos obesos podría ser terapéutica. Pero no es así: En

humanos obesos esta mutación es muy infrecuente, de hecho es habitual que presenten niveles elevados de leptina circulante. Esta respuesta disminuida a los efectos anorexígeno y sensibilizante a la insulina de la leptina se ha llamado “resistencia a la leptina”.

Respecto a la gestación y al crecimiento fetal, las mujeres embarazadas presentan niveles séricos de leptina mayores, proporcionales a su índice de masa corporal. Los niveles de leptina en sangre de cordón se correlacionan directamente con el peso al nacimiento, y son menores en casos de restricción del crecimiento intrauterino.

Visfatina

Esta adipocitoquina, descrita en 2005, recibió este nombre porque es producida sobre todo por el tejido graso visceral (“visceral fat”), en comparación con el subcutáneo, y sus niveles muestran una fuerte correlación con la cantidad de grasa visceral. La visfatina se encuentra elevada en la obesidad y en enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina, como la diabetes tipo 2. Fukuhara y colaboradores⁸¹ publicaron que actuaba sobre los receptores de la insulina, provocando el mismo efecto que la insulina, la entrada de glucosa a las células.

Sin embargo, algunos trabajos posteriores muestran que esto no es cierto, y que la visfatina regula la secreción de insulina por las células β pancreáticas en respuesta a la glucemia. Por otro lado, la visfatina al parecer retrasa el envejecimiento celular y aumenta la resistencia al estrés oxidativo. Las infecciones, la hipoxia y las citoquinas proinflamatorias aumentan los niveles de visfatina.

Al estudiar la relación entre los niveles de visfatina en sangre de cordón y su relación con el tamaño del recién nacido, se ha observado que existe una intensa correlación inversa entre la visfatina y el peso y la longitud al nacer sólo en caso de tabaquismo gestacional (situación de estrés oxidativo aumentado en el feto). En recién nacidos de madres no fumadores no se observa esta correlación⁸². Al parecer, las sustancias oxidantes del tabaco, o la hipoxia que éste produce, dan lugar a un aumento en los niveles de visfatina en sangre de cordón.

Omentina

Es sintetizada por las células vasculares, no por los adipocitos, del estroma visceral. Favorece el transporte de glucosa estimulado por la insulina al interior de los adipocitos del tejido adiposo subcutáneo y visceral. Muestra correlación negativa con la obesidad y la resistencia a la insulina, y correlación positiva con la adiponectina y el colesterol HDL. Se desconocen todavía su

receptor, las vías de transducción de señal y su papel en el metabolismo de la glucosa⁸³.

Vaspina

Su nombre es la sigla de “visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor” y fue identificada en el tejido adiposo visceral de ratas obesas a las que se indujo diabetes tipo 2 cuando presentaban un máximo en su peso y en su insulinemia. Se observó que disminuían los niveles de vaspina conforme progresaba la diabetes así como con la pérdida de peso⁸⁴.

Su administración a ratones con obesidad inducida mediante dieta mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, de forma que parece una adipocitoquina sensibilizante a la insulina, al igual que la adiponectina⁸⁵.

4. Composición corporal en Pediatría

Para obtener una idea aproximada de la proporción de grasa de un sujeto, con frecuencia se emplean índices derivados del peso y la talla.

El **índice de masa corporal** (IMC), utilizado en niños mayores y adultos para detectar la existencia de obesidad, apenas se emplea en recién nacidos, pues es poco preciso:

$$\text{Índice de Masa Corporal} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Sí se emplean en recién nacidos otros índices que relacionan el peso y la longitud, como el **índice ponderal** (IP):

$$\text{Índice Ponderal} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Longitud}^3 \text{ (m}^3\text{)}}$$

Pero más precisión que medidas derivadas del peso y la talla ofrecen las diferentes técnicas que miden la composición corporal. Estos métodos cuantifican los compartimentos corporales, como la masa grasa o la masa magra, que son un reflejo de las reservas nutricionales, de energía y de proteínas.

El **pesado de órganos** y el **análisis químico de cadáveres humanos** es el método más preciso. A partir de los análisis realizados en torno a 1.940 por Widdowson y colaboradores⁸⁶, se han tomado valores de referencia, como la densidad de la grasa (900 g/l) o de la masa magra (1.100 g/l). Pero, mientras que la densidad de la masa grasa es constante, la densidad de la masa magra depende de la edad y el sexo.

El porcentaje de agua total en el organismo es de 86% en el feto de 1.000 g y de 69% en el feto o recién nacido de 3.500 g. A su vez, el porcentaje de masa grasa se incrementa desde 1% a los 1.000 g de peso hasta 16% a los 3.500 g de peso, y el contenido cálcico de 6 g a 30 g⁸⁷.

4.1. Técnicas que evalúan la composición corporal

La mayor parte de las técnicas que analizan la composición corporal de los recién nacidos y niños se basan en modelos de dos compartimentos (masa grasa y masa libre de grasa) o de tres compartimentos (masa grasa, masa ósea y masa magra).

En adultos sanos se puede medir la densidad corporal total mediante el peso bajo el agua, pero la necesidad de inmersión limita su empleo en niños. La masa grasa puede estimarse mediante medida del grosor de los pliegues subcutáneos y la masa libre de grasa mediante el agua corporal total, el potasio corporal total o la conductancia eléctrica⁸⁸.

La **medida del grosor de los pliegues subcutáneos** ofrece una estimación de la cantidad de grasa subcutánea. Existen ecuaciones que, teniendo en cuenta la edad y el sexo, predicen la cantidad total de grasa corporal. Aumentar el número de lugares de medida disminuye los errores y corrige las posibles diferencias de distribución de la grasa subcutánea existentes entre individuos de la misma edad y sexo. Debería ser realizado siempre por el mismo investigador, ya que existe variabilidad entre los resultados obtenidos por diferentes investigadores.

Los triglicéridos almacenados no contienen agua, y el agua representa una proporción bastante fija de la masa magra, de forma que el **agua corporal total** permite calcular la masa magra. Se han empleado los isótopos del hidrogeno deuterio y tritio para medir la cantidad total de agua mediante técnicas de dilución. Es un método no invasivo que se ha utilizado en lactantes de 1 a 4 meses de edad.

El potasio es un catión intracelular, que se encuentra fundamentalmente (98%) en la masa magra, así que la medición del **potasio corporal total** también puede informar acerca de la misma. Una pequeña parte circula en suero (2%) y no está presente en los triglicéridos almacenados. La cantidad total de potasio puede estimarse midiendo la cantidad de potasio-40, un isótopo natural que emite una radiación γ medible, y que representa un 0,012% del potasio total. Este método es seguro, pero requiere de una habitación con un contador de radiación γ .

Existen dos técnicas que se basan en la **conductancia eléctrica**:

La **impedancia bioeléctrica** se basa en que la corriente eléctrica es conducida en un grado mucho mayor por tejidos libres de grasa (que contienen agua y electrolitos) que por tejidos grasos. Es simple, fiable y no invasiva. Pero implica una relación constante entre masa magra y agua, lo cual no se cumple en neonatos.

La **conductividad eléctrica corporal total** (TOBEC) estima la masa magra y la masa grasa en niños de forma precisa. Pequeños cambios en el grado de hidratación de la masa magra no afectan a la fiabilidad. Pero el instrumento necesario es caro, no mide el contenido mineral óseo y no está validado en recién nacidos prematuros.

El **análisis por activación de neutrones** es la única técnica disponible en la actualidad para medir múltiples elementos presentes en una muestra, y calcula el contenido absoluto de calcio, sodio, cloro, fósforo o nitrógeno. Se introduce la muestra en el campo de radiación de un reactor nuclear de uranio, de forma que llegan a ella múltiples neutrones que al llegar al núcleo de cada átomo hacen que se transforme en un isótopo y, por el tipo de radiactividad que libera, se puede identificar de qué elemento se trata. Podría proporcionar información precisa en niños pero, evidentemente, a causa de la irradiación que genera no se usa en recién nacidos.

La **tomografía computerizada cuantitativa** y la **resonancia magnética** pueden también dar estimaciones de la cantidad total de tejido adiposo. Se toman cortes axiales del cuerpo a diferentes niveles, se mide el área de tejido adiposo en cada imagen y con la información de las distancias existentes entre los sucesivos cortes, se calcula el volumen de tejido adiposo total. La tomografía computerizada no se emplea en recién nacidos por la elevada irradiación que supone. La resonancia no tiene este inconveniente, pero no suele estar accesible para fines de investigación debido al coste.

La **absorciometría de fotón simple (SPA)** es un método de medicina nuclear desarrollado para medir el contenido mineral óseo en niños, pero sólo permitía la medida en localizaciones concretas, como el tercio medio del húmero o el tercio distal del radio.

Posteriormente se desarrolló la **absorciometría de fotón doble (DPA)**, que permitía medir la densidad ósea en zonas donde el hueso estaba rodeado de tejidos no homogéneos, como la cadera o la columna vertebral. La transmisión de dos energías procedentes de una fuente radiactiva (en general el isótopo gadolinio-153, que emite rayos γ a 44 keV y 100 keV) permite la discriminación entre el tejido óseo y tejidos blandos, de forma que la composición corporal en masa grasa y masa magra puede ser conocida. El tiempo requerido para una exploración de absorciometría de fotón doble es largo, de 15 minutos para 3 cuerpos vertebrales, de forma que no puede usarse en niños pequeños, salvo que estén sedados.

4.2. Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)

Esta técnica tiene su origen en la absorciometría de fotón doble (DPA), en la cual la transmisión de dos energías γ a través de los tejidos permite conocer la composición corporal. En la absorciometría radiológica de doble energía la fuente de radiactividad es sustituida por un tubo de rayos X.

El desarrollo el DXA de ha mejorado de forma considerable la precisión de las medidas de contenido mineral óseo y de composición corporal en la investigación y en la práctica clínica pediátricas.

Su precisión en recién nacidos se ha valorado comparando los valores obtenidos mediante DXA con los derivados de análisis químicos en animales, como cerdos y pollos. Existe una variabilidad de 2,0-2,5% al realizar mediciones “in vivo”, para cada uno de los tres compartimentos (graso, magro y óseo).

Las primeras mediciones en neonatos se centraron en el contenido mineral óseo a nivel lumbar. En la actualidad, la medición más realizada en neonatología es el análisis de cuerpo entero, que informa sobre el contenido mineral óseo total del esqueleto y sobre la composición corporal. En ambos aspectos se ha obtenido una buena reproducibilidad, lo cual permite hacer comparaciones entre grupos de recién nacidos, así como estudios longitudinales.

La absorciometría radiológica de doble energía es un método seguro y rápido para evaluar la composición corporal del recién nacido. La distribución en los tres compartimentos (masa ósea, masa magra y masa grasa) en recién nacidos se relaciona fundamentalmente con el peso al nacimiento, más que con la edad gestacional.

Como todos los estudios radiológicos, la DXA se basa en la diferente absorción de los rayos X por los tejidos, para distinguir tejidos de diferente densidad. Puede cuantificar en gramos el contenido mineral óseo en diversas localizaciones. Se seleccionan regiones de interés (regions of interest, ROI) concretas, áreas de tejido óseo medidas en cm^2 . Se calcula la densidad mineral ósea (BMD) como el cociente entre contenido mineral óseo (BMC) y área ósea (BA). Al calcular la densidad mineral ósea utilizando un área, no mide la verdadera densidad mineral ósea, que es una masa dividida por un volumen. La profundidad, el dato que falta para calcular el volumen, no se puede medir ya que se encuentra en la misma dirección que el haz de rayos X. A pesar de la dificultad para estimar el volumen, es una técnica apropiada para valorar la composición corporal como gramos de tejido graso o gramos de tejido magro, ya que al ser masas y no incluir volúmenes en su cálculo, no se afectan por esta limitación.

Un inconveniente es que ocurre una sobreestimación de la masa grasa en sujetos que poseen poco tejido graso, como los recién nacidos de peso inferior a 1.800 g. Por este motivo, si se emplea esta técnica de imagen para evaluar la composición corporal de recién nacidos, se aconseja excluir a aquellos con peso inferior a 1.800 g⁸⁹.

4.3. Composición corporal en recién nacidos medida por DXA

El **contenido mineral óseo** de recién nacidos a término con peso adecuado a su edad gestacional (PAEG) suele ser un 2% de la masa total. Al comparar los resultados en diferentes países, se observa que en aquellos donde los lácteos no están enriquecidos con vitamina D, los valores de contenido mineral óseo son un 20% inferiores a los de países donde los lácteos están enriquecidos con vitamina D. De forma que la masa ósea del recién nacido parece estar influenciada por la ingesta materna de vitamina D durante el embarazo. Por el mismo motivo, se ha observado una disminución de la masa ósea en neonatos nacidos en los meses de invierno.

Por otro lado, se ha observado que los hijos de madres diabéticas presentan una masa ósea (y una masa grasa) mayor que los recién nacidos de peso al nacimiento comparable, hijos de madre no diabética, lo cual es esperable dado el papel de la insulina como promotora de la formación de hueso (y de almacenamiento de grasa).

Los niños nacidos a término con PBEG y morfología simétrica, presentan una masa grasa total y masa ósea total menores que los nacidos a término con tamaño adecuado a su edad gestacional. La masa grasa y la masa ósea no están disminuidas si se comparan con recién nacidos de peso similar y tamaño adecuado a su edad gestacional (con menor edad gestacional, por tanto). En recién nacidos con PBEG, el bajo contenido mineral óseo observado al nacimiento justificaría el empleo de fórmulas de prematuros o “fortificadores” de la leche materna, para proporcionar más calcio y fósforo, y evitar el desarrollo de osteopenia⁸⁸.

Dado que es durante el tercer trimestre cuando más aumenta la cantidad de calcio presente en el feto, triplicándose entre las semanas 32^a y 40^a, es lógico que los recién nacidos prematuros muestren un porcentaje de contenido mineral óseo menor que los nacidos a término. Los recién nacidos prematuros, cuando “cumplen su término”, presentan un contenido mineral óseo aún menor que los niños que nacen a término en el momento de su nacimiento. Esta osteopenia precoz desaparece a los 6 meses de vida, tanto en los que han nacido prematuramente, como en los que han sufrido restricción del crecimiento intrauterino. Su recuperación progresiva de contenido mineral óseo se correlaciona sobre todo con la ganancia de peso, más que con la longitud alcanzada.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el aumento de peso es sobre todo debido al aumento de masa magra (se multiplica por 1,7), aunque la masa grasa aumenta aún en mayor medida (se multiplica por 2,1, pasando del 12% al 17%). Tanto la masa ósea, como la masa magra y la masa grasa aumentan conforme aumenta la edad gestacional, el peso al nacimiento y la longitud al nacimiento. El mayor determinante de las masas magra y grasa es el peso al

nacimiento, y la longitud al nacimiento adquiere, tras varios meses de vida, un fuerte valor predictivo sobre la masa magra⁸⁹.

Es conocido el hecho de que las mujeres presentan más masa grasa y menos masa magra que los varones, tanto en la edad adulta como en la infancia, pero no se conoce con exactitud en qué momento de la vida se instaura esta diferencia en función del sexo.

Así como existen diferencias en la composición corporal de adultos y niños de diferentes etnias, no se han descrito hasta el momento diferencias étnicas en la distribución de masa magra y masa grasa en recién nacidos. De forma que estas diferencias podrían aparecer a medida que, con la edad, aumenta la importancia de factores ambientales⁹⁰.

Las **gestaciones dobles** cursan en ocasiones con un crecimiento fetal restringido. Demarini y colaboradores⁹¹ han medido mediante DXA la composición corporal de 48 parejas de gemelos (38 parejas con PAEG y 10 parejas con PBEG). Para cada gemelo se buscó un recién nacido de gestación única comparable por peso al nacimiento. Los gemelos con PAEG no presentaban diferencias con sus “controles” de embarazos únicos de igual peso al nacimiento, en sus masas ósea, grasa ni magra ni como valores absolutos ni porcentuales. La misma ausencia de diferencias en la composición corporal se observó para los gemelos con PBEG al compararlos con “controles” de gestaciones únicas de igual peso al nacimiento. Los gemelos con PBEG sí mostraron menor cantidad absoluta de masa magra y tendencia a menor cantidad de masa ósea y grasa al compararlos con “controles” de embarazos únicos de la misma edad gestacional. La conclusión es que, en caso de recién nacidos que han crecido normalmente y con pesos comparables al nacimiento, la composición corporal es similar tanto si son fruto de gestaciones únicas o dobles.

4.4. Adiposidad central

La gran mayoría de las publicaciones acerca de bajo peso al nacimiento, ganancia ponderal excesiva postnatal y aumento de la cantidad de tejido graso en la infancia, estiman el grado de adiposidad a partir del índice de masa corporal (IMC) o de la medida de los pliegues subcutáneos. Habitualmente se miden los pliegues bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco. La medida de los pliegues subcutáneos informa sólo acerca de la grasa subcutánea, aunque existen ecuaciones para estimar, a partir de ésta, la cantidad total de grasa.

Los niños que han nacido con PBEG muestran una tendencia al crecimiento compensador durante la infancia y, con frecuencia, al desarrollo de sobrepeso hacia los 6 años de edad. Pero incluso en ausencia de sobrepeso, hay diferencias en la composición corporal a esta edad dependiendo del peso al nacimiento. Al comparar niños de 6 años con antecedente de PBEG seguido de

catch-up espontáneo con niños de 6 años equiparables por peso actual que nacieron con PAEG, los primeros presentan insulina basal e IGF-I mayores, adiponectina menor y una proporción de grasa visceral/subcutánea mucho mayor que los controles. Muestran, por tanto, una tendencia a la adiposidad central, visceral, aun en ausencia de obesidad⁹².

El acúmulo de grasa alrededor de las vísceras abdominales y dentro de los órganos abdominales sólidos se correlaciona con la aparición de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, a diferencia del acúmulo periférico de grasa. Existe una relación entre adiposidad visceral y aterosclerosis acelerada que es independiente de la adiposidad total y de la subcutánea. Se han descubierto recientemente diferencias funcionales entre la grasa visceral, intraabdominal, y la grasa subcutánea, periférica. Por ejemplo, el tejido adiposo visceral (TAV) tiene una mayor tasa de lipólisis, genera una cantidad superior de ácidos grasos libres, que al drenar mayoritariamente por la vena porta alcanzan el hígado. La llegada de gran cantidad de ácidos grasos libres al hígado disminuye el aclaramiento de insulina, causando hiperinsulinemia, y a nivel del tejido muscular esquelético disminuye la entrada de glucosa. Además, el TAV produce más citoquinas proinflamatorias (TNF- α , interleuquina 6) y menos adiponectina, cambios que facilitan el desarrollo de aterosclerosis y de resistencia a la insulina⁹³.

4.5. Desarrollo del tejido adiposo en el feto y en el recién nacido

El feto contiene dos tipos de tejido adiposo, blanco y marrón: El tejido adiposo blanco contiene adipocitos grandes, con gran cantidad de grasa almacenada en una sola vacuola, y pocas mitocondrias. El tejido adiposo marrón contiene adipocitos con numerosas mitocondrias y menor cantidad de grasa, en varias vacuolas. El tejido adiposo marrón se caracteriza por contener proteínas desacopladoras (UCP), que desacoplan la fosforilación oxidativa de la síntesis de ATP, de forma que se pierde energía en forma de calor. La primera que se descubrió, UCP1, cuando se encuentra en su máximo nivel de activación, es capaz de producir 300 W/kg de tejido, mientras que otros tejidos producen sólo 1-2 W/kg.

Durante la maduración fetal se produce un aumento progresivo en la cantidad de UCP1, que llega al máximo alrededor del momento del parto. Su activación en este momento provoca un importante aumento en la lipólisis. Una de las principales funciones del desarrollo de la grasa fetal es asegurar que se ha sintetizado suficiente UCP1 para garantizar la termorregulación en momentos de exposición al frío en el medio ambiente extrauterino.

Pequeños mamíferos como los roedores tienen abundantes depósitos de tejido adiposo pardo, mientras que mamíferos más grandes como los humanos sólo presentan este tipo de grasa en la época neonatal. En los seres humanos, la grasa parda constituye un 2% del peso total al nacimiento, y se localiza

fundamentalmente alrededor de los órganos vitales. La activación de la UCP1 es desencadenada por la liberación de noradrenalina del sistema nervioso simpático. El hecho de que ratones deficientes en UCP1 no toleren las bajas temperaturas pone de manifiesto el papel de esta proteína de la grasa parda en la termorregulación⁹⁴.

El tejido adiposo crece en el feto a un ritmo bastante menor que en el recién nacido y lactante. Sin embargo, en su ritmo de aumento influye de forma marcada la nutrición materna (y, por tanto, fetal), a diferencia lo que ocurre en otros órganos fetales en desarrollo, que apenas alteran su crecimiento por la nutrición materna.

Si hasta la mitad de la gestación ocurre una restricción en el aporte de nutrientes y posteriormente esta carencia se resuelve, en ese caso durante las últimas etapas de la gestación la acumulación de grasa es mayor que si no hubiera ocurrido esa restricción inicial. Ello se acompaña de aumento en la densidad de receptores para IGF I e IGF II. Sin embargo, un exceso en el aporte de nutrientes a la madre al final de la gestación, sin un periodo restrictivo previo, se acompaña de menor cantidad de tejido graso fetal.

La respuesta de los mecanismos compensadores determina si los nutrientes se utilizan, o se dirigen a los depósitos de grasa central o periférica. De modo que existen importantes variaciones en la cantidad relativa de masa grasa y masa magra, ya presentes al nacimiento. Estas diferencias tienen una influencia determinante sobre el desarrollo posterior de resistencia a la insulina y de enfermedad cardiovascular a largo plazo⁹⁵.

4.6. Composición corporal en caso de restricción del crecimiento intrauterino

Se ha estudiado la composición corporal en **fetos** con restricción severa del crecimiento intrauterino (circunferencia abdominal <-2 desviaciones estándar), mediante ecografía, y se ha observado que presentan una masa grasa subcutánea y una masa magra reducidas en comparación con fetos sin CIR. La reducción es claramente mayor en la masa grasa subcutánea que en la masa magra. La proporción masa grasa/masa ósea podría ser un indicador para distinguir los fetos con CIR de los fetos constitucionalmente pequeños^{96,97}.

Al valorar mediante DXA la composición corporal de **recién nacidos** a término con hipocrecimiento simétrico, se observa que presentan:

- Menos masa ósea que recién nacidos con PAEG de la misma edad gestacional.
- No menos masa ósea que recién nacidos con PAEG con peso al nacimiento comparable.
- Menos masa grasa que recién nacidos con PAEG de la misma edad gestacional.

-No menos masa grasa que recién nacidos con PAEG con peso al nacimiento comparable.

De hecho, aunque la masa grasa total es menor en recién nacidos con PBEG que en aquellos con PAEG de la misma edad gestacional, el porcentaje de masa grasa está incluso aumentado respecto a aquellos con PAEG con el mismo peso al nacimiento. Posiblemente ello se deba a que en fetos que nacen con PBEG la proliferación de adipocitos se prolongue más semanas que en fetos sin restricción del crecimiento⁹⁸.

La restricción del crecimiento intrauterino cursa con una restricción de la miogénesis, por ello los individuos con antecedente de PBEG tienen menor número de fibras musculares. Estas células pueden aumentar de tamaño, pero su número no aumenta. Al tener menos células musculares, el transporte de glucosa estimulado por la insulina es mayor en el tejido adiposo y menor en el muscular, lo que origina un aumento de masa grasa.

Algo similar ocurre en los ratones MIRKO (muscle insulin receptor knockout mice), que tienen inactivado a nivel del músculo esquelético el gen del receptor de la insulina. La resistencia a la insulina selectiva en el músculo promueve la redistribución de sustratos hacia la masa grasa, aumentando la adiposidad.

4.7. Genes implicados en la composición corporal

La obesidad, sobre todo la central o troncular, que se asocia a un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedades metabólicas, es un rasgo que se hereda. Se ha analizado la expresión de diversos genes del desarrollo en los adipocitos y en sus células precursoras de la grasa intraabdominal y subcutánea y se han observado diferencias en la expresión génica que dependen de qué “depósito” de grasa se trate. Diferencias programadas genéticamente en el desarrollo en los adipocitos en distintas regiones del cuerpo juegan un importante papel en la distribución de grasa y en las diferencias funcionales entre el tejido adiposo visceral y el subcutáneo⁹⁹.

Por otro lado, se ha investigado si la presencia o ausencia de ciertos polimorfismos guarda relación con diferencias en la composición corporal. Un grupo de investigadores canadienses¹⁰⁰ ha estudiado si un polimorfismo del gen de IGF-I se relaciona con la composición corporal antes y después de un programa de entrenamiento físico. Los homocigotos para el alelo 189 bp (cadena de 189 pares de bases) del gen de IGF-I presentan menos masa grasa absoluta y porcentual y, tras el programa de entrenamiento, ganan la mitad de masa magra que los heterocigotos y los no portadores.

Un extenso grupo de estudio británico¹⁰¹, al investigar relaciones entre el genoma y el índice de masa corporal, ha encontrado una región próxima al gen

MC4R (gen que codifica para el receptor de melanocortina-4, y cuya mutación origina obesidad grave de inicio en la infancia) en la cual variantes comunes en la población se relacionan con mayor peso, masa grasa y riesgo de obesidad.

Zurbano y colaboradores¹⁰² han estudiado en niños obesos navarros la presencia del polimorfismo -866G/A (guanina en lugar de adenina en la posición 866) en el gen de la UCP2, y observan que los portadores del alelo A presentan niveles mayores de grasa subcutánea a nivel tricípital y subescapular

Sobre la relación entre genes y composición corporal en recién nacidos el conocimiento es mucho menor. El gen FTO (fat mass and obesity associated) está estrechamente vinculado con la obesidad: Se expresa en el tejido adiposo y en el hipotálamo y al parecer regula la lipólisis y el gasto energético. Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de este gen se ha relacionado con la grasa corporal en niños, y López-Bermejo y colaboradores¹⁰³ han estudiado la asociación de este polimorfismo con la composición corporal de recién nacidos. Los homocigotos para dicho polimorfismo muestran mayor peso e índice ponderal a las dos semanas de vida, así como grasa total y troncal medidas por absorciometría. De forma que este gen parece tener un papel sobre el desarrollo del tejido adiposo en el recién nacido.

Estos hallazgos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Algunos genes relacionados con la composición corporal.

<i>Gen</i>	<i>Proteína</i>	<i>Polimorfismo</i>	<i>Efecto</i>
<i>IGF-I</i>	IGF-I	Homocigosis cadena 189 pb	Menos masa grasa en adultos
<i>MC4R</i>	Receptor de melanocortina-4	SNP rs17782313, próximo al gen MC4R	Más masa grasa, peso y riesgo de obesidad en niños y adultos
<i>UCP2</i>	UCP2	SNP -866G/A	Más grasa subcutánea tricípital y subescapular en niños obesos
<i>FTO</i>	Desmetilasa de ácidos nucleicos, expresada en tejido adiposo e hipotálamo	Homocigosis del SNP rs9939609	Mayor IMC en adultos y niños Más grasa corporal en niños Más grasa total, troncal y abdominal en recién nacidos

Fuente: Sun¹⁰⁰, Loos¹⁰¹, Zurbano¹⁰², López-Bermejo¹⁰³. Elaboración: Propia.

2) HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Los recién nacidos con bajo peso al nacer para la edad gestacional que presentan un crecimiento postnatal compensador rápido y exagerado, tienen más probabilidad de desarrollar en la vida adulta enfermedades relacionadas con una disminución de la sensibilidad a la insulina. Esta asociación se ha demostrado en numerosos estudios epidemiológicos, pero los mecanismos subyacentes no se conocen en la actualidad. Para dilucidar dichos mecanismos puede ser útil estudiar las relaciones entre somatometría, composición corporal y parámetros endocrino-metabólicos en recién nacidos sin restricción del crecimiento prenatal.

Por otro lado, se sabe que el sexo del recién nacido influye sobre la somatometría al nacimiento, pero hay pocos estudios sobre la composición corporal al nacimiento y la influencia que el sexo tiene sobre la proporción de los compartimentos magro y graso.

1. Hipótesis de trabajo

1.1. El sexo del recién nacido condiciona la composición corporal.

1.2. El grado de crecimiento postnatal en recién nacidos sanos (definido como la variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses de vida) influye en la composición corporal al año de vida, especialmente en la proporción y distribución de la grasa, y en los niveles de insulina y de adiponectina al año de vida.

2. Objetivos

- 1) Conocer la composición corporal de recién nacidos sanos de nuestro medio con un amplio espectro de peso y longitud al nacimiento.
- 2) Conocer los niveles de glucosa, insulina y adiponectina en sangre de cordón, y evaluar si existe correlación con la antropometría al nacimiento y con la composición corporal a los 10 días de vida.
- 3) Conocer la composición corporal de niños sanos de nuestro medio a los 12 meses de edad.

- 4) Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y porcentaje de grasa corporal al año de edad.
- 5) Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y distribución de la grasa corporal al año de edad.
- 6) Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y niveles de insulina al año de edad.
- 7) Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y niveles de adiponectina al año de edad.

3) MATERIAL Y METODOLOGÍA

Para la realización de este estudio se ha contado con financiación procedente de una Beca de Fin de Residencia de la Fundación Sant Joan de Déu. El comité de investigación del hospital Sant Joan de Déu aprobó la realización de este estudio.

1. Material

Los sujetos estudiados son recién nacidos sanos, nacidos en el Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat durante 10 meses consecutivos desde octubre de 2004 hasta julio de 2005.

-Criterios de inclusión:

- Edad gestacional igual o superior a 35 semanas.
- Peso al nacimiento igual o superior a 1.800 g.
- Origen caucásico.
- Consentimiento informado por parte de la familia.

-Criterios de exclusión:

- Gestación múltiple.
- Padre o madre de etnia no caucásica.
- Malformaciones o defectos genéticos evidentes.
- Ingreso en Unidad Neonatal por patología de cualquier tipo.

Se recogió sangre de cordón de recién nacidos que cumplieran estos criterios, durante un intervalo de 4-6 horas cada día laborable (ya que si hubieran transcurrido más de 6 horas desde el momento del parto, la muestra no sería válida para determinar en ella la glucosa). Las muestras fueron identificadas con el número de historia clínica de la madre e inmediatamente guardadas en la nevera de Sala de Partos a 4°C.

Siguiendo este esquema de actuación se recogió sangre de cordón de 312 recién nacidos, algunos de los cuales se excluyeron del estudio:

- 17 por ser la madre o el padre de raza no caucásica
- 3 por ser de edad gestacional inferior a 35 semanas
- 13 por patología del recién nacido
- 3 por patología de la madre

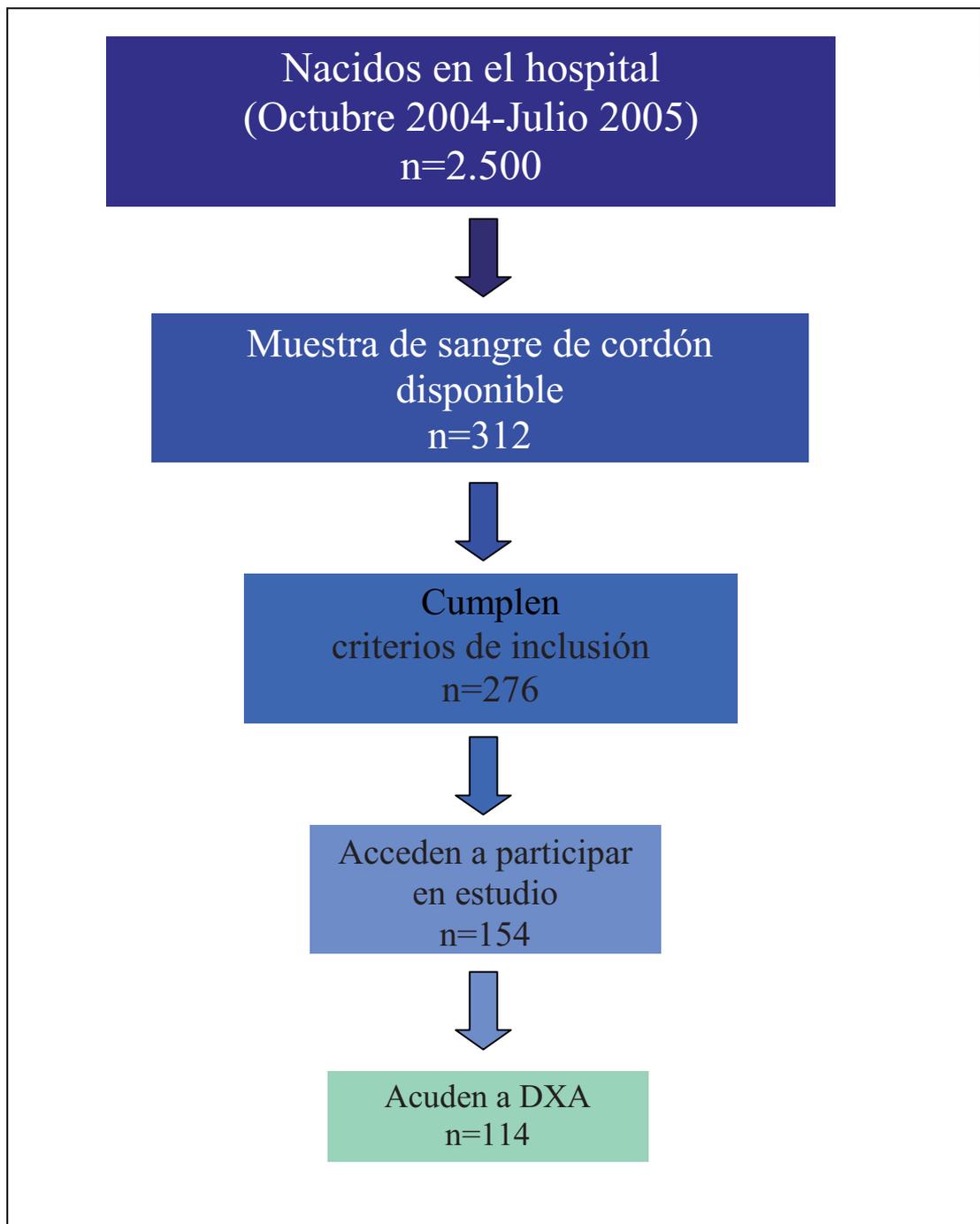
A las 276 familias restantes se les explicó en qué consistía el estudio, y 154 accedieron a participar en él, firmando el consentimiento informado. A todas estas familias se les facilitó una dirección de correo electrónico para establecer contacto en caso de cualquier duda acerca del estudio.

Con las 154 familias se acordó una fecha para realizar la técnica de imagen de composición corporal (absorciometría radiológica de doble energía, DXA) en el centro de diagnóstico por la imagen CETIR (C. Londres, nº 6, Barcelona)

No se presentaron a la prueba en la fecha acordada 40 familias y, tras contactar con ellas, manifestaron su decisión de abandonar el estudio, siendo el principal motivo aducido las dificultades para el desplazamiento (más del 90% de las familias residen fuera de la ciudad de Barcelona, en el área metropolitana) o el disponer de poco tiempo para hacer las pruebas.

En el siguiente diagrama de flujo se refleja el reclutamiento y la selección de la población de estudio.

Figura 7. Selección de la población de estudio.



2. Metodología

2.1. Recogida de datos

Recogida de antecedentes familiares:

- Padre: Peso al nacimiento, edad gestacional. Peso y talla actuales.
- Madre: Peso al nacimiento, edad gestacional. Peso y talla actuales.

Recogida de datos maternos y de la gestación:

- Historia previa de: Diabetes gestacional o pregestacional. Hipertensión arterial.
- Edad materna
- Paridad, hijos previos con peso bajo para la edad gestacional.
- Peso al inicio de la gestación, ganancia de peso durante la gestación.
- Tabaquismo u otras drogas durante la gestación.

Recogida de datos de los recién nacidos:

- Tipo de parto
- Edad gestacional
- Sexo
- Peso
- Longitud
- Perímetro craneal

Parámetros endocrino-metabólicos (en sangre de cordón y a los 12 meses):

- Glucosa (mmol/l)
- Insulina (μ U/ml)
- Adiponectina (μ g/ml)

Absorciometría radiológica de doble energía (a los 10 días y a los 12 meses):

- Masa grasa (g)
- Masa magra (g)
- Contenido mineral óseo (g)
- Grasa en tronco (g)
- Tejido en tronco (g)
- Grasa en abdomen (g)
- Tejido en abdomen (g)
- Densidad mineral ósea a nivel L2-L4 (g/cm^2)

Figura 8. Hoja de recogida de datos, anverso.

ESTUDIO COMPOSICIÓN CORPORAL	
HOJA RECOGIDA DATOS	
Nombre (Siglas):	
Nº historia clínica:	
Fecha nacimiento:/...../..... Hora:	
Dirección:	
Tel:.....	
<u>DATOS FAMILIARES:</u>	
<u>Madre</u>	
Nombre (Siglas):..... Nº historia clínica:.....	
Edad: Peso actual:..... kg Talla actual: cm	
Al nacimiento: E.Gsem Peso:g	
<u>Padre</u>	
Edad: Peso actual:kg Talla actual:cm	
Al nacimiento: E.G: sem Peso:g	
<u>Gestación actual:</u>	
Peso previo a la gestación:kg Ganancia total de peso: kg	
Fecha última regla:.....	
Diabetes gestacional: Sí / No	
Hipertensión arterial: Sí / No	
Tabaquismo durante la gestación: Sí / No	
Tóxicos: Sí / No	
Maduración con corticoides por APP: Sí / No	
<u>Historia ginecológica:</u>	
Paridad: G.... / A/ PT/ AT	
Si hijos previos, ¿alguno con RCIU?: Sí / No	
<u>RECIEN NACIDO:</u>	
Edad Gestacional: semanas Parto: Eutócico / Instrumentado / Cesárea	
Peso: g Longitud:cm Perímetro craneal:cm	
Sexo: V / M	
Sangre parámetros endocrino-metabólicos: Clave laboratorio.....	
Glucosa: mmol/l Insulina:µU/ml Adiponectina: µg/ml	

Fuente y elaboración: Propias.

Figura 9. Hoja de recogida de datos, reverso.

DXA: Fecha:..... Hora:..... Días de vida.....
Masa grasa:g
Masa ósea:g
Masa magra:g
Grasa tronco: g Tejido tronco: g
Grasa abdomen: g Tejido abdomen: g
DMO L2-L4: g/cm², z-score: DE, DMO total: g/cm²,
Área total:cm²

6 MESES

Peso: g
Longitud:cm
P. craneal:cm
Patología intercurrente: Sí / No Especificar:

12 MESES

Peso: g
Longitud:cm
P. craneal:cm
Patología intercurrente: Sí / No Especificar:

Sangre parámetros endocrino-metabólicos: Clave laboratorio:.....

Fecha:.....
Glucosa: mmol/l Insulina:µU/ml Adiponectina: µg/ml

DXA: Fecha..... Hora:.....
Masa grasa:g
Masa ósea:g
Masa magra:g
Grasa tronco: g Tejido tronco:g
Grasa abdomen: g Tejido abdomen: g
DMO L2-L4: g/cm², z-score: DE, DMO total: g/cm²,
Área total:cm²

Fuente y elaboración: Propias.

2.2. Calendario de exploraciones

En el momento del parto: Recogida de sangre de cordón (2 tubos de gel de 5 ml cada uno) para determinación de parámetros endocrino-metabólicos (glucosa, insulina, adiponectina): Las muestras de sangre de cordón fueron procesadas mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos en el Laboratorio del Hospital (Centrífuga Kokusan® H-103 N).

Una vez obtenido el suero sobrenadante tras la centrifugación, se dividió el suero de cada muestra en dos alícuotas:

- 1 de 200-300 µl para determinar la glucosa.
- 1 de 1000 µl para determinar la insulina y la adiponectina.

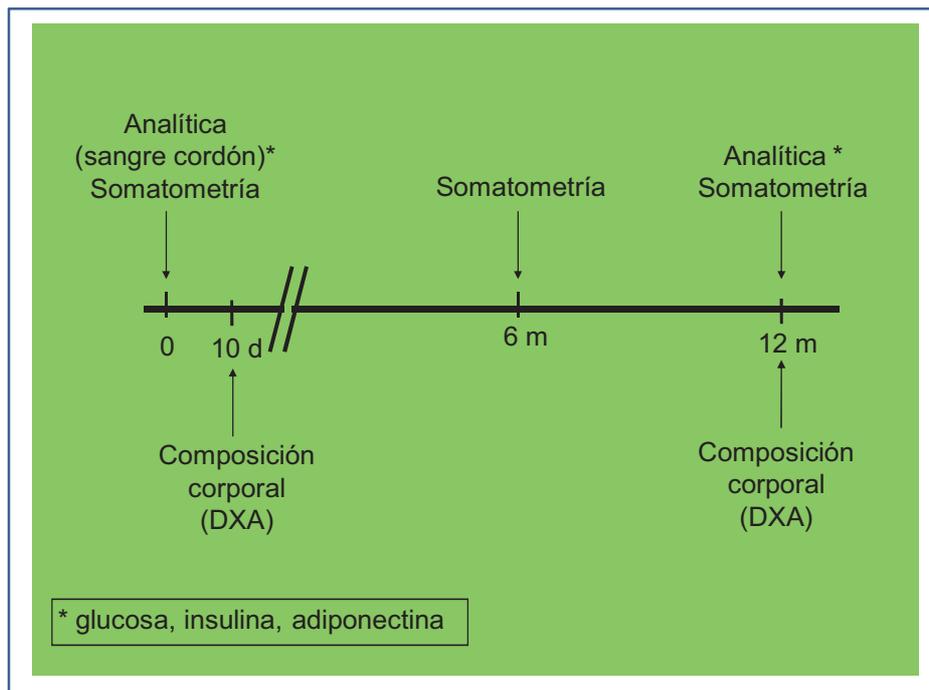
Las dos alícuotas de cada muestra fueron identificadas con la clave de laboratorio correspondiente. Se midió la glucosa de inmediato, en el Laboratorio de Urgencias del hospital. El resto del suero se congeló a -21°C para cuantificar posteriormente la insulina, mediante quimioinmunoluminiscencia, y la adiponectina, mediante radioinmunoanálisis.

A los 10 días de vida: Análisis de la composición corporal mediante absorciometría radiológica de doble energía (DXA)

A los 12 meses de vida:

- Extracción de 2 ml de sangre para determinación de parámetros endocrino-metabólicos (glucosa, insulina, adiponectina)
- Análisis de la composición corporal mediante DXA

Figura 10. Calendario de exploraciones.



2.3. Somatometría

Medida del peso

En báscula electrónica, se coloca el niño desnudo en decúbito supino al nacimiento y a los 6 meses, y en sedestación a los 12 meses.

Medida de la longitud

Se coloca al niño en posición de decúbito supino y se mide la longitud mediante una escala horizontal rígida con una pieza una fija para la cabeza y otra móvil para los pies, que quedan perpendiculares respecto al plano horizontal de la escala.

Medida del perímetro craneal

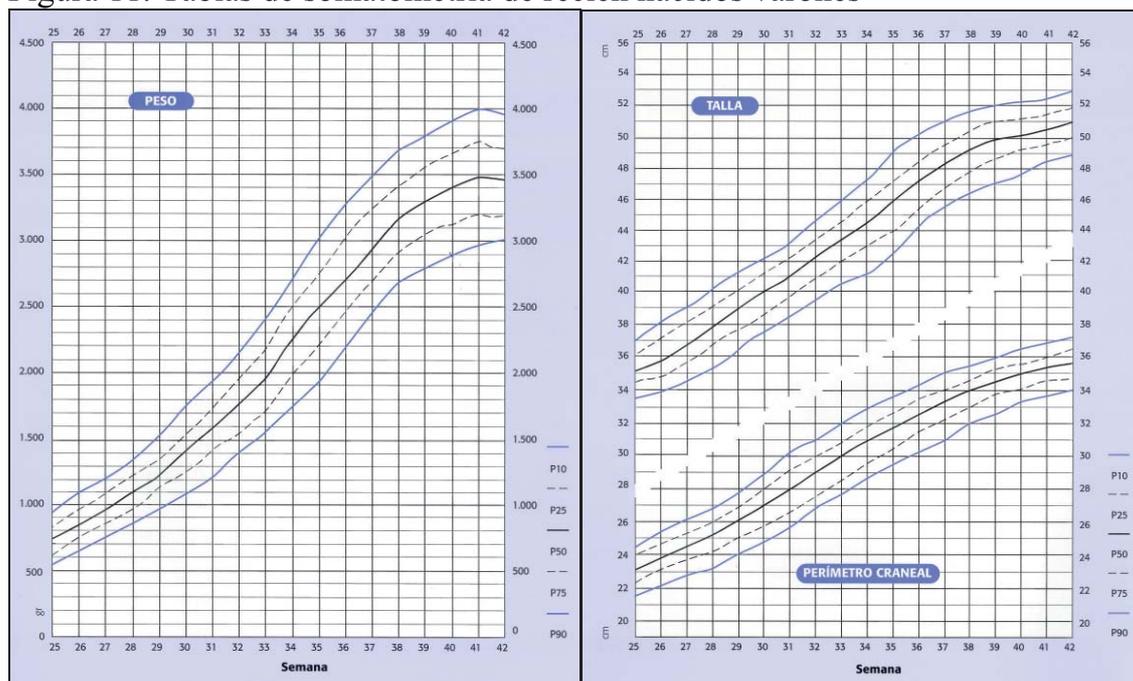
Se rodea el cráneo con una cinta métrica flexible por el máximo perímetro, a nivel de frente y de occipucio.

Tablas de referencia al nacimiento

Se toman como referencia para el peso y la longitud al nacimiento las tablas de somatometría según edad gestacional y sexo publicadas en 2004 por García-Dihinx y colaboradores¹⁰⁴. (Figuras 11 y 12)

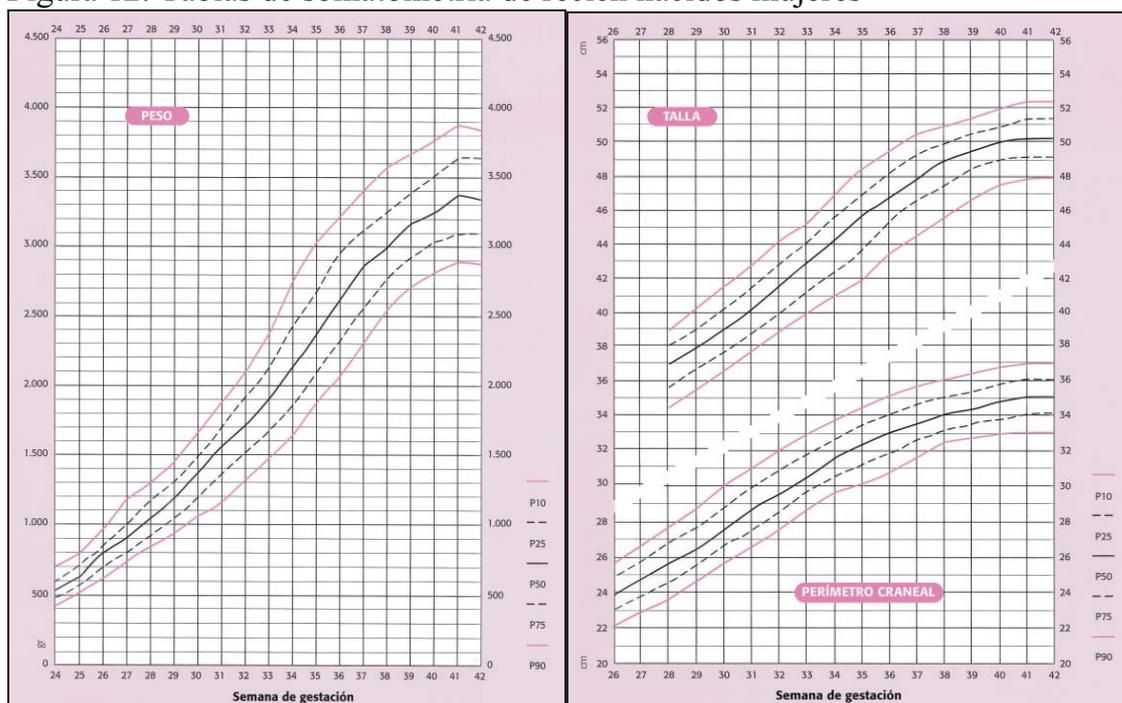
Estas tablas se han construido a partir de 5.710 neonatos nacidos en el principal hospital maternoinfantil de Zaragoza entre febrero de 1999 y enero de 2001. Se han comparado con estándares de crecimiento fetal de otras zonas de España y se ha comprobado que existe homogeneidad entre diferentes comunidades autónomas.

Figura 11. Tablas de somatometría de recién nacidos varones



Fuente: García-Dihinx y colaboradores¹⁰⁴.

Figura 12. Tablas de somatometría de recién nacidos mujeres



Fuente: García-Dihinx y colaboradores¹⁰⁴.

Se calcula el z-score (Standard Deviation Score o SDS) para el peso y la longitud de cada niño al nacimiento, teniendo en cuenta su sexo y edad gestacional. (Las tablas contienen medias y desviaciones estándar según sexo y edad gestacional)

$$\text{SDS} = \frac{(x_i - \text{media})}{\text{desviación estándar}}$$

Estas tablas de desarrollo fetal proporcionan el percentil 10 para cada sexo y edad gestacional. Este punto de corte se utiliza para detectar los recién nacidos pequeños para su edad gestacional.

Tablas de referencia a los 6 meses y 12 meses

Como referencia para el peso y la longitud a los 6 meses y 12 meses de vida se emplean las tablas del estudio transversal de la Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre¹⁰⁵.

Se han elegido porque reflejan la somatometría de una población actual (mediciones realizadas entre noviembre de 2000 y octubre 2001), amplia (n=6.443 niños y niñas) y comparable a la nuestra por nivel socioeconómico (consultas de pediatría públicas y privadas de Vizcaya).

Facilitan la media y la desviación estándar de peso y longitud según edad y sexo (Tabla 2), y a partir de ellas se ha calculado el z-score para cada niño a los 6 meses y 12 meses de vida.

Tabla 2. Medias y desviaciones estándar del estudio transversal de la Fundación Orbegozo.

<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>	<i>Peso</i>	<i>Longitud</i>
<i>6 meses</i>	Varones	7.940 ± 920	67,37 ± 2,41
	Mujeres	7.420 ± 820	65,94 ± 2,38
<i>12 meses</i>	Varones	10.300 ± 1.130	75,38 ± 2,85
	Mujeres	9.740 ± 1.150	74,38 ± 2,81

Fuente: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre¹⁰⁵. Elaboración: Propia.

Para conocer el **grado de crecimiento postnatal** de cada niño, se compara el z-score del peso al nacimiento con el z-score del peso a los 12 meses de vida. Se considera que ha habido crecimiento compensador (catch-up) clínicamente significativo cuando el peso se ha incrementado en más de 0,67 SDS entre el nacimiento y los 12 meses de vida, ya que 0,67 SDS es la anchura de cada banda de percentil en la gráfica estándar de crecimiento.

Los niños y niñas que han participado en este estudio han seguido las **recomendaciones alimentarias** habituales en España, que se resumen a continuación:

- Durante los primeros 4 meses de vida, exclusivamente leche, si es posible materna.

- En caso de correcta ganancia ponderal con lactancia materna exclusiva, es aconsejable no introducir otros alimentos hasta los 6 meses.

- Entre los 4 y 6 meses, se pueden introducir papilla de frutas y papilla de leche con cereales sin gluten.

- A partir de los 6 meses, se inicia el puré de verduras con carne de pollo o ternera.

- A partir de los 7-8 meses, se introduce el gluten (trigo, centeno, etc)

- Cumplidos los 9 meses, se administran la yema de huevo y el pescado blanco.

- A partir de los 10-11 meses, se añaden las legumbres.

- Tras los 12 meses, pueden consumir clara de huevo.

2.4. Técnicas de laboratorio

2.4.1. Glucosa

Se determina mediante técnica de glucosa hexocinasa, de forma automatizada, en aparato Architect, de Abbott Diagnostics Division. La glucosa se fosforila por la hexocinasa (HK) en presencia de trifosfato de adenosina (ATP) para producir glucosa-6-fosfato (G-6-P) y difosfato de adenosina (ADP). La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa la oxida a 6-fosfogluconato y a la vez se reduce la nicotinamida adenina fosfato (NADP) a nicotinamida adenina fosfato reducido (NADPH). Este NADPH producido absorbe la luz a 340 nm y se puede detectar mediante espectrofotometría como un aumento de la absorbancia. La sensibilidad o límite de detección es de 0,017 mmol/l. El coeficiente de variación (CV) intraensayo es de 0,6% y el CV interensayo es de 0,9%.

2.4.2. Insulina

Se determina mediante quimioinmunoluminiscencia, de forma automatizada, en aparato Immulite One. Utiliza anticuerpos monoclonales murinos anti-insulina, que se unen a la insulina presente en la muestra a analizar. La sensibilidad o límite de detección es de 2 μ UI/ml, pero puede aumentarse hasta 0,5 μ UI/ml. El CV intraensayo es de 5,5% y el CV interensayo es de 7,3%. Las muestras hemolizadas, ictericas o lipémicas pueden originar resultados erróneos, por lo que deben ser descartadas.

2.4.3. Adiponectina

Se determina mediante radioinmunoanálisis (RIA), de forma manual.

En el RIA, una concentración conocida y fija de antígeno (p. ej. adiponectina) marcado es incubada con una concentración constante de anticuerpos específicos, de forma que la proporción de lugares de unión de antígeno al anticuerpo está limitada, por ejemplo, sólo un 50% del total de antígeno marcado podrá unirse al anticuerpo específico. Si se añade antígeno no marcado (ej. una muestra que contiene una cantidad desconocida de adiponectina), habrá competencia entre el antígeno marcado y el antígeno no marcado (muestra) por el número constante de lugares de unión en el anticuerpo. Así, la cantidad de marcador unida a anticuerpo disminuirá a medida que la concentración de antígeno no marcado aumenta. Ésta puede calcularse tras separar el marcador unido al anticuerpo, o el marcador libre, y medir una de estas fracciones, o ambas. Para ello se construye una curva estándar o de calibración, con concentraciones progresivamente crecientes de antígeno estándar no marcado.

Así, los cuatro requerimientos básicos para un radioinmunoensayo son:

- un anticuerpo específico para el antígeno que queremos medir
- una forma marcada radiactivamente del antígeno
- un método que separe el antígeno unido al anticuerpo del antígeno libre
- un aparato que mida radiactividad

El kit utilizado, de Linco Research, utiliza adiponectina murina marcada con ^{125}I y anticuerpo específico contra adiponectina de múltiples especies. El estándar de adiponectina para elaborar la curva de calibración es adiponectina humana recombinante. Cada kit permite analizar 52 muestras. El CV intraensayo es de 1,78% y el CV interensayo es de 9,25%.

Estas determinaciones se llevan a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu: La glucosa en el Laboratorio de Urgencias, y la insulina y la adiponectina en el Laboratorio de Hormonas-Radioinmunoensayo.

2.5. Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)

La composición corporal puede estimarse con gran precisión mediante esta técnica. Este método diagnóstico, diseñado originariamente para la medición del contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea, permite el análisis de los componentes corporales según un modelo de tres compartimentos:

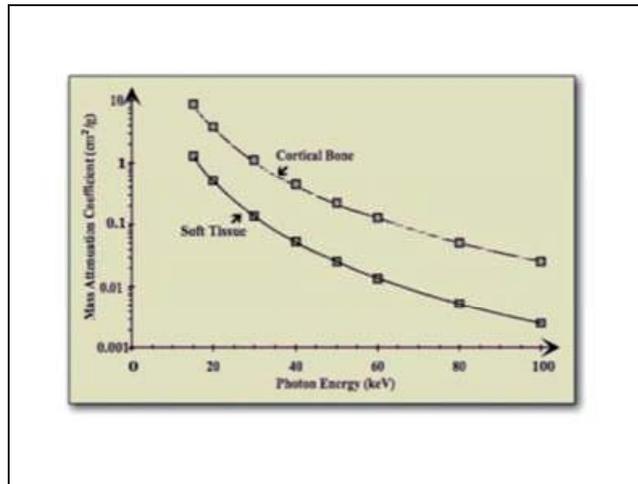
- Masa ósea
- Masa grasa
- Masa magra.

Es una técnica de imagen que permite la eliminación de la información ósea en una radiografía, de forma que origina una imagen que sólo muestra tejido (no óseo). A la inversa, puede emplearse para eliminar los datos del tejido, y mostrar sólo la masa ósea.

2.5.1. Fundamento físico de la técnica

La interacción de un haz de radiación con la materia del cuerpo humano da lugar a una atenuación de este haz de radiación. El grado de atenuación es diferente según el tipo de tejido. Cada tejido corporal tiene un coeficiente de atenuación que depende de su composición molecular.

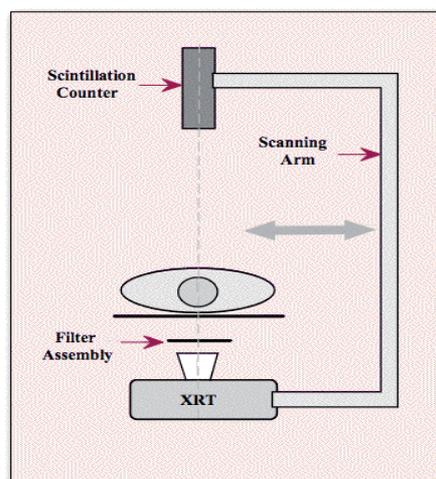
Figura 13. Coeficientes de atenuación según el tipo de tejido.



En el caso de la absorciometría radiológica de doble energía, el haz de rayos X de doble energía pasa primero por un disco de calibración o de referencia (que contiene cantidades conocidas de material equivalente a tejido óseo y de material equivalente a tejido no óseo), a continuación por el paciente y por último llega a un detector.

La fuente emisora de radiación está blindada y colimada. Dado que el haz de radiación empleado es fino, se encuentra en un sistema que permite su desplazamiento, para poder explorar la totalidad del sujeto en caso de estudiar la composición corporal total. El haz de radiación se desplaza de forma coordinada con el arco o brazo que contiene el detector, como se observa en la figura 14.

Figura 14. Esquema DXA.



Para conseguir un haz de rayos X de doble energía apropiado, existen dos opciones:

-Una es que el sistema pulse el tubo de rayos X rápidamente entre dos combinaciones diferentes de voltaje y filtración, p. ej. entre 70 keV con un filtro de 4 mm de aluminio y 140 keV con un filtro adicional de 3 mm de cobre.

-Otra es utilizar un rayo X de una sola energía que oscila entre dos tipos diferentes de filtración, p. ej. 80 keV sin filtro y con filtro de cerio, que absorbe 40 keV.

2.5.2. Equipo de medición

Las principales empresas fabricantes de densitómetros son Hologic y General Electric-Lunar. En los escasos estudios previos acerca de la composición corporal en niños se han empleado los modelos QDR 1000, QDR 1500 y QDR 2000 de Hologic. El modelo QDR 1000 emite un haz de radiación lineal, por ello el tiempo de adquisición de datos es prolongado. El modelo QDR 2000 emite un haz más ancho, pero conlleva más dosis de radiación.

En este estudio se ha empleado el densitómetro modelo Prodigy de General Electric-Lunar que emite un haz de rayos X en forma de estrecho abanico (fan beam) de dos energías, 38 keV y 70 keV. La generación de las dos energías se consigue en este caso mediante la aplicación de un filtro de cerio y una intensidad de 750 mA (apropiada para pacientes pediátricos).

El densitómetro modelo Expert emite un haz de rayos X en forma de amplio abanico, en lugar de lineal, y es más rápido que el modelo Prodigy en la adquisición de los datos, pero irradia más. Para minimizar la dosis de radiación se ha optado por emplear el modelo Prodigy, que se muestra en la figura 15.

Figura 15. Densitómetro utilizado, modelo Prodigy de General Electric-Lunar.



Fuente: Propia

La dosis de radiación a nivel de piel (dosis de entrada en superficie) que se recibe durante la adquisición de datos de esta técnica es de 1 a 5 μSv , unas 10 veces inferior a la recibida al efectuar una radiografía de tórax convencional.

Tabla 3. Dosis de radiación asociada a diversas técnicas de imagen

<i>DXA Cuerpo Entero modelo Prodigy</i>	1-5 μSv
<i>Radiación ambiental natural diaria</i>	5-8 μSv
<i>Radiografía de tórax</i>	50-150 μSv
<i>Mamografía</i>	450 μSv

Para los controles de calidad que deben realizarse diariamente, el fabricante facilita un “estándar de calibración externa” que consiste en un símil de columna lumbar formado por cuatro vértebras lumbares artificiales.

El tiempo requerido para la adquisición de datos en un recién nacido o un niño pequeño es de 3 a 5 minutos.

Se ha empleado el software ENCORE, versión 8.0, para la interpretación de los datos.

2.5.3. Posición del niño

El análisis de la composición corporal implica la exploración de todo el cuerpo del paciente. El estudio requiere un cierto grado de inmovilidad durante la adquisición de datos. El niño se coloca en decúbito supino con las extremidades superiores a lo largo del tronco y las inferiores extendidas y juntas. La exploración se inicia en la cabeza y llega hasta el tramo final en que aparecen ambos pies.

Figura 16. Posición del niño en el densitómetro.



Fuente: Propia

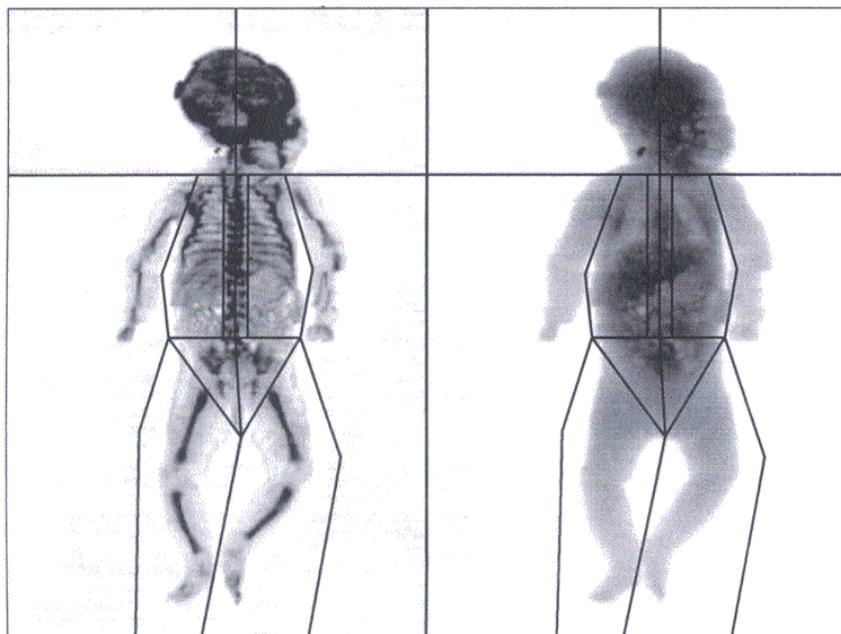
A los recién nacidos y lactantes se les retiró toda la ropa, incluido el pañal, y a continuación se les envolvió con un tejido fino de algodón que inmovilizaba los brazos a los lados y a lo largo del tronco y las piernas juntas. Para separar cada brazo del tronco y las piernas una de otra, y evitar superposiciones en la imagen obtenida, se colocó un tejido de algodón plegado entre cada brazo y el tronco, y entre ambas piernas. En la adquisición de los datos interfieren las prendas de tejidos elásticos y las de piel animal. Según algunos estudios no interfieren las prendas de algodón, y según otros¹⁰⁶ sí generan cierto aumento en la estimación de los tejidos blandos, sobre todo la masa magra; por este motivo, todos los sujetos fueron envueltos siguiendo la misma sistemática.

No se empleó sedación farmacológica. En el caso de los recién nacidos, se les tranquilizó apagando la luz y con música de cuna. A los niños de 12 meses se les entretuvo mostrándoles juguetes y canciones para evitar el llanto y los movimientos.

2.5.4. Regiones de interés (ROI)

El procesamiento de los datos una vez concluida la adquisición permite la definición de varias regiones (cabeza, extremidades superiores, extremidades inferiores, tronco, abdomen, pelvis).

Figura 17. Imagen de absorciometría radiológica de doble energía. Niña de 10 días de vida.



Fuente: Propia.

Se observa discontinuidad en el contorno del brazo izquierdo, debido al movimiento.

Figura 18. Imagen de absorciometría radiológica de doble energía. Niña de 12 meses de vida.



Fuente: Propia.

Se define la región troncal como el área limitada por una línea horizontal bajo el mentón, dos líneas verticales laterales a las costillas y dos líneas oblicuas que atraviesan los cuellos femorales hasta coincidir en la línea media.

Se ha tomado como región abdominal la limitada superiormente por una línea horizontal tangente a la parrilla costal e inferiormente por una línea horizontal tangente a las crestas iliacas.

Las variables que se han medido mediante DXA en recién nacidos y en niños de 12 meses han sido:

- Contenido mineral óseo total (g)
- Densidad mineral ósea a nivel lumbar (g/cm^2)
- Masa magra total en valor absoluto (g)
- Porcentaje de tejido magro (sobre tejido total)
- Masa grasa total en valor absoluto (g)
- Porcentaje de tejido graso (sobre tejido total)
- Masa grasa troncal en valor absoluto (g)

- Masa grasa abdominal en valor absoluto (g)
- Adiposidad del tronco (cociente grasa tronco/tejido tronco)
- Adiposidad del abdomen (cociente grasa abdomen/tejido abdomen)

2.6. Análisis estadístico

El programa Statistics Process Social Sciences (SPSS) para Windows versión 11.5 se ha utilizado para realizar el análisis estadístico.

Se clasifican las variables en discretas (sexo, tipo de parto, tabaquismo durante la gestación...) y continuas (peso al nacimiento, longitud al nacimiento, edad gestacional, glucosa, insulina, adiponectina, masa ósea, masa magra, masa grasa...). Se crean nuevas variables (tejido magro, tejido graso, adiposidad troncal y abdominal) a partir de las variables ya existentes.

Se ha empleado el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si una variable cuantitativa sigue o no la distribución normal, considerando que sigue esta distribución si p es superior a 0,05.

Inicialmente se lleva a cabo un estudio descriptivo de la muestra, para conocer medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Para averiguar si existe correlación significativa entre variables cuantitativas se ha empleado el coeficiente de Pearson si ambas se distribuían de forma normal, o el de Spearman si alguna de ellas no se distribuía de forma normal.

Las medias de diferentes poblaciones (ej. por sexo, o por tamaño al nacimiento) se han comparado mediante el test t de Student. En la comparación de grupos en los cuales la variable medida no seguía una distribución normal se han empleado tests no paramétricos, en concreto el de Mann-Whitney.

Se ha considerado que existe significación estadística con valores de p inferiores a 0,05

Figura 19. Formulario de consentimiento informado, anverso.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**ESTUDIO COMPOSICIÓN CORPORAL DEL RECIEN NACIDO
Y CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA**

Nombre del niño: _____ Historia Clínica nº: _____

Este documento tiene como objetivo explicarle el estudio acerca del crecimiento durante el primer año de vida que se está llevando a cabo en nuestro Hospital. Si Ud está de acuerdo, su hijo/a puede participar en él, pero antes de tomar esta decisión, es importante que entienda por qué se realiza y qué implica para su hijo/a.

FUNDAMENTO

En los últimos años se ha visto que muchas alteraciones relacionadas con la NUTRICIÓN se ven influenciadas por el tamaño en el momento del nacimiento y el crecimiento posterior del niño, durante los primeros meses de vida.

Los recién nacidos pueden ser de tamaño pequeño, adecuado o grande en relación a su edad gestacional (número de semanas transcurridas desde el inicio del embarazo). Aquellos que son pequeños crecen tras el nacimiento de forma acelerada para alcanzar los valores correspondientes a los niños normales de su misma edad, pero lo hacen mediante la acumulación de grasa en el abdomen y la disminución de la eficacia de la asimilación de los azúcares (resistencia a la insulina), por lo que tienen menos masa no grasa (músculo). Esto puede asociarse con problemas en la edad adulta, como la obesidad, la diabetes o la hipertensión arterial. Este programa tiene como objetivo conocer mejor esta relación para poder prevenir estos efectos a largo plazo.

PARÁMETROS

Si está de acuerdo en participar en el estudio, se recogerá la siguiente información:

- Edad de la madre y del padre, peso y altura actuales, así como peso y talla al nacimiento de ambos progenitores.
- Datos del embarazo (Peso al inicio de la gestación y ganancia total de peso, complicaciones como diabetes gestacional o hipertensión) y la historia ginecológica previa de la madre (número de embarazos, frecuencia menstrual).
- Medidas del recién nacido (peso, longitud y tamaño de la cabeza).
- Valoración de la composición corporal del recién nacido a los 10 días de vida. Se realiza mediante DXA, una técnica de imagen similar a una densitometría que permite conocer qué porción del organismo es grasa y dónde se encuentra, y qué porción es músculo o hueso (y, por lo tanto, el estado de nutrición). Esta prueba no conlleva pinchar al recién nacido; se trata de una técnica de imagen. Se realiza en CETIR Centre Mèdic, C Londres, 6, tel 93 503 52 00.
- Medidas de peso, longitud y tamaño de la cabeza del niño a los 6 meses, para valorar la velocidad de crecimiento.
- Medidas de peso, longitud y tamaño de la cabeza del niño a los 12 meses, así como nueva valoración de la composición corporal mediante DXA, y análisis de sangre con parámetros nutricionales-metabólicos.
- En todos los partos se recoge una pequeña cantidad de sangre procedente del extremo materno del cordón umbilical, y en esta muestra se pueden medir parámetros metabólicos en el momento del nacimiento, y genéticos (DNA), que influyen en el crecimiento fetal. Se pretende conocer los valores de éstos al nacimiento y a los 12 meses de vida, y su relación con la composición corporal.

Fuente y elaboración: Propias.

Figura 20. Formulario de consentimiento informado, reverso.

BENEFICIOS

Conocer la composición corporal (cantidad de masa grasa frente a masa libre de grasa) tiene importancia para garantizar el crecimiento óptimo de cada recién nacido y para intervenir desde la infancia sobre los factores modificables (dieta, ejercicio, hábitos de salud) en los individuos predispuestos al desarrollo de los trastornos mencionados (diabetes, enfermedad cardiovascular, ...) y de esta forma evitarlos en la medida de lo posible.

CONOCIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES

Yo (progenitor/representante legal):

- He tenido oportunidad de hacer preguntas acerca de las pruebas que se realizarán a mi hijo. El médico ha respondido a todas mis preguntas. Por la presente, doy permiso a la Dra. Vicente, pediatra, para incluir a mi hijo en este protocolo, según se ha detallado anteriormente.
- Comprendo que la participación de mi hijo en este estudio es voluntaria y que puedo interrumpirla en cualquier momento. Si deja de participar, esto no afectará en absoluto a su atención médica en este hospital.
- Se me ha explicado que toda la información sobre mi hijo/a y su tratamiento (archivos médicos) estará protegida. Si acepto que participe, cualquiera de los archivos médicos puede ser inspeccionado por personal médico promotor del programa y por las autoridades legales para comprobar que éste se está llevando a cabo correctamente. El nombre de mi hijo no se revelará fuera del hospital y se identificará solamente por sus iniciales y un número único. También estoy de acuerdo en que mi médico de atención primaria esté informado de dicha participación.
- He sido informado de que ni yo ni mi hijo/a percibiremos ninguna cantidad de dinero. Asimismo, no habrá ningún coste para mí como consecuencia de que mi bebé participe en este seguimiento.
- Puedo hacer preguntas durante o después de este estudio a los Equipos médicos de Endocrinología, Neonatología y Obstetricia y Ginecología del Hospital Sant Joan de Déu, teléfono 93 280 40 00, y contactar con la Dra. Vicente para consultar dudas sobre el programa, o pediátricas en general (mvicente@hsjdbcn.org)
- Basándome en toda la información que he leído anteriormente, comprendo el estudio y lo que implica la participación para mi hijo. Todas mis preguntas han sido contestadas. Al firmar este consentimiento, accedo a permitir que mi bebé participe. Se me ha entregado una copia del consentimiento.

FIRMA DEL PROGENITOR O REPRESENTANTE LEGAL

FECHA

He comentado este estudio con el progenitor o representante legal del niño, utilizando un lenguaje comprensible y apropiado. Creo que le he informado sobre la naturaleza de este programa de seguimiento del niño y sus posibles riesgos y beneficios, y creo que el participante ha comprendido esta explicación.

FIRMA DEL MEDICO RESPONSABLE

FECHA

Fuente y elaboración: Propias.

4) RESULTADOS

La fuente y elaboración de las tablas y figuras de esta sección son propias.

1. Estudio descriptivo de la muestra

1.1. Datos maternos y de la gestación:

A continuación (Tabla 4) se muestran las características antropométricas de las gestantes, expresadas como media \pm desviación estándar (mín-máx):

Tabla 4. Características antropométricas de las gestantes.

<i>Edad</i>	30,7 \pm 5,1 años (18 – 45)
<i>Peso (previo a la gestación)</i>	60,63 \pm 9,63 kg (44 – 89)
<i>Talla</i>	162,10 \pm 5,86 cm (150 – 178)
<i>IMC (calculado con el peso habitual pregestacional)</i>	23,07 \pm 3,48 kg /m ² (18,00 – 33,50)
<i>Ganancia ponderal durante gestación</i>	13,79 \pm 5,2 kg (5 – 33)

Respecto a la paridad, en el 66,7% de las gestantes (76) éste era su primer hijo, en el 22,7% (26) su segundo hijo y en el 10,7% restante (12) éste era su tercer hijo.

Se interrogó y se corroboró con los registros de la historia clínica la presencia de algunas enfermedades, administración de fármacos y consumo de tóxicos durante el embarazo, y se muestran en la tabla 5, en valor absoluto y en porcentaje:

Tabla 5. Enfermedades, fármacos y tóxicos durante la gestación.

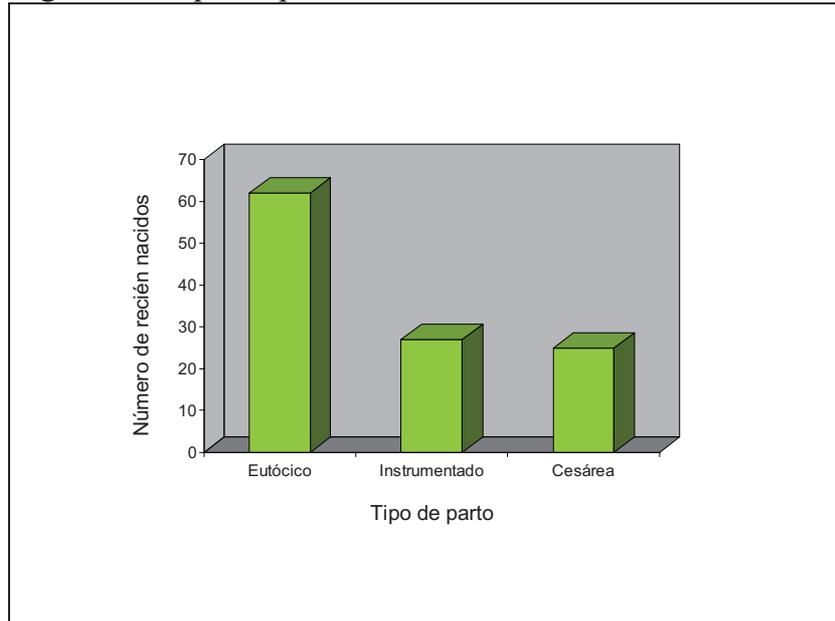
<i>Diabetes gestacional</i>	12	10,5%
<i>Hipertensión arterial que precisara tratamiento</i>	0	0%
<i>Administración de corticoides por amenaza de parto prematuro</i>	3	2,6%
<i>Tabaquismo durante la gestación</i>	41	36%

1. 2. Datos generales y antropométricos de los recién nacidos:

-Sexo: Un 52,6% de los recién nacidos son mujeres (60) y 47,4 % son varones (54).

-Tipo de parto: En el 54,4% de los casos (62) el parto ha sido eutócico, en el 23,7% (27) instrumentado y mediante cesárea en el 21,9% restante (25), tal como muestra la figura 21.

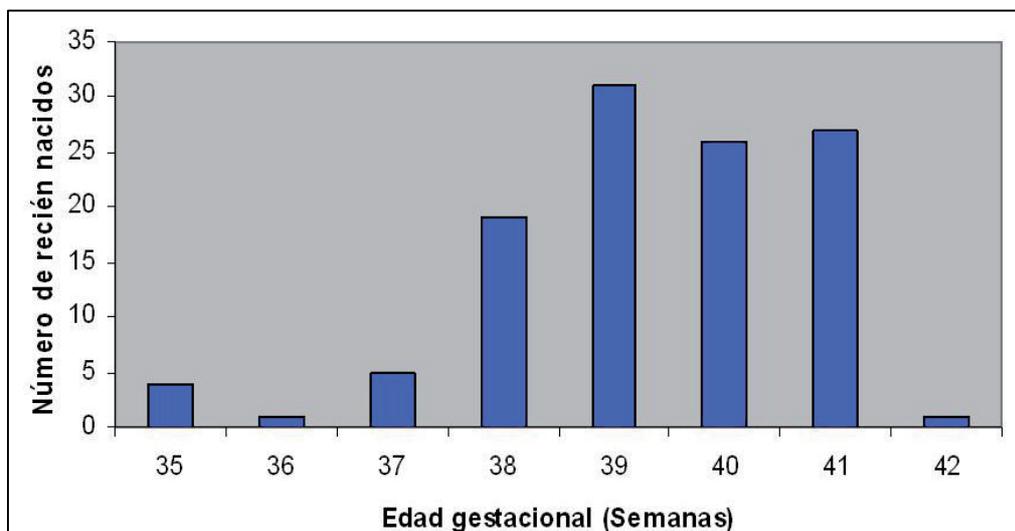
Figura 21. Tipo de parto.



-Edad gestacional:

La distribución de frecuencias ha sido la siguiente (Figura 22):

Figura 22. Edad gestacional.



La media \pm desviación estándar de la edad gestacional ha sido 39 semanas 5 días \pm 1 semana 3 días.

-La antropometría al nacimiento de los sujetos estudiados se muestra en la tabla 6 (Se reflejan las medias, desviaciones estándar y rangos).

Tabla 6. Antropometría al nacimiento.

	<i>Total (n=114)</i>	<i>Varones (n=54)</i>	<i>Mujeres (n=60)</i>
<i>Peso (g)</i>	3.280 \pm 411 (2.360-4.450)	3.286 \pm 413 (2.360-4.200)	3.275 \pm 413 (2.540-4.450)
<i>Longitud (cm)</i>	49,6 \pm 1,8 (44-54)	50,0 \pm 1,8 (44-54)	49,3 \pm 1,7 (45-52)
<i>Perímetro craneal (cm)</i>	34,53 \pm 1,46 (32-38,5)	34,94 \pm 1,46 (32-38,5)	34,14 \pm 1,36 (32-37)
<i>Índice Ponderal (kg/m³)</i>	26,71 \pm 2,37 (21,68 – 35,55)	26,21 \pm 1,98 (22,17 – 31,60)	27,17 \pm 2,61 (21,68 – 35,55)

Se ha calculado el z-score (standard deviation score, SDS) de peso y de longitud para cada recién nacido teniendo en cuenta su sexo y su edad gestacional, según las “Tablas de desarrollo fetal de recién nacidos” de J. García-Dihinx, A. Romo y A. Ferrández-Longás, del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, publicadas en 2004¹⁰³.

Estas tablas de desarrollo fetal proporcionan el percentil 10 para cada sexo y edad gestacional. Este punto de corte se utiliza para detectar los recién nacidos con PBEG. Son 10 recién nacidos, 5 niños y 5 niñas. En 8 de estas 10 gestaciones estuvo presente el factor de tabaquismo. A continuación (Tabla 7) se muestran las características de estos recién nacidos y la intensidad del tabaquismo gestacional.

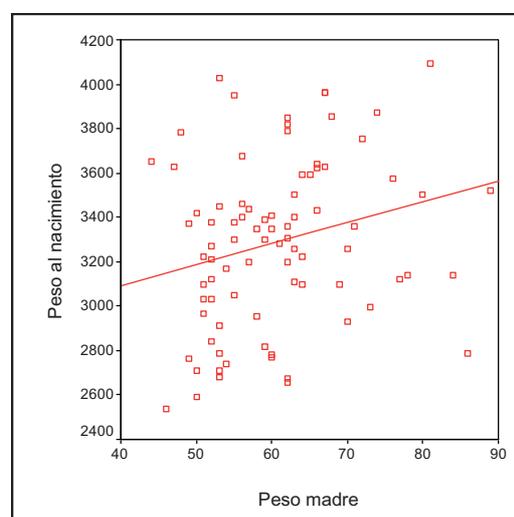
Tabla 7. Recién nacidos con peso bajo para su edad gestacional.

	<i>Sexo</i>	<i>Edad gestacional (semanas^{días})</i>	<i>Peso al nacimiento (g)</i>	<i>z-score peso</i>	<i>Tabaquismo gestacional (cigarrillos/día)</i>
1	Mujer	41 ⁴	2.790	-1,477	8
2	Mujer	41 ²	2.710	-1,678	1º mes: 20
3	Mujer	40 ⁵	2.765	-1,486	5
4	Mujer	38 ⁶	2.655	-0,983	3
5	Varón	39 ⁵	2.770	-1,399	11
6	Varón	40 ²	2.820	-1,472	6
7	Mujer	39 ¹	2.680	-1,416	NO
8	Varón	40 ¹	2.590	-2,047	10
9	Varón	40	2.510	-2,248	10
10	Varón	39	2.710	-1,554	NO

Se ha investigado si la edad de los padres o madres, el peso de los padres o madres, la talla de los padres o madres, y la ganancia materna de peso durante la gestación son diferentes entre los niños con PBEG y los niños con PAEG. Existe diferencia significativa entre las tallas paternas de ambos grupos ($p: 0,027$), entre los pesos paternos de ambos grupos ($p: 0,008$) y entre los pesos maternos de ambos grupos ($p: 0,033$). No hallamos diferencias significativas para las otras variables.

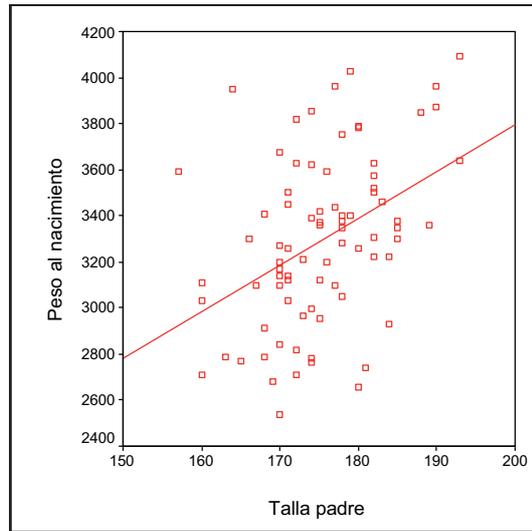
Se han estudiado las correlaciones entre los pesos y tallas de ambos progenitores y los pesos y longitudes al nacimiento, tomando el conjunto de 114 recién nacidos. Las correlaciones que son significativas se muestran en los siguientes gráficos de dispersión (Figuras 23, 24, 25 y 26).

Figura 23. Relación entre peso de la madre y peso del recién nacido.



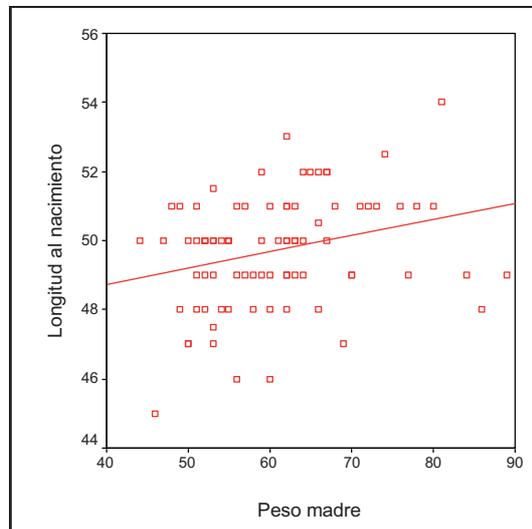
C.C. 0,240 ($p: 0,028$)

Figura 24. Relación entre talla del padre y peso del recién nacido.



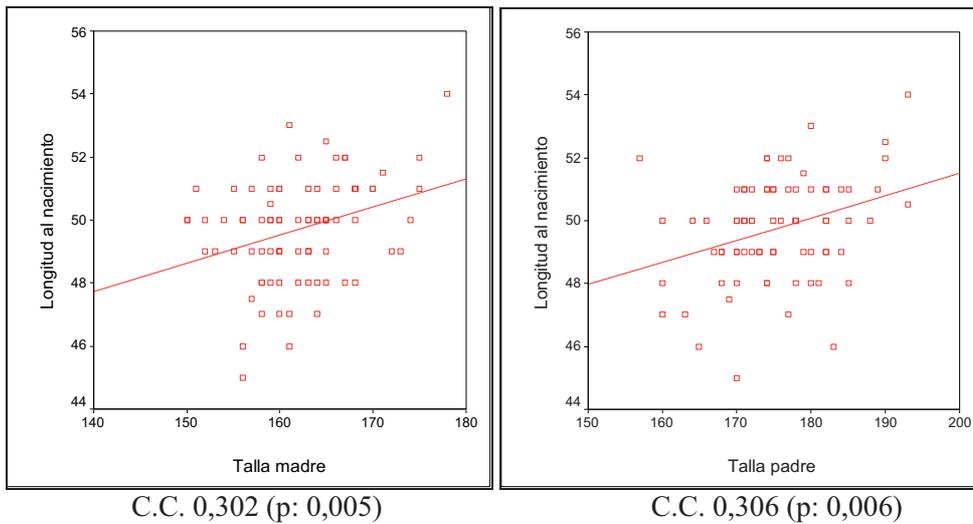
C.C. 0,416 (p<0,001)

Figura 25. Relación entre peso de la madre y longitud del recién nacido.



C.C. 0,283 (p: 0,009)

Figura 26. Relación entre talla de los padres y longitud del recién nacido.



En estas gráficas se refleja la influencia o no del peso habitual de la madre, el peso previo al embarazo; las correlaciones son mayores con el peso previo al parto, medido al final de la gestación, y con la ganancia de peso durante la gestación, como se observa en la tabla 8:

Tabla 8. Correlaciones peso materno previo al parto-tamaño al nacimiento

	<i>Peso pre-parto</i>	<i>Ganancia de peso</i>
<i>Peso al nacimiento</i>	C.C. 0,363, p: 0,001	C.C. 0,373, p: <0,001
<i>z-score de peso</i>	C.C. 0,344, p: 0,001	C.C. 0,345, p: 0,001
<i>Longitud al nacimiento</i>	C.C. 0,302, p: 0,005	NS
<i>z-score de longitud</i>	C.C. 0,330, p: 0,002	NS
<i>Índice Ponderal</i>	NS	C.C. 0,241, p: 0,027

2. Resultados de los objetivos

2.1 Objetivo nº 1: Conocer la composición corporal de recién nacidos sanos de nuestro medio

Se ha realizado la técnica de imagen (absorciometría radiológica de doble energía) a los 114 recién nacidos, a una edad media de 14 días de vida.

Composición corporal en valores absolutos (gramos)

La tabla 9 muestra las medias, desviaciones estándar y los rangos observados para los tres compartimentos corporales:

Tabla 9. Composición corporal (g) a los 10 días.

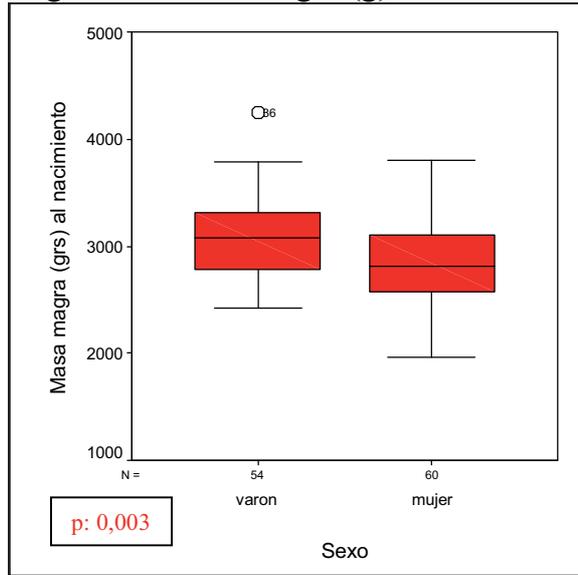
<i>Masa magra (g)</i>	2.949 ± 417 (1.957 – 4.243)
<i>Masa grasa (g)</i>	682,8 ± 278,7 (151 – 1.392)
<i>Masa ósea (g)</i>	117,8 ± 20,5 (72,0 – 177,3)

Si se separan los recién nacidos por sexo, la composición corporal es:

<u>-Masa magra:</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
	3.070 ± 390,98 (2.423 – 4.243)	2.840 ± 414,24 (1.957 – 3.804)

Los varones tienen más masa magra que las mujeres, una media de 230 g más, y se observa una diferencia aún más importante (superior a 400 g) entre los mínimos de ambos sexos y entre los máximos de ambos sexos (Figura 27).

Figura 27. Masa magra (g) a los 10 días.



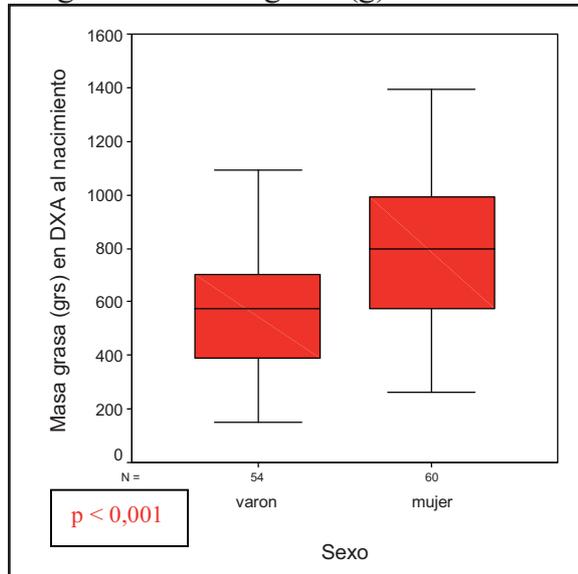
-Masa grasa:

Varones
 $567,4 \pm 225,7$
 (151 – 1.092)

Mujeres
 $786,7 \pm 282,6$
 (261 – 1.392)

Las mujeres tienen una media de 219 g más masa grasa que los varones (Figura 28).

Figura 28. Masa grasa (g) a los 10 días



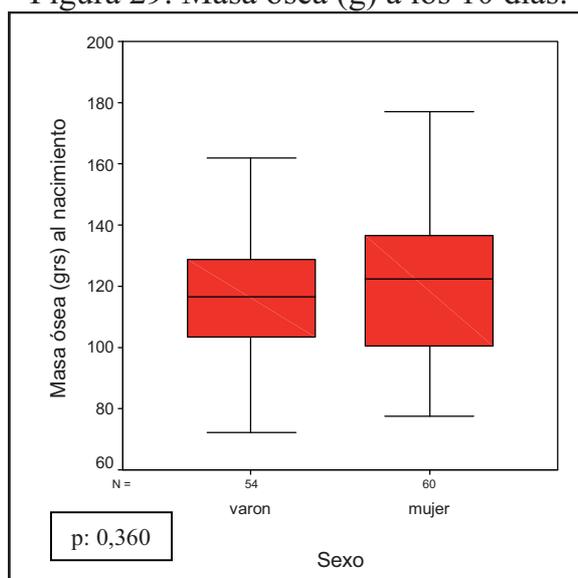
-Contenido mineral óseo:

Varones
115,96 ± 18,77
(72,0 – 162,0)

Mujeres
119,51 ± 22,04
(77,6 – 177,3)

Las mujeres presentan unos 3,5 g más de contenido mineral óseo. Esta diferencia numérica parece mayor en el gráfico (Figura 29) porque se representa sobre el máximo de contenido mineral óseo observado (177,3 g)

Figura 29. Masa ósea (g) a los 10 días.



La diferencia entre sexos es significativa ($p < 0,05$) para los compartimentos graso y magro, y no es significativa para el compartimento óseo. Estos datos se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Composición corporal (g) a los 10 días según sexo.

	<i>Varones (n=54)</i>	<i>Mujeres (n=60)</i>	<i>p</i>
<i>Masa magra (g)</i>	3.070 ± 390,98 (2.423 – 4.243)	2.840 ± 414,24 (1.957 – 3.804)	0,003
<i>Masa grasa (g)</i>	567,4 ± 225,7 (151 – 1.092)	786,7 ± 282,6 (261 – 1.392)	<0,001
<i>Masa ósea (g)</i>	115,96 ± 18,77 (72 – 162)	119,51 ± 22,09 (77,6 – 177,3)	0,360

Composición corporal porcentual: Tejido graso y tejido magro. Adiposidad del tronco y del abdomen.

La tabla 11 muestra las medias, desviaciones estándar y los rangos de los porcentajes calculados para los tejidos graso y magro y para la adiposidad troncal y abdominal:

Tabla 11. Composición corporal (%) a los 10 días.

<i>Tejido magro</i>	81,60 ± 6,01% (64,55% - 94,43%)
<i>Tejido graso</i>	18,40 ± 6,01% (5,57% - 35,45%)
<i>Adiposidad troncal</i>	13,10 ± 5,72 (4,00 - 37,90)
<i>Adiposidad abdominal</i>	12,76 ± 5,74 (4,03 - 41,18)

El porcentaje se ha calculado según la siguiente fórmula:

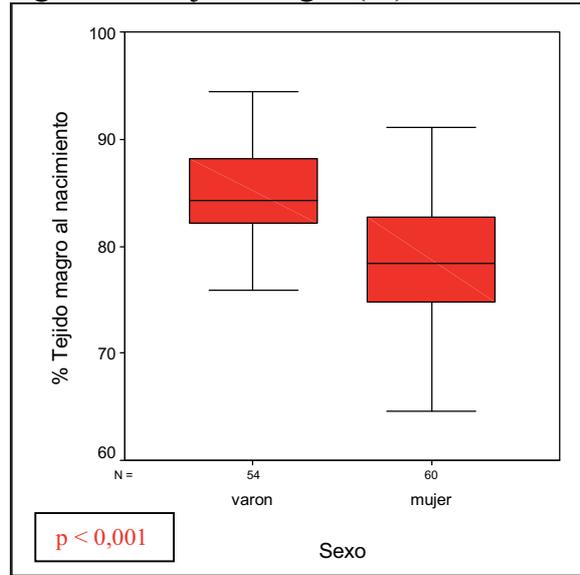
$$\frac{\text{Tejido "x" (masa grasa o masa magra) (g)}}{\text{Tejido total (suma de las masas grasa y magra) (g)}} \times 100.$$

A continuación se muestra la composición corporal porcentual al separar los recién nacidos por sexo:

<u>-Tejido magro:</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
	84,8 ± 4,6% (75,9% - 94,4%)	78,7 ± 5,6% (64,5% - 91,1%)

La media de tejido magro porcentual es 6 puntos superior en varones que en mujeres. Las mujeres tienen un mínimo de tejido magro de 64,5%, mientras que los varones como mínimo tienen un 75,9%, una diferencia de más del 10% (Figura 30).

Figura 30. Tejido magro (%) a los 10 días.



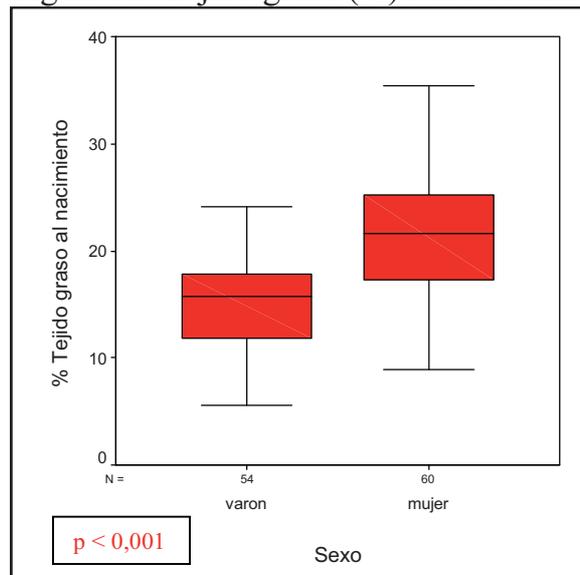
Tejido graso:

Varones
 $15,1 \pm 4,6\%$
 (5,5% – 24,1%)

Mujeres
 $21,2 \pm 5,6\%$
 (8,8% – 35,4%)

El porcentaje de tejido graso es mayor en las mujeres, con una diferencia de 6 puntos entre ambos sexos. También el máximo de grasa observada es 11 puntos superior en las mujeres (35,4%) que en los varones (24,1%) (Figura 31)

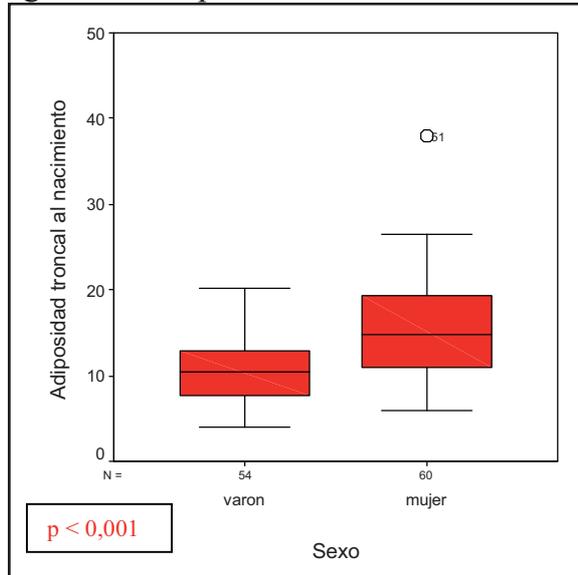
Figura 31. Tejido graso (%) a los 10 días.



- <u>Adiposidad troncal:</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
(Grasa tronco/Tejido tronco)	10,34 ± 3,89%	15,59 ± 5,98%
	(4,00% – 20,21%)	(5,90% – 37,90%)

El porcentaje de grasa en el tronco es superior en más de 5 puntos en mujeres respecto a varones (Figura 32).

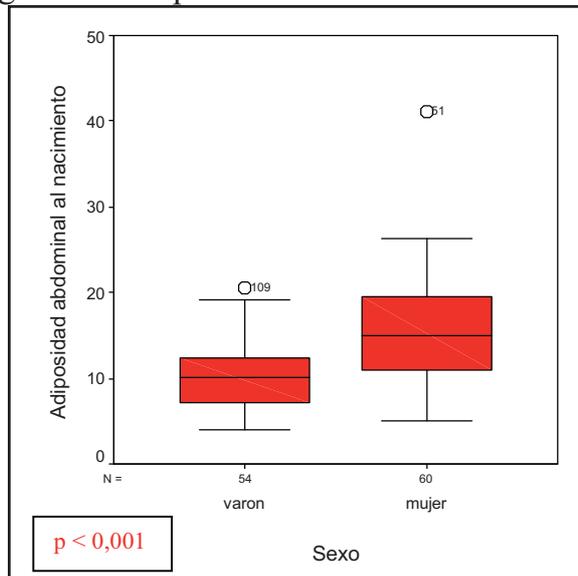
Figura 32. Adiposidad troncal a los 10 días.



- <u>Adiposidad abdominal:</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
(Grasa abdomen/Tejido abdomen)	10,02 ± 3,66%	15,22 ± 6,17%
	(4,03 – 20,57%)	(5,00 – 41,18%)

La adiposidad abdominal es superior en mujeres respecto a varones, con una diferencia media de más de 5 puntos (Figura 33).

Figura 33. Adiposidad abdominal a los 10 días.



Al expresar la composición corporal como porcentajes, las diferencias observadas entre ambos sexos siguen siendo altamente significativas. El valor de p es <0,001 tanto para el porcentaje de tejido magro como para el de tejido graso, así como para la adiposidad del tronco y del abdomen, tal como resume la tabla 12.

Tabla 12. Composición corporal porcentual a los 10 días según sexo.

	<i>Varones (n=54)</i>	<i>Mujeres (n=60)</i>	<i>p</i>
<i>Tejido magro</i>	84,8 ± 4,6% (75,9% – 94,4%)	78,7 ± 5,6% (64,5% – 91,1%)	<0,001
<i>Tejido graso</i>	15,1 ± 4,6% (5,5% – 24,1%)	21,2 ± 5,6% (8,8% – 35,4%)	<0,001
<i>Adiposidad del tronco</i>	10,34 ± 3,89% (4,00% – 20,21%)	15,59 ± 5,98% (5,90% – 37,90%)	<0,001
<i>Adiposidad del abdomen</i>	10,02 ± 3,66% (4,03 – 20,57%)	15,22 ± 6,17% (5,00 – 41,18%)	<0,001

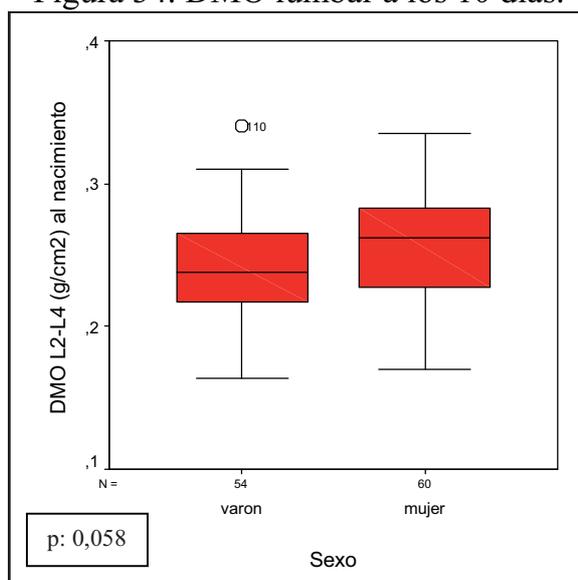
Densidad mineral ósea (DMO) lumbar a los 10 días

El movimiento de los niños durante la adquisición de los datos al realizar la absorciometría radiológica de doble energía, aunque sea mínimo al estar tranquilos o inmovilizados, puede originar datos poco fiables al medir las áreas. Por ello, las densidades minerales óseas, que incluyen en su cálculo el área, deben interpretarse con precaución.

<u>-DMO L2-L4 (g/cm²):</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
	0,241 ± 0,036 (0,164-0,340)	0,255 ± 0,041 (0,170-0,335)

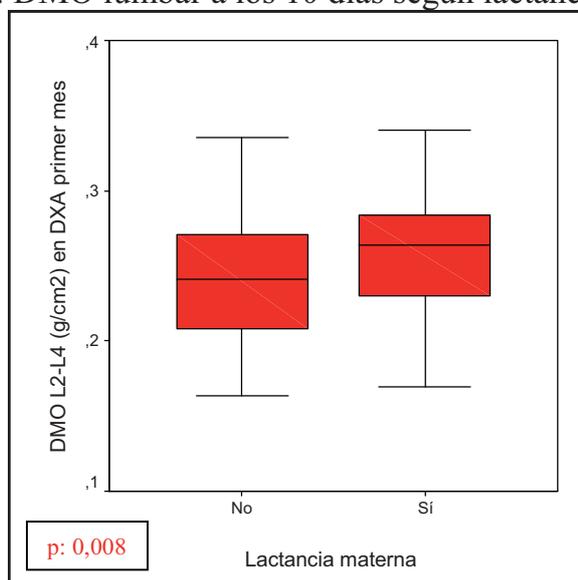
Se observa que la DMO lumbar es algo mayor en niñas que en niños recién nacidos, pero esta diferencia no llega a ser significativa (Figura 34).

Figura 34. DMO lumbar a los 10 días.



La alimentación con lactancia materna ejerce una influencia significativa sobre la densidad mineral ósea a nivel lumbar como muestra la figura 35 (0,260 g/cm² en neonatos con lactancia materna vs 0,240 g/cm² en neonatos con lactancia artificial).

Figura 35. DMO lumbar a los 10 días según lactancia materna.



Se ha comparado la composición corporal de recién nacidos de gestantes fumadoras (41) y de gestantes no fumadoras (73), en conjunto y separándolos previamente por sexo: El contenido mineral óseo es casi igual en ambos grupos. La mayor diferencia es la observada para la masa magra, pero no llega a ser significativa.

Composición corporal según peso al nacimiento

Si agrupamos los recién nacidos según su peso al nacimiento sea inferior al P10 o igual o superior al P10, su composición corporal en valores absolutos es la que muestra la tabla 13 (media \pm desviación estándar, mínimo-máximo):

Tabla 13. Composición corporal (g) según peso al nacimiento.

	<i>PN < P10</i>	<i>PN \geq P10</i>	<i>p</i>
<i>Masa magra (g)</i>	2.507 \pm 280,3 (1.957-2.905)	2.991,9 \pm 404,8 (1.975-4.243)	<0,001
<i>Masa grasa (g)</i>	446,3 \pm 194,9 (151-752)	705,6 \pm 275,6 (169-1.392)	0,004
<i>Masa ósea (g)</i>	101,8 \pm 11,75 (86,7-129)	119,3 \pm 20,6 (72-177)	0,005

Las diferencias observadas entre los dos grupos son significativas en los tres compartimentos corporales.

La tabla 14 compara los porcentajes de tejido graso, tejido magro, adiposidad troncal y adiposidad abdominal entre ambos grupos de recién nacidos (media \pm desviación estándar):

Tabla 14. Composición corporal porcentual según peso al nacimiento.

	<i>PN < P10</i>	<i>PN \geq P10</i>	<i>p</i>
<i>Tejido magro (%)</i>	85,01 \pm 6,18	81,2 \pm 5,92	0,080
<i>Tejido graso (%)</i>	14,9 \pm 6,18	18,7 \pm 5,92	0,080
<i>Adiposidad tronco (%)</i>	10,55 \pm 5,60	13,35 \pm 5,70	0,089
<i>Adiposidad abdomen (%)</i>	9,87 \pm 4,19	13,03 \pm 5,81	0,085

Las diferencias no son significativas.

Dado el pequeño tamaño del grupo de niños con PBEG, se ha comparado con el grupo de niños con PAEG mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney, para la composición corporal tanto absoluta como porcentual.

2.2. Objetivo n° 2: Conocer los niveles de glucosa, insulina y adiponectina en sangre de cordón, y evaluar si existe correlación con la antropometría al nacimiento y con la composición corporal a los 10 días de vida.

En el laboratorio del hospital, se han cuantificado la glucosa, insulina y adiponectina de las 114 muestras de sangre de cordón umbilical.

A) Glucosa en sangre de cordón:

Media \pm Desviación estándar: 80,1 \pm 23,9 mg/dl

Mediana: 73,8 mg/dl

Mínimo – Máximo: 37,8 – 172,8 mg/dl

Se observa correlación con:

-Tipo de parto: 76,5 mg/dl en los vaginales vs 64,8 mg/dl en las cesáreas (p: 0,002)

B) Insulina en sangre de cordón:

Media \pm Desviación estándar: 7,55 \pm 6,75 μ UI/ml

Mediana: 5,50 μ UI/ml

Mínimo-Máximo: 0,25 – 33,90 μ UI/ml

Se observa correlación con:

-Sexo: Insulina más elevada en sexo femenino (mediana 6,88 μ UI/ml) que en masculino (mediana 4,35 μ UI/ml) (p: 0,003)

-Tipo de parto: Más elevada en cesáreas (mediana: 6,30 μ UI/ml) que en partos por vía vaginal (mediana: 4,86 μ UI/ml) (p: 0,030)

-Edad gestacional: A mayor edad gestacional, menor cifra de insulina: C.C. - 0,203 (p: 0,031)

-Ganancia peso durante la gestación: C.C. 0,217 (p: 0,049)

-z-score de peso al nacimiento: C.C. 0,270 (p: 0,004)

-Índice ponderal al nacimiento: C.C. 0,308 (p: 0,001)

-Masa grasa: C.C. 0,193 (p: 0,040)

-% tejido grasa: C.C. 0,215 (p: 0,022)

-% tejido magro: C.C. -0,215 (p: 0,022)

-Adiposidad del tronco: C.C. 0,220 (p: 0,019)

-Adiposidad del abdomen: C. C. 0,213 (p: 0,023)

C) Adiponectina en sangre de cordón:

Media \pm Desviación estándar: 34,69 \pm 10,55 μ g/ml.

Mediana: 32,60 μ g/ml.

Mínimo-Máximo: 11,70 – 73,50 μ g/ml.

Se observa correlación con:

-Edad madre: C.C. -0,227 (p: 0,037)

-z-score de longitud al nacimiento: C.C. -0,259 (p: 0,008)

-% tejido graso: C.C. 0,223 (p: 0,022)

-% tejido magro: C.C. -0,223 (p: 0,022)

-Adiposidad del tronco: C.C. 0,214 (p: 0,028)

En la tabla 15 se resumen las correlaciones observadas:

Tabla 15. Correlaciones entre parámetros endocrino-metabólicos y características de los recién nacidos y composición corporal.

	<i>Glucosa</i>	<i>Insulina</i>	<i>Adiponectina</i>
<i>Edad materna</i>	-	-	p: 0,037
<i>IMC materno</i>	-	-	-
<i>Diabetes gestacional</i>	-	-	-
<i>Tabaquismo gestacional</i>	-	-	-
<i>Ganancia ponderal</i>	-	p: 0,049	-
<i>Edad gestacional</i>	-	p: 0,031	-
<i>Tipo de parto</i>	p: 0,002	p: 0,030	-
<i>Sexo</i>	-	p: 0,003	-
<i>Peso al nacimiento</i>	-	-	-
<i>z-score peso nacimiento</i>	-	p: 0,004	-
<i>Longitud al nacimiento</i>	-	-	-
<i>z-score longitud nacimiento</i>	-	-	p: 0,008
<i>Índice Ponderal RN</i>	-	p: 0,001	-
<i>Masa magra</i>	-	-	-
<i>Masa grasa</i>	-	P: 0,040	-
<i>Contenido mineral óseo</i>	-	-	-
<i>% Tejido magro</i>	-	p: 0,022	p: 0,022
<i>% Tejido graso</i>	-	P: 0,022	p: 0,022
<i>Adiposidad del tronco</i>	-	p: 0,019	p: 0,028
<i>Adiposidad del abdomen</i>	-	p: 0,023	-

Parámetros endocrino-metabólicos en sangre de cordón según peso al nacimiento.

Se dividen los 114 recién nacidos en un grupo con peso bajo para su edad gestacional (Peso al nacimiento < P10) y un grupo con peso normal o elevado para su edad gestacional (Peso al nacimiento \geq P10).

Los niveles de glucosa (media \pm desviación estándar, mín-máx), insulina (mediana y rango intercuartil, mín-máx) y adiponectina (media \pm desviación estándar, mín-máx) de estos dos grupos se muestran en la tabla 16:

Tabla 16. Parámetros endocrino-metabólicos según peso al nacimiento (media \pm desviación estándar, salvo insulina: mediana y rango intercuartil).

	<i>PN < P10</i>	<i>PN \geq P10</i>
<i>Glucemia (mg/dl)</i>	70,38 \pm 16,02 (50,4 – 104,4)	81,0 \pm 24,3 (37,8 – 172,8)
<i>Insulina (μUI/ml)</i>	2,20 y 4,96 (0,40 – 7,50)	5,70 y 7,57 (0,40 – 33,90)
<i>Adiponectina (μg/ml)</i>	36,75 \pm 11,29 (26,7 – 64,1)	34,36 \pm 10,40 (11,7 – 73,5)

Las diferencias observadas en estos parámetros endocrino-metabólicos son significativas para la insulina (p: 0,003) y no lo son para la glucosa ni para la adiponectina. Dado el pequeño tamaño del grupo de niños con PBEG, esta comparación se ha hecho mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney.

2.3. Objetivo n° 3: Conocer la composición corporal de niños sanos de nuestro medio a los 12 meses de edad.

Somatometría a los 12 meses de vida

La tabla 17 muestra la somatometría a los 12 meses total y según sexo (media \pm desviación estándar, mínimo-máximo):

Tabla 17. Somatometría a los 12 meses de vida.

	<i>Total (92)</i>	<i>Varones (44)</i>	<i>Mujeres (48)</i>
<i>Peso (g)</i>	9.877 \pm 1.009 (6.860 – 12.900)	10.231 \pm 759 (8.600 – 11.600)	9.551 \pm 1.104 (6.860 – 12.900)
<i>Longitud (cm)</i>	75,4 \pm 2,8 (65 – 81)	76,2 \pm 2,4 (71 – 81)	74,6 \pm 3,0 (65 – 80)
<i>IMC (kg/m²)</i>	17,36 \pm 1,40 (14,48 – 21,33)	17,60 \pm 1,34 (15,09 – 20,66)	17,13 \pm 1,44 (14,48 – 21,33)

Composición corporal medida por DXA en valores absolutos (gramos)

Se ha realizado la absorciometría radiológica de doble energía a 92 niños a los 12 meses de edad.

A continuación (Tabla 18) se muestran las medias, desviaciones estándar y los rangos observados para los tres compartimentos corporales a los 12 meses de vida:

Tabla 18. Composición corporal (g) a los 12 meses.

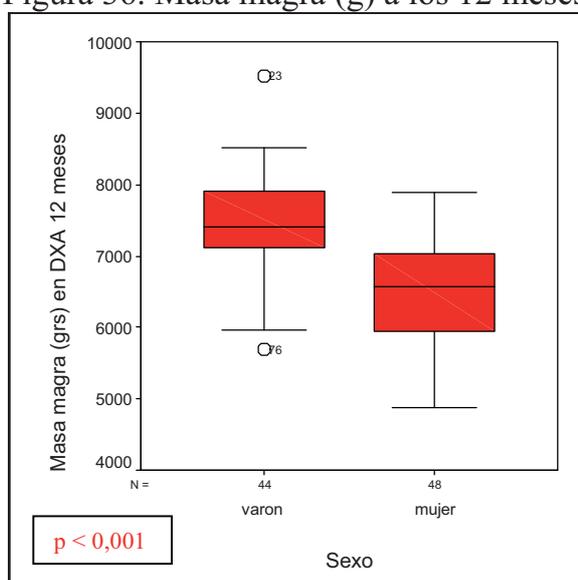
<i>Masa magra (g)</i>	6.978 \pm 876 (4.880 – 9.521)
<i>Masa grasa (g)</i>	3.444 \pm 719 (2.188 – 5.892)
<i>Masa ósea (g)</i>	351 \pm 48 (244 – 475)

Si se separan los sujetos estudiados por sexo, la composición corporal es:

<u>-Masa magra (g):</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
	7.496,15 ± 693,0 (5.689 – 9.521)	6.504,00 ± 753,5 (4.880 – 7.891)

Los varones presentan más masa magra que las mujeres, casi 1.000 g de diferencia media, y entre los máximos observados encontramos 1.600 g de diferencia (Figura 36).

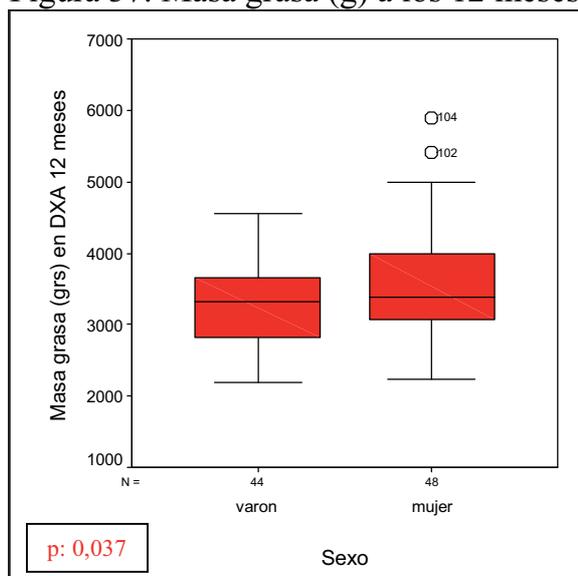
Figura 36. Masa magra (g) a los 12 meses.



<u>-Masa grasa (g):</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
	3.281,45 ± 588,9 (2.188 – 4.550)	3.593,98 ± 798,63 (2.240 – 5.892)

Las mujeres tienen a los 12 meses más masa grasa que los varones, una diferencia de 312 g de media, y existe además una diferencia de 1.340 g entre los máximos observados (Figura 37).

Figura 37. Masa grasa (g) a los 12 meses.



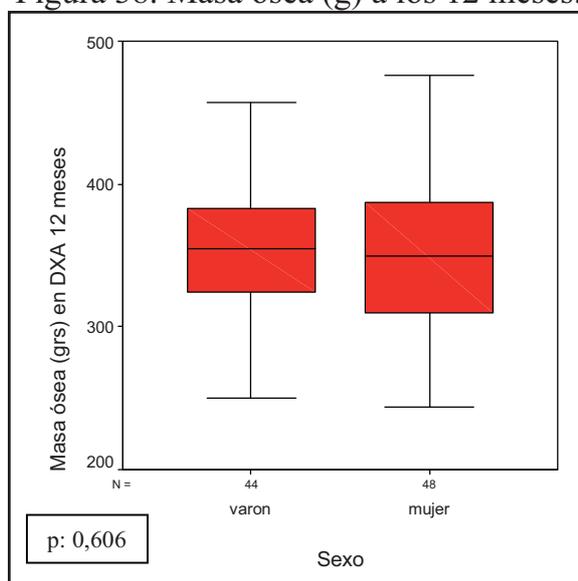
-Masa ósea (g):

Varones
 $353,83 \pm 45,9$
 (250 – 457)

Mujeres
 $348,57 \pm 50,9$
 (244 – 475)

Los varones tienen una media de 5 g más masa ósea que las mujeres (Figura 38).

Figura 38. Masa ósea (g) a los 12 meses.



La diferencia entre sexos es significativa ($p < 0,05$) para los compartimentos graso y magro, y no es significativa para el compartimento óseo (Tabla 19).

Tabla 19. Composición corporal (g) a los 12 meses de vida según sexo.

	<i>Varones (44)</i>	<i>Mujeres (48)</i>	<i>p</i>
<i>Masa magra (g)</i>	7.496,15 ± 693,0 (5.689 - 9.521)	6.504,00 ± 753,5 (4.880 - 7.891)	<0,001
<i>Masa grasa (g)</i>	3.281,45 ± 588,9 (2.188 - 4.550)	3.593,98 ± 798,6 (2.240 - 5.892)	0,037
<i>Masa ósea (g)</i>	353,83 ± 45,9 (250 - 457)	348,57 ± 50,9 (244 - 475)	0,606

Composición corporal porcentual: Tejido graso y tejido magro. Adiposidad del tronco y del abdomen.

La tabla 20 refleja las medias, desviaciones estándar y los rangos de los porcentajes calculados para los tejidos magro y graso y para la adiposidad troncal y abdominal a los 12 meses de vida:

Tabla 20. Composición corporal porcentual a los 12 meses.

<i>Tejido magro</i>	67,01 ± 5,51 % (54,32% - 77,15 %)
<i>Tejido graso</i>	32,99 ± 5,51% (22,85% - 45,68%)
<i>Adiposidad troncal</i>	28,12 ± 7,20 % (13,14 - 44,61 %)
<i>Adiposidad abdominal</i>	27,23 ± 7,96 % (10,51 - 45,98 %)

La composición corporal porcentual al separar a los pacientes por sexo es:

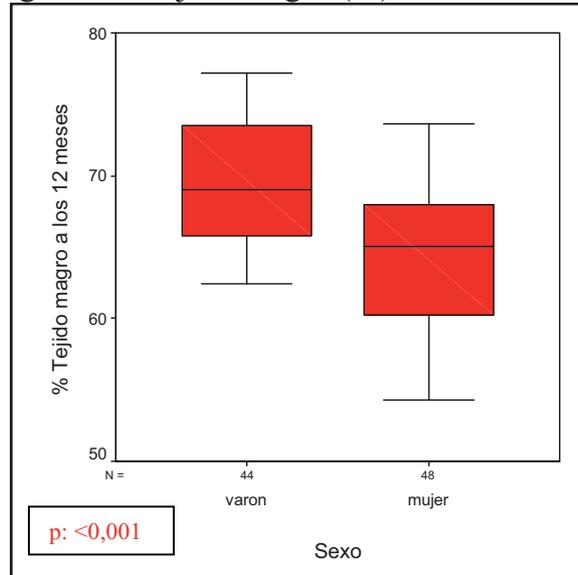
-Tejido magro:

Varones
 $69,62 \pm 4,33\%$
(62,41% – 77,15%)

Mujeres
 $64,60 \pm 5,41\%$
(54,32% – 73,58%)

Los varones tienen más tejido magro que las mujeres, una diferencia de 5% (Figura 39).

Figura 39. Tejido magro (%) a los 12 meses.



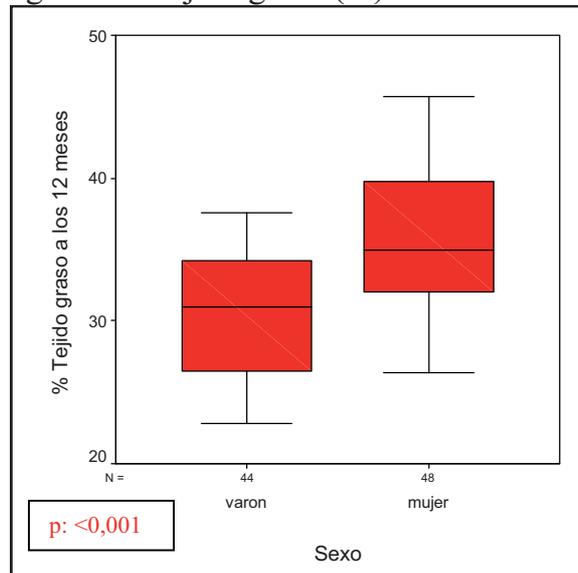
-Tejido graso:

Varones
 $30,37 \pm 4,33\%$
(22,85% – 37,59%)

Mujeres
 $35,39 \pm 5,41\%$
(26,42% – 45,68%)

El porcentaje de tejido graso es mayor en las mujeres, con una diferencia de 5 puntos entre ambos sexos (Figura 40).

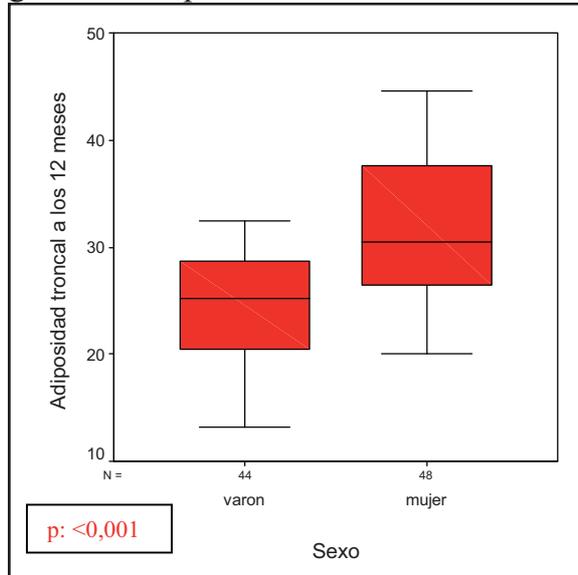
Figura 40. Tejido graso (%) a los 12 meses.



<u>-Adiposidad del tronco:</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
(Grasa tronco/Tejido tronco)	24,21 ± 5,35%	31,70 ± 6,84%
	(13,14% – 32,41%)	(19,99% – 44,61%)

Las mujeres tienen más adiposidad troncal que los varones, más de 7 puntos de diferencia media (Figura 41).

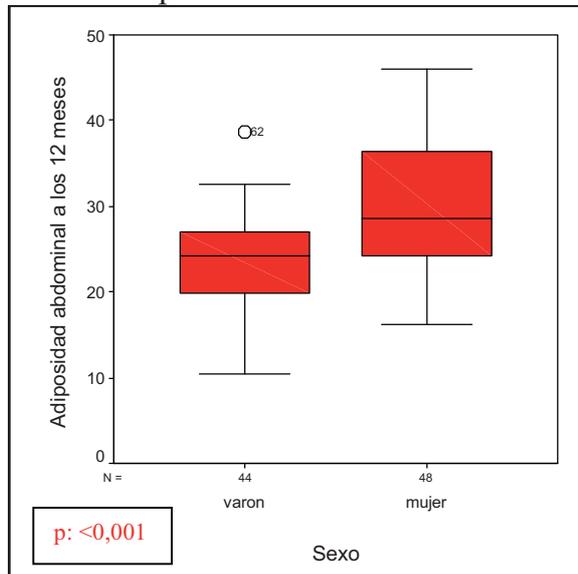
Figura 41. Adiposidad troncal a los 12 meses.



<u>-Adiposidad del abdomen:</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
(Grasa abdomen/Tejido abdomen)	23,45 ± 5,99 %	30,68 ± 8,01%
	(10,51% – 38,73%)	(16,25% – 45,98%)

Las mujeres presentan una media de 7% más adiposidad abdominal que los varones (Figura 42).

Figura 42. Adiposidad abdominal a los 12 meses.



Las diferencias observadas entre sexos en la composición corporal a los 12 meses son significativas, tanto para el porcentaje de tejido magro y el porcentaje de tejido graso, como para la adiposidad del tronco y del abdomen.

Tabla 21. Composición corporal porcentual a los 12 meses según sexo.

	<i>Varones (n=44)</i>	<i>Mujeres (n=48)</i>	<i>p</i>
<i>Tejido magro</i>	69,62 ± 4,33% (62,41% – 77,15%)	64,60 ± 5,41% (54,32 – 73,58%)	<0,001
<i>Tejido graso</i>	30,37 ± 4,33% (22,85% – 37,59%)	35,39 ± 5,41% (26,42% – 45,68%)	<0,001
<i>Adiposidad del tronco</i>	24,21 ± 5,35% (13,14% – 32,41%)	31,70 ± 6,84% (20,00% – 44,61%)	<0,001
<i>Adiposidad del abdomen</i>	23,45 ± 6,00 % (10,51% – 38,73%)	30,68 ± 8,01% (16,25% – 45,98%)	<0,001

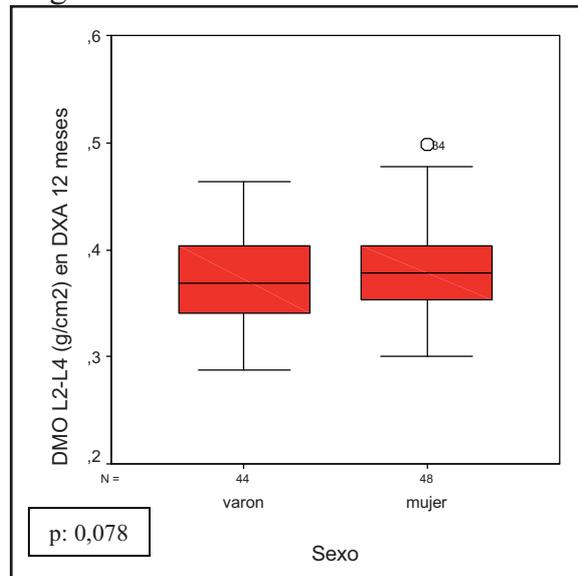
Densidad mineral ósea lumbar a los 12 meses

Los valores observados para la densidad mineral ósea a nivel L2-L4 a los 12 meses de edad, separados por sexo, han sido:

<u>-DMO L2-L4 (g/cm²):</u>	<u>Varones</u>	<u>Mujeres</u>
	0,367 ± 0,042	0,384 ± 0,046
	(0,288 – 0,464)	(0,300 – 0,498)

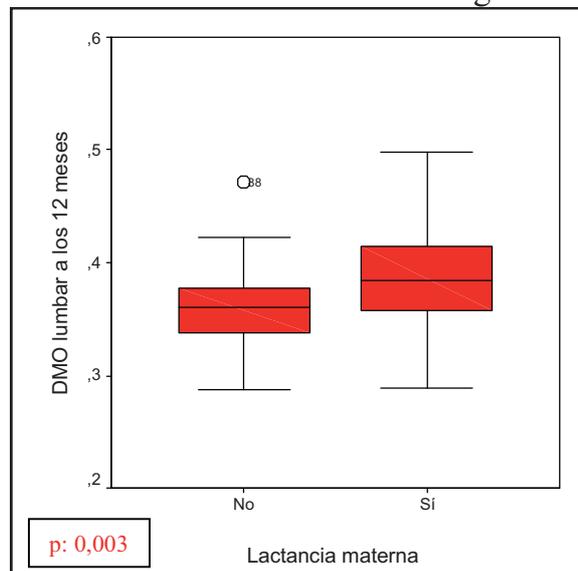
Se observa que la DMO lumbar es algo mayor en niñas que en niños a los 12 meses (Figura 43), pero esta diferencia no llega a ser significativa.

Figura 43. DMO lumbar a los 12 meses.



Sí es significativa la diferencia observada en la DMO lumbar según sean lactantes que han recibido lactancia materna o no (0,388 g/cm² vs. 0,358 g/cm²)

Figura 44. DMO lumbar a los 12 meses según lactancia materna.

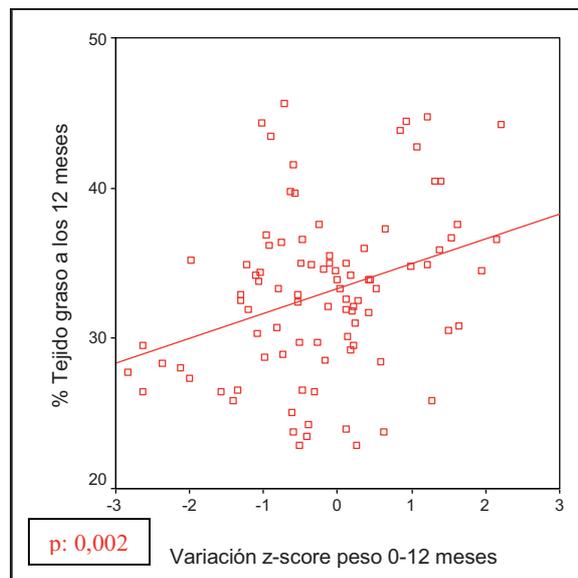


2.4. Objetivo n° 4: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y porcentaje de grasa corporal al año de edad.

Aumento postnatal de peso

Entre la variación de z-score de peso del nacimiento a los 12 meses de edad y el porcentaje de grasa corporal total presente a los 12 meses existe correlación, siendo el C.C. de 0,324 (p: 0,002) (Figura 45)

Figura 45. Tejido graso a los 12 meses según variación z-score peso.



Se dividen los pacientes en dos grupos, según hayan presentado un incremento en su z-score de peso igual o superior a 0,67 (n=17), o una variación en su z-score de peso inferior a 0,67 (n=75). Se analiza el porcentaje de tejido graso en estos dos grupos: En el primero es 37,59% y en el segundo 31,95%. La diferencia es altamente significativa (p: <0,001)

Aumento postnatal de longitud

Entre la variación de z-score de longitud del nacimiento a los 12 meses de edad y el porcentaje de grasa corporal total presente a los 12 meses no hay correlación significativa (C. C. 0,139, p: 0,186)

Se dividen los pacientes en dos grupos, según hayan presentado un incremento en su z-score de longitud igual o superior a 0,67 (n=34), o una variación en su z-score de longitud inferior a 0,67 (n=58). Se analiza el porcentaje de tejido graso en estos dos grupos: En el primero es 34,06% y en el segundo 32,36%. La diferencia no es significativa (p: 0,195)

2.5. Objetivo n° 5: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y distribución de la grasa corporal al año de edad.

Aumento postnatal de peso

Existe correlación significativa entre la variación del z-score de peso en los primeros 12 meses de vida y la adiposidad del tronco a los 12 meses (C. C. 0,213, p: 0,042)

También la adiposidad abdominal a los 12 meses aumenta de forma significativa a medida que aumenta el z-score de peso en los primeros 12 meses de vida (C. C. 0,218, p: 0,037)

La tabla 22 refleja que los lactantes que han mostrado un crecimiento compensador en peso presentan porcentajes significativamente mayores de adiposidad troncal y abdominal que aquellos que no han mostrado este crecimiento compensador.

Tabla 22. Adiposidad troncal y abdominal según aumento de peso.

	<i>Incremento z-score peso de 0 a 12 meses</i>		<i>p</i>
	<i>> 0,67 (n=17)</i>	<i>= o < 0,67 (n=75)</i>	
<i>Adiposidad troncal</i>	33,24%	26,96%	0,001
<i>Adiposidad abdominal</i>	32,70%	26,00%	0,001

Aumento postnatal de longitud

No hay correlación significativa entre la variación del z-score de longitud en los primeros 12 meses de vida y la adiposidad del tronco a los 12 meses (C. C. 0,102, p: 0,333) ni la adiposidad del abdomen a los 12 meses (C. C. 0,098, p: 0,354)

En la tabla 23 se muestran los distintos porcentajes de tejido grasa en función de si los lactantes han realizado un crecimiento compensador en longitud o no.

Tabla 23. Adiposidad troncal y abdominal según aumento de longitud.

	<i>Incremento z-score longitud de 0 a 12 meses</i>		<i>p</i>
	<i>> 0,67 (n=34)</i>	<i>= o < 0,67 (n=58)</i>	
<i>Adiposidad troncal</i>	29,23%	27,46%	0,302
<i>Adiposidad abdominal</i>	28,24%	26,63%	0,396

2.6. Objetivo nº 6: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y niveles de insulina al año de edad.

No se observa correlación entre el par de variables variación de peso-insulina al año (C. C. 0,032, p: 0,766) ni entre el par de variables variación de longitud-insulina al año (C. C. -0,037, p: 0,734)

Tras separar a los lactantes en dos grupos, según hayan presentado un incremento en su z-score de peso igual o superior a 0,67 o no, el test de Mann-Whitney no muestra diferencia significativa en sus niveles de insulina. Tampoco se hallan diferencias respecto a la insulina al año tras separar a los lactantes según su incremento de z-score de longitud.

2.7. Objetivo nº 7: Evaluar la relación entre grado de crecimiento postnatal (variación del z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses) y niveles de adiponectina al año de edad.

El C.C. entre la variación de z-score de peso del nacimiento a los 12 meses de edad y los niveles de adiponectina a los 12 meses es de 0,134 (p: 0,247)

Se dividen los pacientes en dos grupos, según hayan presentado un incremento en su z-score de peso igual o superior a 0,67, o una variación en su z-score de peso inferior a 0,67. Se analizan los niveles de adiponectina en estos dos grupos: En el primero el valor medio es 25,68 µg/ml y en el segundo 23,79 µg/ml. La diferencia no es significativa (p: 0,518)

El coeficiente de correlación entre la variación de z-score de longitud del nacimiento a los 12 meses de edad y los niveles de adiponectina a los 12 meses es de -0,123 (p: 0,288)

Se dividen los pacientes en dos grupos, según hayan presentado un incremento en su z-score de longitud igual o superior a 0,67, o una variación en su z-score de longitud inferior a 0,67. Se analizan los niveles de adiponectina en estos dos grupos: En el primero el valor medio es 22,44 µg/ml y en el segundo 25,32 µg/ml. La diferencia no llega a ser significativa (p: 0,196)

Los resultados de los objetivos 2.4, 2.5, 2.6 y 2.7 se resumen en las tablas 24 y 25.

Tabla 24. Correlaciones existentes entre variación de z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses y niveles de insulina y adiponectina al año y composición corporal al año.

	<i>Variación z-score peso de 0 a 12 meses</i>	<i>Variación z-score longitud de 0 a 12 meses</i>
<i>Insulina</i>	NS	NS
<i>Adiponectina</i>	NS	NS
<i>Tejido graso</i>	0,002	NS
<i>Adiposidad troncal</i>	0,042	NS
<i>Adiposidad abdominal</i>	0,037	NS

Tabla 25. Comparación de niveles de insulina y adiponectina al año y composición corporal al año según los lactantes hayan presentado o no catch-up de peso o longitud.

	<i>Catch-up peso 12 meses</i>	<i>Catch-up longitud 12 meses</i>
<i>Insulina</i>	NS	NS
<i>Adiponectina</i>	NS	NS
<i>Tejido graso</i>	<0,001	NS
<i>Adiposidad troncal</i>	0,001	NS
<i>Adiposidad abdominal</i>	0,001	NS

Catch-up nacimiento-6 meses

Hemos analizado también si el incremento de z-score de peso entre el nacimiento y los 6 meses se asocia con la adiposidad total al año, y así es (C.C. 0,414, p: 0,002), aunque no se asocia con la adiposidad en tronco o abdomen al año, ni con los niveles de insulina o adiponectina al año.

El incremento de z-score de longitud entre el nacimiento y los 6 meses no se asocia con ninguna de estas variables al año.

Parámetros endocrino-metabólicos a los 12 meses de vida

A) Glucosa al año:

Media 84,78 mg/dl \pm desviación estándar 7,38 (Mín-Máx: 63,0 - 99,0)

No varía con el sexo.

No se correlaciona de forma significativa con la glucosa en sangre de cordón, ni con la insulina al año o la adiponectina al año.

B) Insulina al año:

Mediana 1,00 μ UI/ml y rango intercuartil 2,35 (Mín-Máx: 0,25 - 25,10)

La diferencia por sexo (1,00 y 2,20 en varones y 1,10 y 2,45 en mujeres) no es significativa.

Existe correlación significativa con la insulina de sangre de cordón (CC: 0,223, p: 0,035).

No se correlaciona de forma significativa con la glucosa al año, ni con la adiponectina al año.

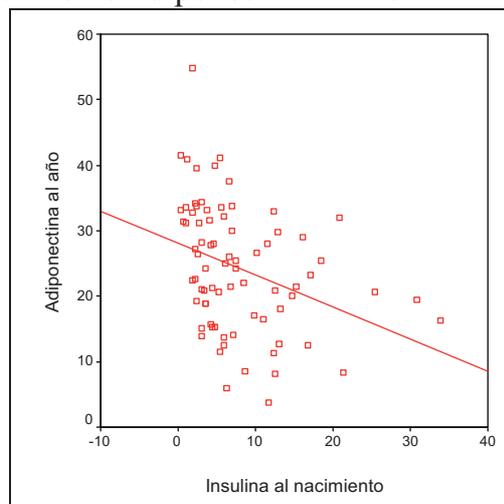
C) Adiponectina al año:

Media 24,33 μ g/ml \pm desviación estándar 9,67 (Mín-Máx: 3,80 - 54,80)

No varía con el sexo.

Sí se correlaciona de forma significativa con la adiponectina de sangre de cordón (CC: 0,345, p: 0,002), y además presenta una correlación inversa altamente significativa con la insulina de cordón (CC $-0,429$, p: $<0,001$), como muestra la figura 46.

Figura 46. Correlación insulina al nacimiento-adiponectina al año



(C. C. $-0,429$, p: $<0,001$)

No se correlaciona con la glucosa o la insulina al año.

La tabla 26 resume las correlaciones existentes entre los parámetros endocrino-metabólicos estudiados al año y al nacimiento.

Tabla 26. Correlaciones entre parámetros endocrino-metabólicos a los 12 meses y en sangre de cordón

	<i>Glucosa 12 m</i>	<i>Insulina 12 m</i>	<i>Adiponectina 12 m</i>
<i>Glucosa SC</i>	NS	NS	NS
<i>Insulina SC</i>	NS	p:0,035	p: <0,001
<i>Adiponectina SC</i>	NS	NS	p: 0,002

Análisis de correlación entre parámetros endocrino-metabólicos y somatometría a los 12 meses de vida

La tabla 27 muestra las correlaciones halladas entre los parámetros endocrino-metabólicos al año y la somatometría al año.

Tabla 27. Correlaciones entre parámetros endocrino-metabólicos al año y somatometría al año.

<i>12 MESES</i>	<i>Glucosa</i>	<i>Insulina</i>	<i>Adiponectina</i>
<i>Peso</i>	NS	NS	C.C. -0,242 (p: 0,035)
<i>Longitud</i>	NS	NS	C.C. -0,317 (p: 0,005)
<i>IMC</i>	NS	NS	NS
<i>z-score peso</i>	NS	NS	C.C. -0,286 (p: 0,012)
<i>z-score longitud</i>	NS	NS	C.C. -0,349 (p: 0,002)

No se observa correlación entre los niveles de glucosa ni de insulina al año con el peso, longitud ni IMC al año, ni con el z-score de peso o longitud al año. Sin embargo, la adiponectina al año muestra correlación inversa significativa con el peso y la longitud al año, y con el z-score de estas variables.

Análisis de correlación entre parámetros endocrino-metabólicos y composición corporal a los 12 meses de vida

Entre los tres parámetros bioquímicos en estudio (glucosa, insulina y adiponectina) y las masas magra, grasa y ósea medidas por DXA al año de vida, las correlaciones que se observan son:

-Relación directa entre niveles de insulina al año y masa ósea al año (C.C. 0,235, p: 0,029)

-Relación inversa entre niveles de adiponectina al año y masa ósea al año (C. C. -0,263, p: 0,024).

Tabla 28. Características clínicas y de laboratorio, y parámetros de composición corporal al nacimiento (Media \pm desviación estándar, mínimo – máximo, salvo glucosa, insulina y longitud: Mediana y rango intercuartil, mínimo – máximo)

	<i>Total (n=114)</i>	<i>Varones (n=54)</i>	<i>Mujeres (n=60)</i>
Edad materna (años)	30,68 \pm 5,15	31,4 \pm 5,1 (20,5 – 45,5)	30,0 \pm 5,1 (18,5 – 38,5)
IMC materno (kg/m ²)	23,07 \pm 3,48	23,55 \pm 3,46 (18,61 – 33,23)	22,62 \pm 3,48 (18,00 – 33,50)
Primigrávida (%)	59	66	53
Edad gestacional (semanas)	39 ³	39 ³	39 ³
Peso (g)	3.280 \pm 412	3.286 \pm 413 (2.360 – 4.200)	3.275 \pm 413 (2.540 – 4.450)
Longitud (cm)	50,0 y 2,25	50,0 y 2,0 (44 – 54)	50,0 y 3,0 (45 – 52)
Índice Ponderal (kg/m ³)	26,71 \pm 2,37	26,21 \pm 1,98 (22,17 – 31,60)	27,17 \pm 2,61 (21,68 – 35,55)
Glucosa (mg/dl)	73,8 y 23,4	75,6 y 22,5 (50,4 – 172,8)	73,8 y 27,0 (37,8 – 171,0)
Insulina (μ UI/ml)	5,50 y 7,15	4,35 y 2,85 (0,25 – 20,80)	6,88 y 9,10 (0,25 – 33,90)
Adiponectina (μ g/ml)	34,69 \pm 10,55	34,27 \pm 10,85 (12,50 – 64,10)	35,09 \pm 10,35 (11,70 – 73,50)
Masa magra (g)	2.949 \pm 417	3070 \pm 390 (2.423 – 4.243)	2.840 \pm 414 (1.957 – 3.804)
Masa grasa (g)	682 \pm 278	567 \pm 225 (151 – 1.092)	786 \pm 282 (261 – 1.392)
Masa ósea (g)	117,83 \pm 20,55	115,96 \pm 18,77 (72 – 162)	119,51 \pm 22,04 (77,60 – 177,30)
Adiposidad troncal (%)	13,10 \pm 5,78	10,34 \pm 3,89 (4,00 – 20,21)	15,59 \pm 5,98 (5,90 – 37,90)
Adiposidad abdominal (%)	12,76 \pm 5,74	10,02 \pm 3,66 (4,03 – 20,57)	15,22 \pm 6,17 (5,00 – 41,18)

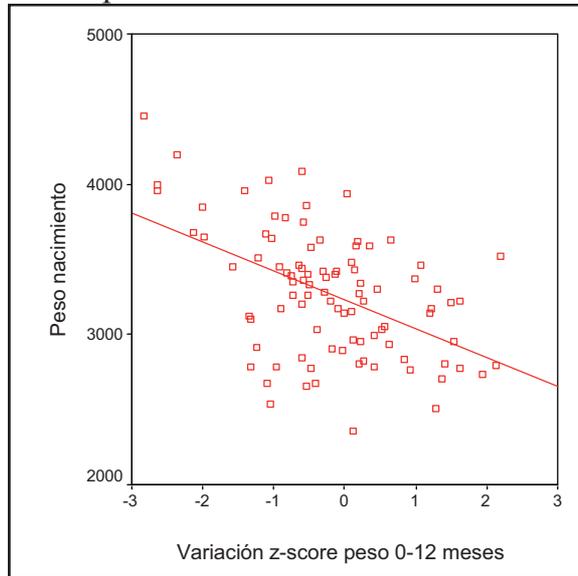
Tabla 29. Parámetros endocrino-metabólicos y de composición corporal a los 12 meses (Media \pm desviación estándar, mínimo – máximo, salvo insulina: Mediana y rango intercuartil, mínimo – máximo)

	<i>Total (n=92)</i>	<i>Varones (n=44)</i>	<i>Mujeres (n=48)</i>
Peso (g)	9.877 \pm 1.009	10.231 \pm 759 (8.600 – 11.600)	9.551 \pm 1.104 (6.860 – 12.900)
Longitud (cm)	75,4 \pm 2,8	76,2 \pm 2,4 (71 – 81)	74,6 \pm 3,0 (65 – 80)
Índice Ponderal (kg/m ³)	23,06 \pm 2,17	23,13 \pm 2,20 (18,63 – 28,89)	23,00 \pm 2,16 (18,69 – 28,44)
Glucosa (mg/dl)	84,9 \pm 7,4	86,2 \pm 7,2 (68,4 – 99,0)	83,3 \pm 7,2 (63,0 – 99,0)
Insulina (μ UI/ml)	1,00 y 2,35	1,00 y 2,20 (0,25 – 14,10)	1,10 y 2,45 (0,25 – 25,10)
Adiponectina (μ g/ml)	24,33 \pm 9,67	25,44 \pm 8,76 (8,60 – 41,50)	23,18 \pm 10,52 (3,80 – 54,80)
Masa magra (g)	6.978 \pm 876	7.496 \pm 693 (5.689 – 9.521)	6.504 \pm 753 (4.880 – 7.891)
Masa grasa (g)	3.444 \pm 719	3.281 \pm 588 (2.188 – 4.550)	3.593 \pm 798 (2.240 – 5.892)
Masa ósea (g)	351,1 \pm 48,4	353,83 \pm 45,95 (250 – 457)	348,58 \pm 50,98 (244 – 476)
Adiposidad troncal (%)	28,12 \pm 7,20	24,21 \pm 5,35 (13,14 – 32,41)	31,70 \pm 6,84 (20,00 – 44,61)
Adiposidad abdominal (%)	27,23 \pm 7,96	23,45 \pm 6,00 (10,51 – 38,73)	30,68 \pm 8,01 (16,25 – 45,98)

Análisis de correlación entre somatometría al nacimiento y grado de crecimiento postnatal

Cuanto menor es el peso al nacimiento, mayor es el incremento del z-score de peso entre 0 y 12 meses, como muestra la figura 47.

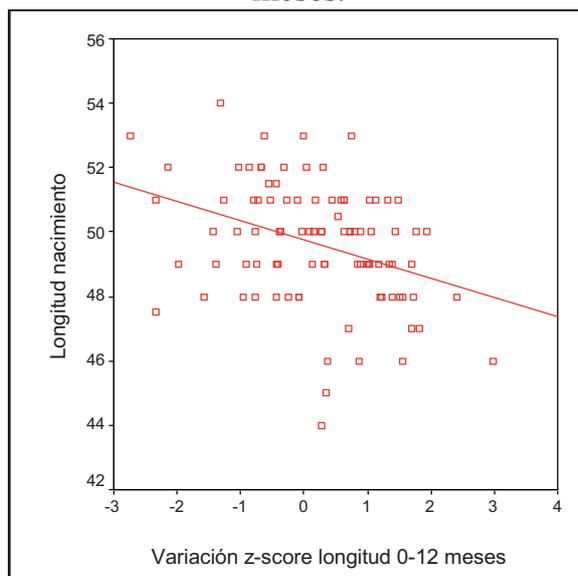
Figura 47. Correlación peso nacimiento-variación z-score peso 0-12 meses



C.C. -0,493, $p < 0,001$

Cuanto menor es la longitud al nacimiento, mayor es el incremento del z-score de longitud entre 0 y 12 meses, como se observa en la figura 48.

Figura 48. Correlación longitud nacimiento-variación z-score longitud 0-12 meses.



C.C. -0,345, $p: 0,001$

Sin embargo, aunque el grado de crecimiento postnatal sea mayor, en general, un menor tamaño al nacimiento predice un menor tamaño a los 12 meses, como se muestra en la tabla 30.

Tabla 30. Correlación tamaño al nacimiento-tamaño a los 12 meses.

	<i>C.C.</i>	<i>p</i>
<i>Peso nacimiento-Peso 12 meses</i>	0,331	0,001
<i>z-score peso nacimiento-z-score peso 12 meses</i>	0,337	0,001
<i>Longitud nacimiento-Longitud 12 meses</i>	0,273	0,008
<i>z-score longitud nacimiento-z-score longitud 12 meses</i>	0,233	0,024

Análisis de correlación entre composición corporal a los 10 días y composición corporal a los 12 meses

Se ha analizado si existe correlación entre cada parámetro de la composición corporal a los 10 días y el mismo a los 12 meses. Vemos que existe correlación entre la masa magra en grs a los 10 días y a los 12 meses (C.C. 0,406, $p < 0,001$) y entre la DMO lumbar a los 10 días y a los 12 meses (C.C. 0,369, $p < 0,001$). No hallamos correlación para la masa ósea, la masa grasa, el tejido magro ni el tejido graso.

5) DISCUSIÓN

La asociación entre restricción del crecimiento prenatal y enfermedades relacionadas con resistencia a la insulina en la vida adulta ha sido demostrada por numerosos estudios epidemiológicos, pero los mecanismos que relacionan estos dos hechos aún no se conocen en profundidad. De hecho, se desconoce si pesan más las causas genéticas o las ambientales: Es posible que la dotación genética explique tanto el bajo peso al nacimiento como la tendencia a resistencia a la insulina en la vida adulta, aunque evidencias recientes apuntan más bien a sucesos ambientales que originan una restricción del crecimiento fetal, y ello influye, mediante cambios metabólicos que se hacen persistentes, en el desarrollo postnatal¹⁰⁷.

Para intentar profundizar en el conocimiento de la secuencia que une estos dos sucesos, en este trabajo se han investigado la insulina (responsable del crecimiento fetal), la adiponectina (que en el adulto se asocia a sensibilidad a la insulina, pero cuyo papel en el neonato se desconoce) y la composición corporal (con especial atención al tejido graso y su distribución).

Se ha llevado a cabo un estudio de tipo longitudinal prospectivo en un hospital materno-infantil de tercer nivel (Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona).

Los estudios existentes acerca de la composición corporal en recién nacidos son escasos^{98,108,109}. Este es el primero que refleja la composición corporal de un grupo amplio de recién nacidos sanos españoles, investiga la relación de la composición corporal con la somatometría al nacimiento y con parámetros endocrino-metabólicos en sangre de cordón, y analiza nuevamente estos datos y sus relaciones al año de vida.

A continuación se discuten los resultados hallados y se hace un estudio comparativo con la bibliografía disponible.

Somatometría

Sobre el tamaño al nacimiento, observamos que influye más la talla del padre que el peso del padre: La **talla paterna** se correlaciona de forma significativa tanto con el peso ($p: <0,001$) como con la longitud ($p: 0,006$) al nacimiento. Sin embargo, el peso del padre no tiene una influencia significativa sobre el tamaño del recién nacido. Knight y colaboradores¹¹⁰ también han referido recientemente esta influencia de la talla paterna, pero no del peso paterno, sobre el tamaño neonatal. Estos autores sugieren que la dotación genética influye más en el crecimiento longitudinal o esquelético, y el ambiente uterino materno tiene más relación con la adiposidad fetal.

Respecto a la influencia materna, ocurre al contrario: Sobre el peso al nacimiento influye de forma significativa el **peso de la madre** (p: 0,028), pero no la talla materna. Según nuestros resultados, la influencia del tamaño materno es mayor sobre la longitud del recién nacido: Existe correlación significativa de la longitud neonatal tanto con el peso (p: 0,009) como con la talla (p: 0,005) de la madre.

El grupo de Chiesa¹¹¹ no encuentra relación entre el peso o talla paternos y el tamaño del recién nacido, sólo refiere asociación entre el peso preparto de la madre y el tamaño neonatal.

Las correlaciones que hemos nombrado en la página anterior se han calculado con el peso materno al inicio de la gestación. Si se considera, como estos autores¹¹¹, el **peso previo al parto**, al final de la gestación, hallamos correlaciones aún más significativas (p: 0,001 con el peso al nacimiento y con el z-score del peso al nacimiento, p: 0,005 con la longitud al nacimiento y p: 0,002 con el z-score de longitud al nacimiento).

Se ha descrito^{18,112} que, en la **primera gestación** de cada mujer, la restricción materna del crecimiento fetal es mayor. Al separar en nuestro grupo las primíparas de las gestantes con hijos previos (Tabla 31), también vemos pesos menores en las primíparas, pero sin que esta diferencia sea significativa.

Tabla 31. Peso al nacimiento según paridad materna.

<i>Paridad</i>	<i>Peso al nacimiento (g)</i>	<i>N</i>	<i>p</i>
<i>0 (Primíparas)</i>	3.265	76	NS
<i>≥ 1</i>	3.326	38	

Glucosa

Los valores de glucosa en sangre de cordón no se distribuyen de forma normal, por ello se han expresado como medianas y rangos intercuartil, y en los análisis estadísticos se han empleado tests no paramétricos (Coeficiente de Spearman para correlaciones y test de Mann-Whitney para comparar dos grupos).

Sin embargo, la glucosa al año de vida sí muestra una distribución normal, de forma que sus valores se han expresado como medias \pm desviaciones estándar. En los análisis estadísticos se han empleado tests paramétricos (Coeficiente de Pearson para correlaciones y test de la T de Student para comparación de medias).

No se observa correlación de los niveles de glucosa con los de insulina ni adiponectina, ni con la composición corporal, ni al nacimiento ni al año.

Sí se correlaciona de forma significativa la glucosa en sangre de cordón con el **tipo de parto**: 76,5 mg/dl en los vaginales vs 64,8 mg/dl en las cesáreas (p: 0,002). Es lógico que en los partos por vía vaginal, sean eutócicos o instrumentados, la glucemia tanto de la madre como del recién nacido esté elevada, por el estrés que suponen las contracciones con o sin dolor, más que en las cesáreas, en las cuales la dinámica uterina no existe o es menor.

Chen y colaboradores¹¹³, en un estudio sobre el estrés durante el parto y la instauración de la lactancia, encontraron también niveles de glucosa en sangre de cordón mayores en los partos vaginales (106,2 mg/dl en primíparas y 93,6 mg/dl en multíparas) que en las cesáreas (70,2 mg/dl).

Insulina

Como los valores de insulina no se distribuyen de forma normal, ni al nacimiento ni al año de vida, para expresar su distribución se ha empleado la mediana como medida de tendencia central y el rango intercuartil como medida de dispersión. Por el mismo motivo, en todos los análisis estadísticos en que estuviera presente la insulina se han empleado tests no paramétricos (Coeficiente de correlación de Spearman o prueba de Mann-Whitney).

Nuestros resultados muestran que las cifras de insulina en sangre de cordón se correlacionan de forma intensamente significativa con el **z-score de peso al nacimiento** ($p < 0,001$) y con el **índice ponderal al nacimiento** ($p < 0,001$), lo que concuerda con el hecho de que sea llamada “hormona de crecimiento fetal”. Vemos que una insulina elevada en sangre de cordón no se asocia a un peso elevado de forma aislada, sin tener en cuenta el sexo o la edad gestacional, sino a un peso mayor del esperado para el sexo y la edad gestacional, así como a un peso mayor del que correspondería a la longitud.

Ello es así porque, aunque con frecuencia se toma el peso al nacimiento como reflejo del crecimiento fetal, el peso de forma aislada no permite valorar si ha habido restricción de crecimiento. Puede haber recién nacidos con peso al nacimiento dentro de los límites de normalidad (habitualmente 2.500 g y 4.000 g) cuyo crecimiento ha estado restringido. Por ejemplo, un peso al nacimiento de 2.800 g está dentro de la normalidad, pero si se trata de un varón que ha nacido a las 41 semanas de gestación, estos datos implican que seguramente su crecimiento prenatal ha estado limitado. Por ello siempre se han de considerar el sexo y la edad gestacional (que se tienen en cuenta en el z-score de peso al nacimiento).

Una restricción del crecimiento fetal aún con peso al nacimiento normal se asocia a cambios en la composición corporal y en los niveles de insulina. Beltrand y colaboradores¹¹⁴, que han estudiado la velocidad de crecimiento fetal mediante el cambio de percentil de peso fetal estimado entre la semana 22^a y el nacimiento, también han encontrado correlación de los niveles de insulina con el crecimiento fetal, pero no con el peso al nacimiento. De igual manera, Soltani y colaboradores¹¹⁵ tampoco hallan correlación entre insulina en sangre de cordón y peso al nacimiento.

Sin embargo, el grupo de Chiesa¹¹¹, que estudió los niveles de insulina en sangre de recién nacidos y de sus madres en el momento del parto, refiere que la insulina materna se asocia positivamente con el índice ponderal de los recién nacidos, pero que la insulina neonatal no se asocia con ninguna medida de la antropometría, incluido el z-score de peso al nacimiento.

En nuestro grupo de estudio, observamos que el cociente **HOMA-IR**, que estima el grado de resistencia a la insulina, también muestra correlación directa con el z-score de peso al nacimiento (p: 0,016). De forma que los recién nacidos que han crecido menos de lo esperado, con z-scores de peso más bajos, tienen cifras de HOMA-IR inferiores, que traducen mayor sensibilidad a la insulina. Este hallazgo concuerda con la idea de que los recién nacidos con PBEG son más sensibles a la insulina al nacimiento.

Por otro lado, la insulina presenta una clara variación en función del **sexo**, con valores mayores en mujeres que en varones. En nuestro estudio, la diferencia entre ambos sexos al nacimiento (6,88 μ UI/ml en mujeres y 4,35 μ UI/ml en varones) es significativa (p: 0,003). Esta diferencia de la insulina en sangre de cordón según el sexo es referida por la mayoría de publicaciones. A los 12 meses también observamos diferencia (1,00 μ UI/ml en varones y 1,10 μ UI/ml en mujeres) pero ya no es significativa. En la edad adulta, los valores normales se sitúan entre 2-20 μ UI/ml, y desaparece esta diferencia según el sexo¹¹⁶.

Las cifras de insulina muestran una correlación inversa significativa (p: 0,031) con la **edad gestacional**, posiblemente porque llegada la gestación a término su papel como hormona del crecimiento fetal sea menos importante que durante el tercer trimestre. De hecho, pasada la semana 40^a la velocidad de crecimiento fetal es bastante menor que en las semanas previas.

A pesar de considerarse la hormona de crecimiento fetal, los niveles de insulina en sangre de cordón no se correlacionan con la longitud al nacimiento ni con el z-score de esta variable. El crecimiento en longitud es más precoz en la gestación, alcanza su máximo hacia la 20^a semana, y los niveles de insulina fetal aumentan de forma importante a partir de la semana 26^a. Parece que la insulina tenga un papel más importante en la acumulación de grasa que en el crecimiento longitudinal.

De acuerdo con ello, los niveles de insulina al nacimiento muestran correlación con la **masa grasa** (p: 0,040) pero no con la masa magra. A partir de la semana 26^a, en que las concentraciones de insulina en sangre fetal son elevadas, la fracción que más rápidamente aumenta es la masa grasa. Beltrand y colaboradores¹¹⁴ también han hallado correlación entre niveles de insulina y masa grasa.

Respecto a los tejidos, vemos que se correlaciona de forma positiva con el **tejido graso** y de forma negativa con el tejido magro, con la misma intensidad, puesto que cada uno representa una parte del tejido total, suma de graso y magro. Estas correlaciones son significativas (p: 0,022). El grupo de Tsai¹²⁰ refiere correlación entre la insulina en sangre de cordón y el grosor de los pliegues subcutáneos.

Los niveles de insulina al nacimiento presentan correlación con la **adiposidad del tronco** (p: 0,019) y con la **adiposidad del abdomen** (p: 0,023). No hemos encontrado otras publicaciones que analizaran la relación entre insulina en sangre de cordón y adiposidad troncal o abdominal medida por DXA.

Al separar a las gestantes en fumadoras y no fumadoras, no se observa que la insulina en sangre de cordón sea significativamente menor en los recién nacidos de fumadoras. Esto hace pensar que la restricción del crecimiento fetal que ocurre en gestaciones de mujeres fumadoras no se debe a o es mediada por niveles más bajos de insulina.

Al dividir nuestro grupo de estudio en función de la presencia o ausencia de tabaquismo gestacional, vemos que el cociente HOMA que estima la resistencia a la insulina varía de forma significativa (p: 0,032): Son más sensibles a la insulina (HOMA IR 0,78) los recién nacidos que padecieron tabaquismo durante su etapa prenatal, que los que nacieron tras una gestación sin tabaquismo (HOMA IR 1,09).

La insulina en SC no muestra correlación con la edad materna ni con el índice de masa corporal materno. Sí que se observa, por otro lado, correlación directa entre estas dos variables, edad de la madre e índice de masa corporal. Soltani y colaboradores¹¹⁵, sin embargo, sí encontraron correlación entre el IMC materno a las 14 semanas y los niveles de insulina en sangre de cordón.

Observamos que la insulina, como la glucosa, varía de forma significativa (p: 0,030) según el **tipo de parto**. Pero en el caso de la insulina en sangre de cordón, los niveles son mayores en las cesáreas (6,30 μ UI/ml) que en los partos por vía vaginal (4,86 μ UI/ml). Puede deberse al hecho de que durante el parto por vía vaginal ocurre una estimulación simpática generalizada, con liberación de catecolaminas, que disminuyen la secreción de insulina.

Igual que otros autores¹¹⁷, no vemos que exista correlación entre los niveles de insulina y los de glucosa o adiponectina en sangre de cordón; paralelamente, tampoco se observa correlación entre la insulina al año y la glucosa o la adiponectina al año. Sí que están correlacionadas las cifras de **insulina al nacimiento e insulina al año** (p: 0,035). Los recién nacidos con restricción de crecimiento prenatal (z-score de peso bajo, índice ponderal bajo) presentan al nacimiento niveles bajos de insulina, son considerados altamente sensibles a la insulina, y al año de vida mantienen cifras de insulina menores que los lactantes cuyo crecimiento prenatal no estuvo restringido. De forma que al año no muestran indicios de resistencia a la insulina, por ejemplo un nivel de insulina elevado. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que probablemente les conducirán al desarrollo de resistencia a la insulina se hayan puesto en marcha, a los 12 meses aún no muestran signos de resistencia a la insulina.

De la misma manera, se observa correlación significativa entre el valor del cociente HOMA-IR al nacimiento y el del mismo índice al año de vida (p: 0,033). Ello apoya la idea que acabamos de apuntar: Que los recién nacidos que se muestran más sensibles a la insulina al nacimiento, lo siguen siendo al año, y los que son menos sensibles a la insulina al nacimiento, también siguen siéndolo al año.

Por otro lado, los niveles de insulina de cordón muestran una correlación inversa con el **incremento de z-score de peso**: A menor cifra de insulina al nacimiento, mayor incremento de z-score de peso entre el nacimiento y los 12 meses (p: 0,026). Esto puede deberse a que los neonatos con niveles más bajos de insulina son los más sensibles a la insulina, y muestran un grado de crecimiento mayor durante el primer año de vida, o a que al ser más pequeños para su edad gestacional, es más habitual que presenten un crecimiento compensador.

La insulina en sangre de cordón no se correlaciona con el contenido mineral óseo alcanzado al nacimiento, sin embargo la insulina al año sí se correlaciona de forma significativa (p: 0,029) con el **contenido mineral óseo al año**. Es el único compartimento corporal sobre el que la insulina parece influir, ya que no se observa relación con las masas magra o grasa al año. Hubiéramos esperado que la insulina, considerada hormona de crecimiento fetal, influyera más sobre el contenido mineral óseo al nacimiento que al año.

El hecho de presentar catch-up de peso o de longitud entre el nacimiento y los 12 meses no se asocia a diferencias significativas en las cifras de insulina al año de edad. En niños con antecedentes de PBEG, el hecho de presentar catch-up de peso sí se relaciona con insulinemias más elevadas a los 3 y 4 años de edad^{53,54}. En nuestro grupo, que es una muestra de la población general e incluye niños en su mayoría PAEG, la presencia de catch-up no se relaciona con cifras mayores de insulina al año de edad.

Adiponectina

Los valores de adiponectina, tanto al nacimiento como al año, se distribuyen de forma normal, por lo que se han expresado como medias \pm desviaciones estándar y en los análisis estadísticos se han utilizado tests paramétricos.

Se pensaba que pudiera existir relación entre el nivel de adiponectina y el **tipo de parto**, pues en los partos por vía vaginal está elevado el cortisol en sangre de cordón y se ha observado que la adición de glucocorticoides provoca un descenso en la adiponectina “in vitro”. Encontramos valores de adiponectina similares en los partos vaginales (34,88 $\mu\text{g/ml}$) y en las cesáreas (33,99 $\mu\text{g/ml}$).

El grupo de Lindsay¹¹⁸, uno de los primeros en estudiar la adiponectina en sangre de cordón, tampoco encontró relación entre la adiponectina en sangre de cordón y el tipo de parto. Kajantie y colaboradores¹¹⁹, que midieron la adiponectina en sangre de cordón de 197 recién nacidos, muchos de ellos prematuros extremos, observaron niveles de adiponectina menores en caso de administración reciente de betametasona a la madre, pero en el momento del parto tampoco encontraron niveles menores en los partos vaginales.

Algunas publicaciones refieren correlación positiva entre los niveles de adiponectina en sangre de cordón y el **peso al nacimiento**^{78,79,120}. En el grupo de recién nacidos que hemos estudiado no se observa que a mayor peso al nacimiento la adiponectina esté más elevada. Tampoco se correlaciona, a diferencia de la insulina, con el z-score de peso al nacimiento. Otros grupos de investigadores, al igual que nosotros, tampoco han encontrado correlación entre los niveles de adiponectina y el peso al nacimiento^{80,118,121}.

Varias evidencias hacen pensar que la adiponectina tiene un papel importante en el desarrollo fetal: Su presencia en sangre de cordón en concentraciones mucho mayores que en la vida adulta, la demostración de que procede de los tejidos fetales y no de los placentarios ni maternos, y su aumento progresivo conforme avanza la gestación. Sin embargo existe controversia sobre su relación con el peso alcanzado en el momento del nacimiento. Es probable que la adiponectina influya más sobre la acumulación de tejido graso durante la etapa prenatal. En nuestra muestra, la correlación es clara con el porcentaje de **tejido graso**, y a la inversa con el porcentaje de tejido magro, medidos por DXA los primeros días de vida (p: 0,022 para ambas variables). Ello apoya la idea, también defendida por el grupo de Corbetta¹²², de que la función de la adiponectina en el desarrollo prenatal puede tener relación con la acumulación de tejido graso.

Por regiones, se observa correlación significativa con la **adiposidad del tronco** (p: 0,028). Con la adiposidad del abdomen hay correlación, pero no llega a ser significativa.

A diferencia de Kajantie y colaboradores¹¹⁹, no hemos encontrado correlación entre **edad gestacional** y niveles de adiponectina. Quizá puede deberse a que la gran mayoría de nuestros neonatos (el 74%) nacieron entre las 39 y las 41 semanas de edad gestacional, mientras que este autor midió la adiponectina en recién nacidos con un amplio rango de edades gestacionales, desde las 24 semanas al término de la gestación. Otros grupos que han estudiado la adiponectina en recién nacidos a término, tanto con PAEG como con PBEG, tampoco han encontrado correlación con la edad gestacional^{78,121}.

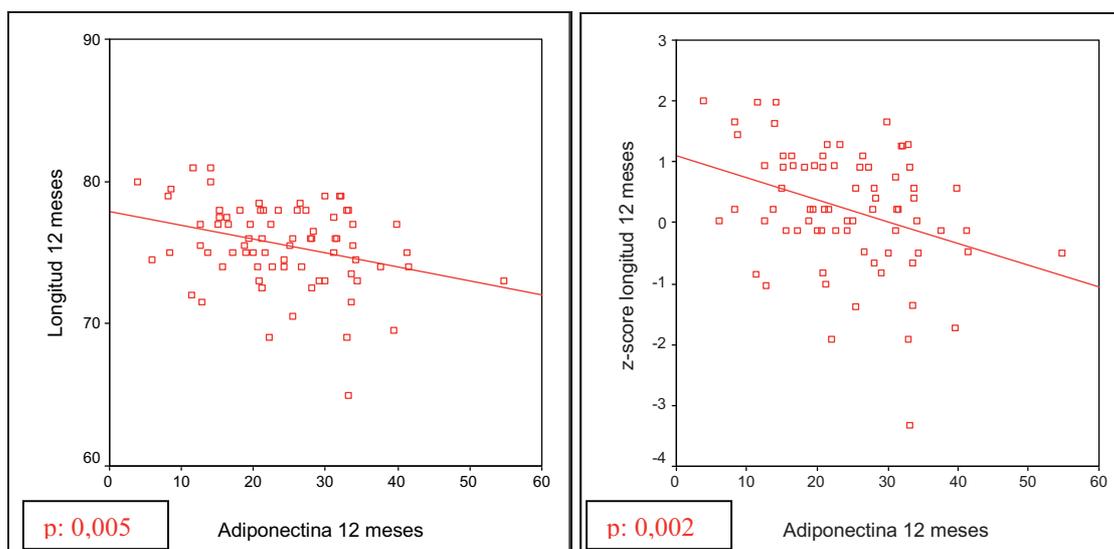
Se observa en nuestra muestra correlación inversa entre la adiponectina en sangre de cordón y la **edad materna** (p: 0,037). Bansal y colaboradores⁸⁰ no hallaron correlación con la edad materna. Tampoco el grupo de Mantzoros¹²¹, aunque éste último dividía a las madres en mayores o menores de 30 años, en lugar de considerar la edad materna como una variable continua. No encontramos explicación a esta correlación con la edad materna, ya que diversas evidencias apuntan a que la adiponectina en sangre de cordón procede del feto, y no de la placenta ni de la madre.

Otro hallazgo inesperado es la correlación inversa, negativa, entre niveles de adiponectina en sangre de cordón y **z-score de longitud al nacimiento** (p: 0,008). Algunas publicaciones refieren correlación entre adiponectina al nacimiento y peso al nacimiento^{78,79,120}, pero no encuentran correlación con la longitud al nacimiento.

Al analizar las relaciones entre adiponectina y **somatometría al año**, encontramos en nuestro grupo de lactantes correlación inversa significativa entre los niveles de adiponectina al año y el peso y la longitud al año, así como con el z-score del peso y de la longitud al año. Estas correlaciones inversas son más intensas con la longitud y el z-score de longitud al año, tal como se observa en la figura 49, que con el peso y el z-score de peso al año.

En niños más mayores sí se ha descrito que un BPEG al nacimiento seguido de un catch-up en talla se acompaña de niveles disminuidos de adiponectina⁷⁵.

Figura 49. Correlaciones entre adiponectina al año y longitud y z-score de longitud al año.



Iñiguez y colaboradores¹²³ siguieron durante los primeros 2 años de su vida un grupo de niños que incluía tanto PAEG como PBEG para conocer las relaciones entre ganancia ponderal, sensibilidad a la insulina y niveles de adiponectina. Como nosotros, observaron que la adiponectina no guarda relación con la insulina, ni al año ni a los 2 años. Este grupo no encuentra ninguna correlación entre los niveles de adiponectina al año de vida y la somatometría al año de vida, sin embargo también refiere correlación inversa, a los 2 años de edad, y sólo en el sexo femenino, entre cifras de adiponectina y z-score de peso y, sobre todo, z-score de longitud a los 2 años de edad.

Estos investigadores describen que el descenso en los niveles de adiponectina durante los primeros 2 años de vida se relaciona con el aumento de la edad del niño y una mayor ganancia de peso. Nosotros también observamos que al año de vida la cifra de adiponectina es menor que al nacimiento, y menor cuanto mayor es el peso al año, pero no hallamos, al menos al año de vida, una relación con la ganancia de peso.

Al contrario, observamos una fuerte correlación inversa entre **insulina en sangre de cordón y adiponectina al año** (C.C. Spearman -0,429, $p < 0,001$), que está de acuerdo con el hecho de que los recién nacidos más sensibles a la insulina, que presentan al nacimiento niveles más bajos de insulina y suelen mostrar mayor grado de ganancia ponderal, presentan al año niveles mayores de adiponectina. De forma que un mayor grado de ganancia ponderal postnatal no se asocia a niveles de adiponectina más bajos a los 12 meses de vida.

Respecto a la **composición corporal al año**, destaca la correlación inversa entre la adiponectina al año y la masa ósea al año (p: 0,024). Este hallazgo está de acuerdo con el hecho de que entre la insulina al año y la masa ósea al año hay una correlación directa, y entre la insulina al año y la adiponectina al año se observa tendencia a la correlación inversa. Vemos que cifras elevadas de adiponectina a los 12 meses de edad se asocian a valores menores de peso, de longitud y de contenido mineral óseo, como si se tratara de una hormona que no favoreciera el crecimiento o reflejara la existencia de limitaciones en el mismo. No hemos encontrado estudios, salvo el de Iñiguez y colaboradores¹²³, que investiguen la adiponectina al año de vida. En cuanto al compartimento graso, no hallamos correlación, a diferencia de lo que ocurría al nacimiento. Los niños que al año presentan mayores porcentajes de tejido graso o de adiposidad troncal, no muestran cifras mayores de adiponectina, como ocurre al nacimiento, ni cifras menores de adiponectina, como ocurre en la edad adulta.

Composición corporal

El hallazgo más destacado del presente estudio de la composición corporal neonatal es la **variación según el sexo**, la diferencia altamente significativa observada entre niños y niñas. Los varones presentan más masa magra que las mujeres, y las mujeres presentan más masa grasa que los varones, y estas diferencias se mantienen cuando lo que se comparan no son valores absolutos sino porcentajes.

Ya era conocido que, al nacimiento, los varones presentan un tamaño algo mayor que las mujeres. Las gráficas de somatometría al nacimiento muestran que, en general, el peso, la longitud y el perímetro craneal de los varones son mayores que los de las mujeres. Lo que apenas se ha estudiado hasta ahora es si existen diferencias en la composición corporal entre recién nacidos niños y niñas.

Los varones presentan al nacimiento más de 200 gramos de media de **masa magra** que las mujeres, y las mujeres presentan más de 200 gramos de media de **masa grasa** que los varones. Respecto al contenido mineral óseo, la diferencia es pequeña y no significativa.

Al estudiar la composición corporal porcentual, el **tejido magro** es más de 6 puntos superior en varones y el **tejido graso** es más de 6 puntos superior en mujeres. Respecto a la **adiposidad troncal y abdominal**, los valores son 5 puntos porcentuales superiores en niñas que en niños, tanto en el tronco como en el abdomen. Estos datos se resumen en la tabla 32.

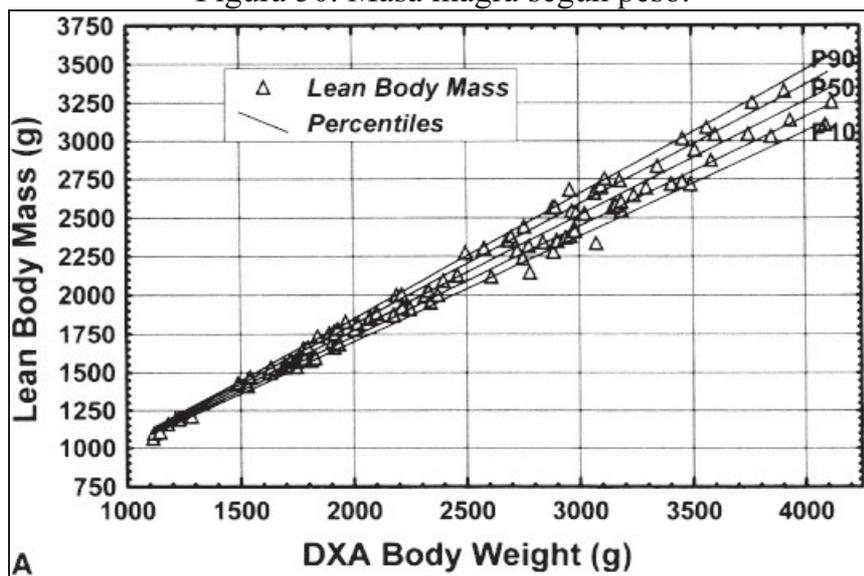
Tabla 32. Diferencias en la composición corporal neonatal según sexo.

	<i>Varones (n=54)</i>	<i>Mujeres (n=60)</i>	<i>p</i>
<i>Masa magra</i>	3.070g	2.840g	0,003
<i>Masa grasa</i>	567,4g	786,7g	<0,001
<i>Tejido magro</i>	84,8%	78,7%	<0,001
<i>Tejido graso</i>	15,1%	21,2%	<0,001
<i>Adiposidad troncal</i>	10,34%	15,59%	<0,001
<i>Adiposidad abdominal</i>	10,02%	15,22%	<0,001

Rigo y colaboradores¹⁰⁸ estudiaron mediante DXA la composición corporal de 106 recién nacidos de tamaño adecuado a la edad gestacional, la mitad prematuros y la mitad a término. Encontraron una diferencia media de 50 gramos en la masa grasa entre varones y mujeres. Esta diferencia es menor que la observada en nuestro estudio, seguramente porque ellos incluyeron un 50% de neonatos prematuros. Por otro lado, utilizaron un densitómetro distinto (el modelo QDR 2000 de Hologic, más antiguo que el que se ha empleado en nuestro trabajo).

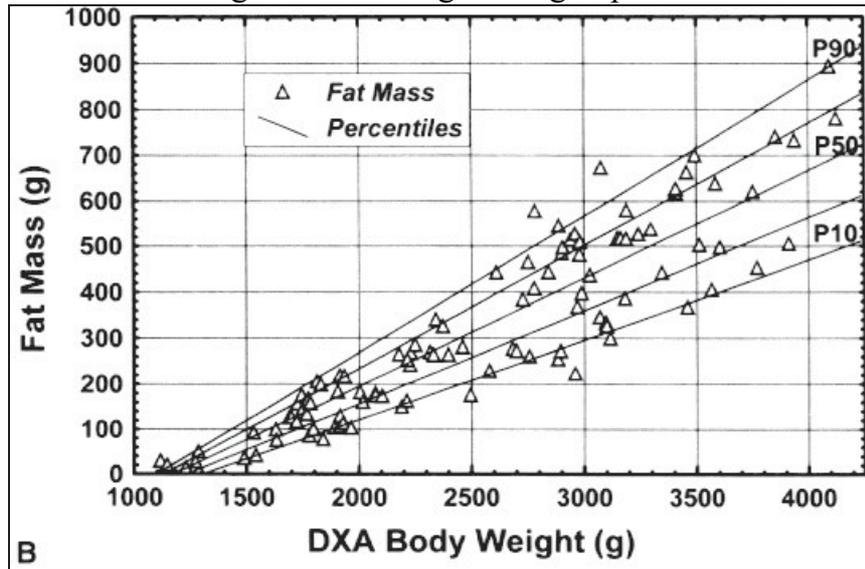
Estos autores expresaron sus resultados de forma gráfica como curvas de percentiles para cada componente corporal (masa grasa, masa magra, masa ósea), en función del peso según DXA. A continuación (Figuras 50, 51 y 52) se muestran estas gráficas de percentiles que incluyen al conjunto de recién nacidos, sin separarlos por sexo.

Figura 50. Masa magra según peso.



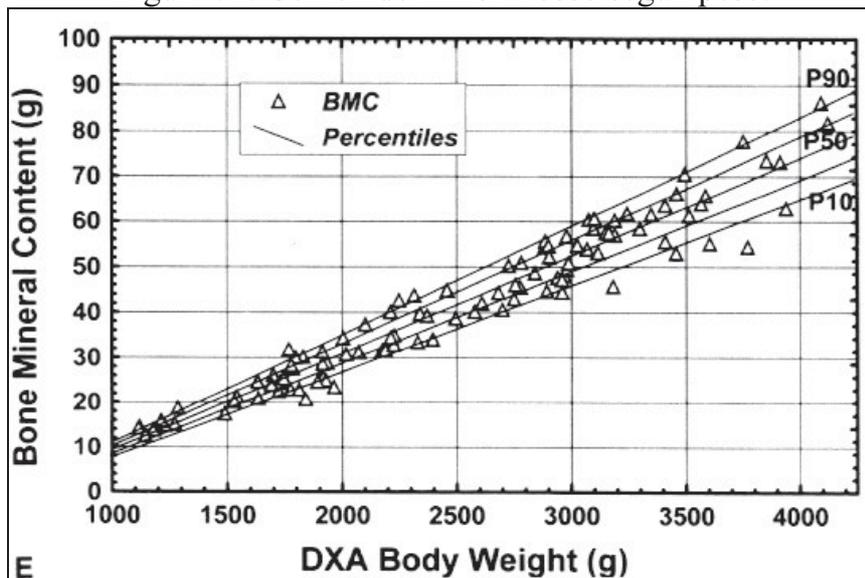
Fuente: Rigo et al¹⁰⁸.

Figura 51. Masa grasa según peso.



Fuente: Rigo et al¹⁰⁸.

Figura 52. Contenido mineral óseo según peso.



Fuente: Rigo et al¹⁰⁸.

Al situar en estas gráficas de percentiles el peso medio de nuestro grupo de estudio (3.280 g), vemos que las medias correspondientes de masa magra, grasa y ósea (2.750, 500 y 60 g) son inferiores a las medias calculadas a partir de las mediciones realizadas en nuestro grupo (2.949, 683 y 118 g).

El grupo de Lapillonne⁹⁸ estudió la composición corporal de 35 recién nacidos de entre 38 y 41 semanas de edad gestacional, hallando una media de 2.552 g de masa magra y de 507 g de masa grasa, ambas inferiores a nuestros hallazgos. La diferencia puede deberse a que estudiaron a los recién

nacidos en sus primeras 48 horas de vida y a que el densitómetro que emplearon era el modelo QDR 1000 de Hologic, diferente al nuestro.

Schmelzle y colaboradores¹⁰⁹ estudiaron en 68 recién nacidos la masa grasa mediante DXA y midiendo los pliegues subcutáneos. Ellos obtuvieron una media de 440 g de grasa (13,3% de tejido graso) mientras que nosotros hemos obtenido una media de 683 g de grasa (18,4% de tejido graso). Esta diferencia, de un 30% aproximadamente, puede deberse a que utilizaron un densitómetro diferente (el modelo QDR 1500 de Hologic), con una plataforma pediátrica para disminuir la radiación, o a que la técnica se realizó cuando los recién nacidos tenían una media de 6 días, mientras que en nuestro grupo se hizo con una media de 14 días de vida.

Son escasos los estudios sobre composición corporal realizados en recién nacidos, y se observan diferencias según el densitómetro utilizado: Lapillonne^{88,89,98} empleó el modelo QDR 1000 de Hologic, de haz lineal, Schmelzle¹⁰⁹ utilizó el modelo QDR 1500, también de Hologic, Rigo¹⁰⁸ empleó para construir sus gráficas de percentiles el modelo QDR 2000 de la misma marca, de haz “en abanico”, que es rápido, pero conlleva mayor dosis de radiación.

De General-Electric existe el modelo Expert, pero nosotros hemos empleado el modelo Prodigy, por la menor dosis de radiación. También influye el software empleado, de forma que se precisa cautela a la hora de comparar resultados de diferentes estudios.

Luque y colaboradores¹²⁴ estimaron a partir del grosor de los pliegues tricipital y subescapular, y del perímetro del brazo, la masa grasa de más de 1.000 recién nacidos a término con PAEG. Ellos también observan que las mujeres presentan valores mayores de los índices que reflejan la cantidad de masa grasa, como son dichos pliegues subcutáneos, los cocientes pliegue tricipital/peso y pliegue subescapular/peso, y el área seccional del brazo calculada a partir del perímetro braquial. Llama la atención el hecho de que los cocientes entre cada pliegue subcutáneo y el peso disminuyen a medida que aumenta la edad gestacional; este hallazgo apoya la idea de que la acumulación de grasa que es característica del tercer trimestre, se enlentece al llegar la gestación a término.

Hemos comparado la composición corporal en valores absolutos y porcentual entre los recién nacidos con **PAEG** y **PBEG** de nuestro grupo de estudio. Dado que los subgrupos tienen un tamaño diferente (104 PAEG y 10 PBEG), hemos utilizado el test no paramétrico de Mann Whitney. La información se resume en la tabla 33.

Tabla 33. Diferencias en la composición corporal neonatal según peso al nacimiento.

	<i>PAEG (PN>P10)</i>	<i>PBEG (PN<P10)</i>	<i>p</i>
<i>Masa magra (g)</i>	2.991,9	2.507	<0,001
<i>Masa grasa (g)</i>	705,6	446,3	0,004
<i>Masa ósea (g)</i>	119,3	101,8	0,005
<i>Tejido magro (%)</i>	81,2	85,01	0,080
<i>Tejido graso (%)</i>	18,7	14,9	0,080

Al comparar la composición corporal neonatal en niños y niñas, veíamos que la diferencia más significativa se encontraba en la masa grasa. Sin embargo, al comparar recién nacidos PAEG y PBEG, vemos que la diferencia más llamativa es la **masa magra**. Varias publicaciones^{96,97} hacen referencia al déficit muscular o de masa magra presente tras un hipocrecimiento fetal: Aunque los recién nacidos con antecedente de RCIU presentan, lógicamente, menos masa grasa, que los que no han visto restringido su crecimiento, es característico de ellos un déficit de fibras musculares debido a restricción de la miogénesis. Al tener menor número de células musculares, el transporte de glucosa estimulado por la insulina es mayor en el tejido graso que en el muscular, lo que origina a medio-largo plazo aumento en la adiposidad.

A los **12 meses de vida**, el conjunto de lactantes estudiados muestra una media de 6.978 g de masa magra, 3.444 g de masa grasa y 351 g de masa ósea, así como un 67% de tejido magro y un 33% de tejido graso.

Las diferencias observadas al nacimiento en la composición corporal entre niños y niñas se mantienen y siguen siendo significativas a los 12 meses de vida, tal como esquematiza la tabla 34.

Tabla 34. Diferencias composición corporal a los 12 meses según sexo.

	<i>Varones (n=44)</i>	<i>Mujeres (n=48)</i>	<i>p</i>
<i>Masa magra</i>	7.496,15g	6.504,00g	<0,001
<i>Masa grasa</i>	3.281,45g	3.593,98g	0,037
<i>Tejido magro</i>	69,6%	64,6%	<0,001
<i>Tejido graso</i>	30,3%	35,4%	<0,001
<i>Adiposidad troncal</i>	24,2%	31,7%	<0,001
<i>Adiposidad abdominal</i>	23,4%	30,7%	<0,001

Butte y colaboradores¹²⁵ estudiaron la composición de 76 niños a lo largo de los primeros 24 meses de vida, a través de un modelo basado en la medida del agua corporal total, del potasio corporal total y del contenido

mineral óseo. Así estimaron las masas magra y grasa y refieren que entre los 15 días y los 3-6 meses de vida, el porcentaje de masa grasa aumenta de un 13% a un 31%, y posteriormente disminuye progresivamente. Las cifras no se pueden comparar con las obtenidas por nosotros, ya que su metodología es diferente a la nuestra, pero coincidimos con este grupo en que a lo largo del primer año de vida, el porcentaje de tejido grasa es significativamente mayor en niñas que en niños.

Se observa en la tabla 35 que los lactantes que han mostrado un **crecimiento compensador en peso** presentan a los 12 meses de edad porcentajes mayores de tejido grasa y menores de tejido magro. No ocurre lo mismo tras un crecimiento compensador en longitud.

Tabla 35. Comparación de composición corporal según los lactantes hayan presentado o no catch-up de peso o longitud.

	<i>Catch-up peso 12 meses</i>	<i>Catch-up longitud 12 meses</i>
<i>Tejido grasa</i>	<0,001	NS
<i>Tejido magro</i>	<0,001	NS

Además, en los lactantes de nuestro estudio, un incremento significativo de z-score de peso en los primeros 12 meses de vida se asocia a porcentajes significativamente mayores de adiposidad troncal y abdominal.

Dado que un aumento rápido de peso postnatal se ha relacionado con diabetes tipo 2 y obesidad, Holzhauer y colaboradores¹²⁶ han estimado el tejido grasa y su distribución en 900 niños midiendo los pliegues subcutáneos al nacimiento y a los 6 meses de vida, para conocer la relación entre ganancia de peso durante los primeros 6 meses de vida y cambios en la cantidad y distribución de la grasa corporal. Ellos también encuentran que un salto de línea de percentil de peso está asociado a mayor porcentaje de grasa a los 6 meses de vida y a mayor ratio grasa troncal/grasa periférica. Concluyen, como nosotros, que tras un incremento rápido de peso postnatal, los compartimentos corporales no aumentan en igual medida, sino que el aumento porcentual del tejido grasa es mayor, y especialmente en la región troncal.

Igual que sucede con los tejidos grasa y magro, los lactantes que han presentado un incremento significativo de longitud en los primeros 12 meses de vida, no presentan porcentajes significativamente mayores de adiposidad troncal o abdominal.

Observamos una influencia importante del **tipo de lactancia** recibida sobre la composición corporal. Tanto durante el primer mes de vida como a los 12 meses de vida, los niños que han recibido lactancia materna presentan una densidad mineral ósea a nivel lumbar significativamente mayor que los no alimentados al pecho. Los datos se resumen en la tabla 36.

Tabla 36. DMO lumbar en función del tipo de lactancia.

	<i>Lactancia materna (LM)</i>	<i>Lactancia artificial (LA)</i>	<i>P</i>
<i>Primer mes</i>	0,260	0,240	0,008
<i>12 meses</i>	0,388	0,358	0,003

Llama la atención que existan diferencias en la DMO lumbar ya a los 14 días de vida (edad media de realización de la DXA) según la alimentación recibida. Sería conveniente disponer de datos de la DMO lumbar en el momento del nacimiento, para demostrar que son iguales en caso de LM y de LA, y que la diferencia se debe sólo al tipo de alimentación. De todas formas, la diferencia entre ambos grupos es bastante significativa ya durante el primer mes de vida.

La existencia de mayor DMO lumbar en caso de alimentación al pecho se debe probablemente a que la biodisponibilidad del calcio es mayor en la leche materna que en la artificial (absorción del calcio: 55% en LM vs 38% en LA). Además, en la leche materna, el calcio se encuentra en una relación 2:1 con el fósforo, lo que favorece su utilización. En nuestro grupo, el porcentaje de madres que dieron lactancia materna fue de un 44,7%, y la duración fue de $3,1 \pm 2,7$ meses. De forma que aunque la duración media del amamantamiento sea de unos 3 meses, sus efectos sobre el contenido mineral óseo son duraderos.

Respecto a la posible influencia de la dieta materna sobre la cantidad de calcio presente en la leche materna, estudios recientes refieren que no existe esta influencia. Los niveles de calcio en leche materna no son mayores en madres que reciben suplementos de calcio¹²⁷.

Al analizar la relación entre los tres compartimentos (masas magra, grasa y ósea), llama la atención que la masa ósea, el **contenido mineral óseo**, se asocia con más fuerza a la **masa grasa** que a la masa magra, sobre todo a los pocos días de vida, pero también a los 12 meses. Estas correlaciones se muestran en la tabla 37.

Tabla 37. Correlación de la masa ósea con las masas grasa y magra.

		<i>C.C. Pearson</i>	<i>p</i>
<i>Masa ósea 10 días</i>	Masa grasa 10 días	0,720	< 0,001
	Masa magra 10 días	0,504	< 0,001
<i>Masa ósea 12 meses</i>	Masa grasa 12 meses	0,572	< 0,001
	Masa magra 12 meses	0,278	0,007

Tradicionalmente se ha relacionado el contenido mineral óseo con la masa muscular, magra, porque es lo que se ha observado en el adulto. Vemos

que durante el primer año de vida esta asociación parece estar presente: Es la masa grasa la que se asocia con más fuerza al contenido mineral óseo, quizá porque el tejido adiposo del lactante sea funcionalmente diferente del tejido graso del adulto. Los niveles circulantes de adiponectina son mayores en lactantes que en adultos, pero la adiponectina no parece ser la que medie esta asociación entre masa grasa y masa ósea, ya que observamos correlación inversa (CC -0,263, p: 0,024) entre niveles de adiponectina al año y masa ósea al año. Quizá a través de algún otro mecanismo, el tejido graso del recién nacido y del lactante favorezca un aumento en el contenido mineral óseo.

Una importante **aplicación práctica** de este trabajo es que pone de manifiesto que un incremento de peso excesivo durante los primeros meses de vida se asocia a un aumento en la adiposidad total, pero también en la adiposidad de tronco y abdomen, lo cual tiene efectos perjudiciales. Debería prestarse atención a la alimentación de los lactantes para evitar estos incrementos excesivos de peso, que no solo ocurren tras un BPEG, sino también en lactantes que nacieron con un peso aparentemente adecuado.

6) CONCLUSIONES

- 1) En recién nacidos sanos de nuestro medio, la masa magra y la masa grasa presentan una clara diferencia en función del sexo, caracterizada por una mayor proporción de masa grasa y una menor proporción de masa magra en las niñas.
- 2) Los niveles de insulina en sangre de cordón muestran correlación positiva con el porcentaje de tejido graso y la adiposidad del tronco y del abdomen a los 10 días de vida. Los niveles de adiponectina en sangre de cordón muestran correlación positiva con el porcentaje de tejido graso y la adiposidad del tronco a los 10 días de vida. Los niveles de glucosa en sangre de cordón no muestran correlación con los parámetros de composición corporal.
- 3) La diferencia observada en la composición corporal entre recién nacidos niños y niñas se mantiene al año de edad, con mayor proporción de masa grasa y menor proporción de masa magra en las niñas.
- 4) La adiposidad total al año de edad es significativamente mayor en aquellos lactantes que han realizado un catch-up de peso entre el nacimiento y los 12 meses de edad.
- 5) La adiposidad troncal y abdominal al año de vida es significativamente mayor en aquellos lactantes que han realizado un catch-up de peso entre el nacimiento y los 12 meses de edad.
- 6) Un mayor grado de crecimiento postnatal en recién nacidos sanos de nuestro medio no se asocia a concentraciones séricas mayores de insulina al año de edad.
- 7) Un mayor grado de crecimiento postnatal en recién nacidos sanos de nuestro medio no se asocia a concentraciones séricas menores de adiponectina al año de edad.

7) BIBLIOGRAFÍA

- 1-Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(suppl):1344-52S.
- 2-Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993;36:62-7.
- 3-de Zegher F, Francois I, Ibáñez L, Dunger D. Prenatal growth and paediatric endocrinology. *Curr Med Literat. GH and growth factors* 2000;15:1-7.
- 4-Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
- 5-Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353-62.
- 6-Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
- 7-Ong KK, Dunger DB. Thrifty genotypes and phenotypes in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1419-24.
- 8-Villar J, Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the IUGR syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(8):499.
- 9-Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br Med Bull.* 2001;60:123-42.
- 10-Terauchi Y, Kubota N, Tamemoto H, Sakura H, Nagai R, Akanuma Y et al. Insulin effect during embryogenesis determines fetal growth: a possible molecular link between birth weight and susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49(1):82-6.
- 11-Wiznitzer A, Reece EA, Homko C, Furman B, Mazor M, Levy J. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and fetal macrosomia in offspring of nondiabetic pregnant women. *Am J Perinatol.* 1998;15:23-8.
- 12- Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Experimental Diab Res.* 2003;4:205-12.
- 13-LeRoith D, Roberts CT Jr. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett.* 2003;195(2):127-37.

- 14-Westwood M, Gibson JM, White A. Purification and characterization of the insulin-like growth factor-binding protein-1 phosphoform found in normal plasma. *Endocrinol.* 1997;138:1130-6.
- 15-Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and deciduas suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1894-98.
- 16-Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PD, Kiess W. IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1, -2 and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. *Acta Paediatr.* 1997;86:826-33.
- 17-Osorio M, Torres J, Moya F, Pezzullo J, Salafia C, Baxter R, et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1, -2, and -3 in newborn serum: relationships to fetoplacental growth at term. *Early Hum Dev.* 1996;46:15-26.
- 18-Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetics of size at birth. *Diabetes Care.* 2007;30(suppl2):S150-5.
- 19-Jelinic P, Shaw P. Loss of imprinting and cancer. *J Pathol.* 2007;211:261-8.
- 20-Iwasa Y. The conflict theory of genomic imprinting How much can be explained? *Curr Top Dev Biol.* 1998;40:255-93.
- 21-Petry CJ, Ong KK, Barratt BJ, Wingate D, Cordell HJ, Ring SM, et al. Common polymorphism in H19 associated with birthweight and cord blood IGF-II levels in humans. *BMC Genetics.* 2005; 6:22.
- 22-Johnston LB, Dahlgren J, Leger J, Gelandner L, Savage MO, Czernichow P, et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4805-10.
- 23-Eriksson JG. Gene polymorphisms, size at birth, and the development of hypertension and type 2 diabetes. *J Nutr.* 2007;137:1063-5.
- 24-Gu D, O'Dell SD, Chen XH, Miller GJ, Day IN. Evidence of multiple causal sites affecting weight in the IGF-2-INS-TH region of human chromosome 11. *Hum Genet.* 2002;110(2):173-81.

- 25-Dunger DB, Ong KKL, Huxtable SJ, Sherriff A, Woods KA, Ahmed ML, et al. The ALSPAC Children in Focus Team, Bennett ST, Todd JA. Association of INS VNTR with size at birth. *Nat Genet.* 1998;19:98-100.
- 26-Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetic variations and normal fetal growth. *Horm Res.* 2006;65 suppl 3:34-40.
- 27-Casteels K, Ong KKL, Phillips D, Bednarz A, Bendall H, Woods KA, et al. The Alspac Study Team, Golding J, Pembrey M, Poulton J, Dunger DB. Mitochondrial 16189 variant, thinness at birth and type 2 diabetes. *Lancet.* 1999; 353:1499-500.
- 28-Deal C, Ma J, Wilkin F, Paquette J, Rozen F, Ge B, et al. Novel promoter polymorphism in insulin-like growth factor-binding protein-3: correlation with serum levels and interaction with known regulators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1274-80.
- 29-Tang WY, Ho SM. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007;8(2):173-82.
- 30-Mathers JC. Early nutrition: impact on epigenetics. *Forum Nutr.* 2007;60:42-8.
- 31-Cutfield WS, Hofman PL, Mitchell M, Morison IM. Could epigenetics play a role in the developmental origins of health and disease? *Pediatr Res.* 2007;61(5 Pt 2):68R-75R.
- 32-Griffiths LJ, Dezateux C, Cole TJ. Differential parental weight and height contributions to offspring birthweight and weight gain in infancy. *Int Epidemiol.* 2007;36(1):104-7.
- 33-Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: Pathogenic mechanisms. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49:219-27.
- 34-Ibáñez L, Potau N, Enríquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod.* 2003;18:1565-69.
- 35- Ibáñez L, Valls C, Miró E, Marcos MV, de Zegher F. Early menarche and subclinical ovarian hyperandrogenism in girls with reduced adult height after low birthweight. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:431-3.
- 36- de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(suppl 1):S4-5.

- 37-Ibañez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3391-3.
- 38-Ibañez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, nonobese adolescent girls born small for gestational age: Insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5702-5.
- 39-Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. Low birth weight and male reproductive function. *Horm Res.* 2006;65(3):116-22.
- 40-Ibañez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, de Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1986-8.
- 41-Francois I, de Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D. Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr Res.* 1997;42(6):899-901.
- 42-Orth JM, Gunsalus GL, Lamperti AA. Evidence from Sertoli cell-depleted rats indicates that spermatid number in adult depends on number of Sertoli cells produced during perinatal development. *Endocrinology.* 1988;122:787-94.
- 43-Cianfarani S, Maiorana A, Geremia C, Scirè G, Spadoni GL, Germani D. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2699-705.
- 44-Lucas SR, Costa Silva VL, Miraglia SM, Zaladek Gil F. Functional and morphometric evaluation of offspring kidney after intrauterine undernutrition. *Pediatr Nephrol.* 1997;11:719 –23.
- 45-López-Bermejo A, Sitjar C, Cabacas A, Vázquez-Ruiz M, García-González MM, Mora C, et al. Prenatal programming of renal function: The estimated glomerular filtration rate is influenced by size at birth in apparently healthy children. *Pediatric Res.* 2008;64(1):97-9.
- 46-Ibañez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease *Endocr Rev.* 2000;21:671-96.
- 47-Ibañez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3558-62.

48-Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low birthweight effect. *Clin Endocrinol*. 2001;55:667-72.

49-Ibáñez L, Ong K, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene variable number of tandem repeat genotype and low birth weight, precocious pubarche and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5788-93.

50-López-Bermejo A, Casano-Sancho P, Petry CJ, Jaramillo AM, Rodríguez-González FX, Dunger DB, et al. Insulin resistance after precocious pubarche: Relation to PAI-1-675 4G/5G polymorphism and opposing influences of prenatal and postnatal weight gain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):493-9.

51-Ibáñez L, Ong K, Mongan N, Jäskeläinen J, Marcos MV, Hughes I, et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3333-8.

52-Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Peña V, Alegría A, Iñiguez G, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. *Pediatrics*. 2003;111(4):804-9.

53-Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Peña V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005; 48(12):2609-14.

54-Ibáñez, L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2153-8.

55-Ibáñez L, Suárez L, López-Bermejo A, Díaz M, Valls C, de Zegher F. Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3):925-8.

56-Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24(3):278-301.

57-Fernández-Real JM. Genetic predispositions to low-grade inflammation and type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8(1):55-66.

58-Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1981;240(6):630-9.

59-DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-23.

- 60-Levy JC, Rudenski A, Burnett M, Knight R, Matthews DR, Turner RC. Simple empirical assessment of β -cell function by a constant infusion of glucose test in normal and type 2 diabetic subjects. *Diabetologia*. 1991;34(7): 488-99.
- 61-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- 62-Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin End Metab*. 2003;88(8):3645-50.
- 63-Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4657-61.
- 64-Attallah H, Friedlander AL, Hoffman AR. Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16(Suppl A):62-7.
- 65-Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51:204-9.
- 66-Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning *Lancet*. 2003;362(9388):951-7.
- 67-Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 (Suppl 5):242S-249S.
- 68-Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, et al. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci*. 2008;15(5):565-76.
- 69-Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*. 2004;145(1):367-83.

- 70-Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-6.
- 71-Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103:1057-63.
- 72-Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2002;106:2767-70.
- 73-Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439-51.
- 74-Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia: a common basis for diseases associated with overnutrition. *Curr Atheroscler Rep*. 2006;8(5):433-8.
- 75-Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL, Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth. *J Clin End Metab*. 2004; 89(3):1346-51.
- 76-Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, et al. Adiponectin in human cord blood: Relation to fetal birth weight and gender. *J Clin End Metab*. 2003;88(12):5656-60.
- 77-Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Hyperadiponectinemia in newborns: Relationship with leptin levels and birth weight. *Obes Res*. 2004;12(3):521-4.
- 78-Kamoda T, Saitoh H, Saito M, Sugiura M, Matsui A. Serum adiponectin concentrations in newborn infants in early postnatal life. *Pediatr Res*. 2004;56 (5):690-3.
- 79-Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):418-23.
- 80-Bansal N, Charlton-Menys V, Pemberton P, McElduff P, Oldroyd J, Vyas A, et al. Adiponectin in umbilical cord blood is inversely related to low-density lipoprotein cholesterol but not ethnicity. *J Clin End Metab*. 2006;91(6):2244-9.

81-Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.

82-López-Bermejo A, de Zegher F, Díaz-Silva M, Vicente MP, Valls C, Ibáñez L. Circulating visfatin in the human fetus at term birth: Maternal smoking unmasks the relation to fetal growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68 (1):77-81.

83-De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007;56:1655-61.

84-Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:10610-5.

85-Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, et al. Serum visfatin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57:372-7.

86-Widdowson EM, McCance R, Spray CM. The chemical composition of the human body. *Clin Sci*. 1951;10:113-25.

87-Widdowson EM. Changes in body proportions and composition during growth. In: Davis JA, Dobbing J, eds. *Scientific Foundations of Paediatrics*. London: Willam Heineman Medical Books. 1975; p.153-63.

88-Lapillonne A, Salle BL. Methods for measuring body composition in newborns-a comparative analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12(2):125-37.

89-Lapillonne A, Braillon PM, Delmas PD, Salle BL. Dual-energy X-ray absorptiometry in early life. *Horm Res*. 1997;48(suppl 1):43-9.

90-Koo WWK, Walters JC, Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr*. 2000;130(9):2188-94.

91-Demarini S, Koo WW, Hockman FM. Bone, lean and fat mass of newborn twins versus singletons. *Acta Paediatr*. 2006;95(5):594-9.

92-Ibáñez L, López-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Díaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2079-83.

93-Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(4):367-73.

- 94-Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte. Update on its metabolic role. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36(11):2098-104.
- 95-Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol.* 2003;179:293-9.
- 96-Padoan A, Rigano S, Ferrazzi E, Beaty BL, Battaglia FC, Galan HL. Differences in fat and lean mass proportions in normal and growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1459-64.
- 97-Larciprete G, Valensise H, Di Pierro G, Vasapollo B, Casalino B, Arduini D, et al. Intrauterine growth restriction and fetal body composition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(3):258-62.
- 98-Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr.* 1997;86:196-200.
- 99-Gesta S, Blüher M, Yamamoto Y, Norris AW, Berndt J, Kralisch S, et al. Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(17):6676-81.
- 100-Sun G, Gagnon J, Chagnon YC, Pérusse L, Després JP, Leon AS, et al. Association and linkage between an insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and fat free mass in the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(9):929-35.
- 101-Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008;40(6):768-75.
- 102-Zurbano R, Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, Martí A. Influence of the -866G/A polymorphism of the UCP2 gene on an obese pediatric population. *Nutr Hosp.* 2006;21(1):52-6.
- 103-López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M, Sebastiani G, de Zegher F, Dunger DB, et al. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1501-5.
- 104-García-Dihinx J, Romo A, Ferrández-Longás A. Tablas de desarrollo fetal de recién nacidos. Estándares neonatales. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, 2004.

105-Sobradillo B, Aguirre A, Arestí U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y Tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbeago Eizaguirre. Bilbao, 2004.

106-Koo WWK, Hockman EM and Hammami M. Dual energy X-ray absorptiometry measurements in small subjects: conditions affecting clinical measurements. *J Am Coll Nutr.* 2004;23(3):212-9.

107-Ong KK. Size at birth, postnatal growth and risk of obesity. *Horm Res.* 2006;65(suppl 3):65-9.

108-Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 27(2):184-90.

109-Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1096-100.

110-Knight B, Shields BM, Turner M, Powell RJ, Yajnik CS, Hattersley AT. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth. *Early Hum Dev.* 2005;81(10):823-31.

111-Chiesa C, Osborn JF, Haass C, Natale F, Spinelli M, Scapitalli E, et al. Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: Is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem.* 2008;54(3):550-8.

112-Harvey NC, Poole JR, Javaid MK, Dennison EM, Robinson S, Inskip HM, et al. Parental determinants of neonatal body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):523-6.

113-Chen DC, Nommsen-Rivers L, Dewey KG, and Lönnerdal B. Stress during labor and delivery and early lactation performance. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:335-44.

114-Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, et al. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4027-32.

115-Soltani KH, Bruce C, Fraser RB. Observational study of maternal anthropometry and fetal insulin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(2):F122-4.

116- Kratz A, Pesca MA, Fink DJ. Apéndice: Valores de laboratorio de importancia clínica. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17ª edición. Mc Graw Hill. México DF 2009.

117-Basu S, Laffineuse L, Presley L, Minium J, Catalano PM, Hauquel-de Mouzon S. In utero gender dimorphism of adiponectin reflects insulin sensitivity and adiposity of the fetus. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Feb 5 [Epub ahead of print]

118-Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care*. 2003;26:2244-9.

119-Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin. A 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4031-6.

120-Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(1):88-93.

121-Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM, Skalkidou A, Dessypris N, Papathoma E, et al. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:741-6.

122-Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, et al. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2397-402.

123-Iñiguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, et al. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5500-3.

124- Luque V, Méndez G, Capdevila F, Closa R, Ferre N, Reina García M, et al. Subcutaneous fat stores related to weight in full-term neonates. *Ann Hum Biol*. 2009;36(1):88-97.

125-Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO, Ellis KJ. Body composition during the first 2 years of life. *Pediatr Res*. 2000;47(5):578-85.

126-Holzhauer S, Hokken Koelega AC, Ridder MD, Hofman A, Moll HA, Steegers EA, et al. Effect of birth weight and postnatal weight gain on body

composition in early infancy: The Generation R Study. *Early Hum Dev.* 2009;85(5):285-90.

127-Macías SM, Rodríguez S, Ronayne de Ferrer PA. Leche materna: composición y factores condicionantes de la lactancia. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104:423-30.

8) ANEXOS

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Velocidad de crecimiento durante la gestación.
- Figura 2. Esquema del acoplamiento entre estímulo y secreción de insulina en la célula β pancreática.
- Figura 3. Insulina, IGF-I e IGF-II, y sus receptores.
- Figura 4. Molécula de adiponectina.
- Figura 5. Acciones de la adiponectina.
- Figura 6. Molécula de leptina.
- Figura 7. Selección de la población de estudio.
- Figura 8. Hoja de recogida de datos, anverso.
- Figura 9. Hoja de recogida de datos, reverso.
- Figura 10. Calendario de exploraciones.
- Figura 11. Tablas de somatometría de recién nacidos varones.
- Figura 12. Tablas de somatometría de recién nacidos mujeres.
- Figura 13. Coeficientes de atenuación según el tipo de tejido.
- Figura 14. Esquema DXA.
- Figura 15. Densitómetro utilizado, modelo Prodigy de General Electric-Lunar.
- Figura 16. Posición del niño en el densitómetro.
- Figura 17. Imagen de absorciometría radiológica de doble energía realizada a una niña de 10 días de vida participante en el estudio.
- Figura 18. Imagen de absorciometría radiológica de doble energía realizada a una niña de 12 meses de vida participante en el estudio.
- Figura 19. Formulario de consentimiento informado, anverso.
- Figura 20. Formulario de consentimiento informado, reverso.
- Figura 21. Tipo de parto.
- Figura 22. Edad gestacional.
- Figura 23. Relación entre tamaño de la madre y peso del recién nacido.
- Figura 24. Relación entre tamaño del padre y peso del recién nacido.
- Figura 25. Relación entre tamaño de la madre y longitud del recién nacido.
- Figura 26. Relación entre tamaño del padre y longitud del recién nacido.
- Figura 27. Masa magra (g) a los 10 días.
- Figura 28. Masa grasa (g) a los 10 días.
- Figura 29. Masa ósea (g) a los 10 días.
- Figura 30. Tejido magro (%) a los 10 días.
- Figura 31. Tejido graso (%) a los 10 días.
- Figura 32. Adiposidad troncal a los 10 días.
- Figura 33. Adiposidad abdominal a los 10 días.
- Figura 34. DMO lumbar a los 10 días.
- Figura 35. DMO lumbar a los 10 días según lactancia materna.
- Figura 36. Masa magra (g) a los 12 meses.
- Figura 37. Masa grasa (g) a los 12 meses.
- Figura 38. Masa ósea (g) a los 12 meses.
- Figura 39. Tejido magro (%) a los 12 meses.
- Figura 40. Tejido graso (%) a los 12 meses.

- Figura 41. Adiposidad troncal a los 12 meses.
- Figura 42. Adiposidad abdominal a los 12 meses.
- Figura 43. DMO lumbar a los 12 meses.
- Figura 44. DMO lumbar a los 12 meses según lactancia materna.
- Figura 45. Tejido graso a los 12 meses según variación z-score peso.
- Figura 46. Correlación entre insulina al nacimiento y adiponectina al año.
- Figura 47. Correlación peso al nacimiento-variación z-score peso 0-12 meses.
- Figura 48. Correlación longitud al nacimiento-variación z-score longitud 0-12 meses.
- Figura 49. Correlaciones entre adiponectina al año y longitud y z-score de longitud al año.
- Figura 50. Masa magra según peso.
- Figura 51. Masa grasa según peso.
- Figura 52. Contenido mineral óseo según peso.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Algunos genes relacionados con la composición corporal.
- Tabla 2. Medias y desviaciones estándar del estudio transversal de la Fundación Orbegozo.
- Tabla 3. Dosis de radiación asociada a diversas técnicas de imagen
- Tabla 4. Características antropométricas de las gestantes.
- Tabla 5. Enfermedades, fármacos y tóxicos durante la gestación.
- Tabla 6. Antropometría al nacimiento.
- Tabla 7. Recién nacidos con peso bajo para su edad gestacional.
- Tabla 8. Correlaciones peso madre previo al parto-tamaño al nacimiento.
- Tabla 9. Composición corporal en g a los 10 días.
- Tabla 10. Composición corporal en g a los 10 días según sexo.
- Tabla 11. Composición corporal porcentual a los 10 días.
- Tabla 12. Composición corporal porcentual a los 10 días según sexo.
- Tabla 13. Composición corporal en g según peso al nacimiento.
- Tabla 14. Composición corporal porcentual según peso al nacimiento.
- Tabla 15. Correlaciones entre parámetros endocrino-metabólicos y características de los recién nacidos y composición corporal.
- Tabla 16. Parámetros endocrino-metabólicos según tamaño al nacimiento.
- Tabla 17. Somatometría a los 12 meses de vida.
- Tabla 18. Composición corporal en g a los 12 meses.
- Tabla 19. Composición corporal en g a los 12 meses de vida según sexo.
- Tabla 20. Composición corporal porcentual a los 12 meses.
- Tabla 21. Composición corporal porcentual a los 12 meses según sexo.
- Tabla 22. Adiposidad troncal y abdominal según aumento de peso.
- Tabla 23. Adiposidad troncal y abdominal según aumento de longitud.
- Tabla 24. Correlaciones existentes entre variación de z-score de peso y longitud entre 0 y 12 meses y niveles de insulina y adiponectina al año y composición corporal al año.
- Tabla 25. Comparación de niveles de insulina y adiponectina al año y composición corporal al año según los lactantes hayan presentado o no catch-up de peso o longitud.
- Tabla 26. Correlaciones entre parámetros endocrino-metabólicos a los 12 meses y en sangre de cordón.
- Tabla 27. Correlaciones entre parámetros endocrino-metabólicos al año y somatometría al año.
- Tabla 28. Características clínicas y de laboratorio, y parámetros de composición corporal al nacimiento.
- Tabla 29. Parámetros endocrino-metabólicos y de composición corporal a los 12 meses.
- Tabla 30. Correlación tamaño al nacimiento-tamaño a los 12 meses
- Tabla 31. Peso al nacimiento según paridad materna.
- Tabla 32. Diferencias en la composición corporal neonatal según sexo.
- Tabla 33. Diferencias en la composición corporal neonatal según peso al nacimiento.

Tabla 34. Diferencias composición corporal a los 12 meses según sexo.

Tabla 35. Comparación de composición corporal según los lactantes hayan presentado o no catch-up de peso o longitud.

Tabla 36. DMO lumbar en función del tipo de lactancia.

Tabla 37. Correlación de la masa ósea con las masas grasa y magra.

ABREVIATURAS

ADP: Difosfato de adenosina
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AEG: Adecuado para su edad gestacional
AGL: Ácidos grasos libres
AMP: Monofosfato de adenosina
ATP: Trifosfato de adenosina
BA: Área ósea
BMC: Contenido mineral óseo
BMD: Densidad mineral ósea
CC: Coeficiente de correlación
CIR: Crecimiento intrauterino retrasado o restringido
CV: Coeficiente de variación
DHEAS: Sulfato de dehidroepiandrosterona
DPA: Absorciometría de fotón doble
DXA: Absorciometría radiológica de doble energía
FOH: Hiperandrogenismo ovárico funcional
FSH: Hormona estimuladora de los folículos
G-6-P: Glucosa-6-fosfato
GH: Hormona de crecimiento
GnRH: Hormona estimuladora de la liberación de gonadotropinas
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HK: Hexoquinasa
HMW: Alto peso molecular
HOMA: Homeostasis model of assesment, o estimación de la resistencia a la insulina basada en la homeostasis
IFN- γ : Interferón gamma
IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I
IGF-II: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II
IGF-IR: Receptor de IGF-I
IGF-IIR: Receptor de IGF-II, o receptor manosa-6-fosfato
IGFBP: Proteínas transportadoras específicas de IGF
IGFBP-1: Proteína transportadora específica de IGF tipo 1
IGFBP-3: Proteína transportadora específica de IGF tipo 3
IL-10: Interleuquina 10
IMC: Índice de masa corporal
INS: Insulina
INS VNTR: Número variable de repeticiones en tándem próximo al gen de la insulina
IP: Índice ponderal
keV: Kiloelectronvoltio, unidad de energía
LA: Lactancia artificial

LDL: Lipoproteínas de baja densidad
LH: Hormona luteinizante
LM: Lactancia materna
LOI: Loss of imprinting, o pérdida de la impronta
MAPK: Proteína quinasa activada por mitógenos
MIRKO: Muscle insulin receptor knockout mice, o ratones con el receptor muscular de insulina anulado
 μSv : Microsievert, unidad de dosis de radiación absorbida por la materia viva
NADP: Nicotinamida adenina fosfato
NADPH: Nicotinamida adenina fosfato reducido
pb: Pares de bases
PAEG: Peso adecuado a la edad gestacional
PAI: Inhibidor del activador del plasminógeno
PBEG: Peso bajo para la edad gestacional
PP: Pubarquia precoz
PPAR- α : Receptor del activador de la proliferación de peroxisomas alfa
RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino
RIA: Radioinmunoanálisis
RM: Resonancia magnética
ROI: Región de interés (en DXA)
SC: Sangre de cordón
SDS: Standard deviation score, o z-score
SNC: Sistema nervioso central
SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido
SPA: Absorciometría de fotón simple
TAV: Tejido adiposo visceral
TH: Tirosina hidroxilasa
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
TOBEC: Conductividad eléctrica corporal total
TSH: Hormona estimulante del tiroides
TTOG: Test de tolerancia oral a la glucosa
UCP: Uncoupling protein, o proteína desacopladora
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

