

## Marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico en niños prepúberes con y sin antecedente de restricción de crecimiento intrauterino

*Presence of early risk markers of metabolic syndrome in prepubertal children with a history of intrauterine growth restriction*

Dra. Andrea G. Krochik<sup>a</sup>, Bioq. Eduardo A. Chaler<sup>b</sup>, Bioq. Mercedes Maceiras<sup>b</sup>, Dra. Norma Aspres<sup>c</sup> y Dra. Carmen S. Mazza<sup>a</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Varios estudios comunican la asociación entre el síndrome metabólico y la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).

**Objetivo.** Estudiar la presencia de marcadores de riesgo tempranos de síndrome metabólico en una población de niños prepúberes con antecedente de RCIU y sin él.

**Material y métodos.** Fueron estudiados 45 niños con antecedente de RCIU sin enfermedad aparente y 47 niños como grupo control. Se evaluaron peso, talla, índice de masa corporal, puntaje Z de índice de masa corporal y masa grasa. Se midieron glucemia basal, insulina, proinsulina, cortisol, lípidos y ácido úrico. La sensibilidad insulínica fue calculada por QUICKI y la resistencia por HOMA-IR.

**Resultados.** Los niveles de insulina basal fueron mayores en los niños con RCIU que en los controles (6,6  $\mu\text{U}/\text{ml}$  contra 4,4  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ;  $p=0,008$ ). Se encontraron resultados similares en los niveles de cortisol (18,8  $\text{ug}/\text{dl}$  contra 13,1  $\text{ug}/\text{dl}$ ;  $p=0,006$ ) y ácido úrico (4,2  $\text{mg}/\text{dl}$  contra 2,7  $\text{mg}/\text{dl}$ ;  $p=0,0008$ ). El índice QUICKI fue menor en los niños con RCIU (2,06 contra 2,86;  $p=0,001$ ). El grupo de RCIU con obesidad presentó niveles mayores de proinsulina (26,04  $\text{ug}/\text{dl}$  contra 13,3  $\text{ug}/\text{dl}$ ;  $p=0,05$ ), insulina (11  $\mu\text{U}/\text{ml}$  contra 5,5  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ;  $p=0,005$ ), y HOMA-IR (2,06 contra 0,9;  $p=0,004$ ), y menor QUICKI (1,71 contra 2,16;  $p=0,01$ ) que los niños con RCIU y peso adecuado; estas diferencias no se observaron entre los niños del grupo control.

**Conclusiones.** Los niños con antecedente de RCIU presentaron cambios metabólicos expresados en las variables de riesgo de síndrome metabólico.

**Palabras clave:** restricción de crecimiento intrauterino, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

### SUMMARY

**Introduction.** Studies on people with low birth weight found metabolic syndrome associated with intrauterine growth restriction (IUGR).

**Objective.** To study the presence of early risk markers of metabolic syndrome in a prepubertal population with IUGR.

**Design.** We studied 45 prepubertal children with a history of IUGR, without apparent disease,

and 47 children in a control group. BMI, weight, height, and BMI Z score, and body fat mass were calculated. Basal glycemia, insulin, proinsulin, cortisol, serum lipids and uric acid levels were analyzed. Insulin sensitivity was calculated by QUICKI and insulin resistance by HOMA-IR.

**Results.** Basal insulin levels were higher in the IUGR group compared with the controls (6.6  $\mu\text{U}/\text{ml}$  vs. 4.4  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ;  $p=0.008$ ). Similar results were found for the basal cortisol levels (18.8  $\text{ug}/\text{dl}$  vs. 13.1  $\text{ug}/\text{dl}$ ;  $p=0.006$ ) and uric acid (4.2  $\text{mg}/\text{dl}$  vs. 2.7  $\text{mg}/\text{dl}$ ;  $p=0.0008$ ). QUICKI index was lower in the IUGR group (2.06 vs. 2.86,  $p=0.001$ ). The IUGR children who developed obesity presented higher levels of proinsulin (26.04  $\text{ug}/\text{dl}$  vs. 13.3  $\text{ug}/\text{dl}$ ;  $p=0.05$ ), insulin (11  $\mu\text{U}/\text{ml}$  vs. 5.5  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ,  $p=0.005$ ), and HOMA-IR (2.06 vs. 0.9,  $p=0.004$ ), and lower QUICKI (1.71 vs. 2.16,  $p=0.01$ ) than in the case of the IUGR children with appropriate weight; these differences weren't observed among the control group.

**Conclusions.** Children with IUGR, without apparent disease, showed metabolic changes that were expressed through risk markers of metabolic syndrome in childhood.

**Key words:** intrauterine growth restriction, metabolic syndrome, insulin resistance.

### INTRODUCCIÓN

En los países en vías de desarrollo el 16,4% de los niños presentan bajo peso de nacimiento; de éstos, el 67% ha sufrido restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).<sup>1</sup> Sus consecuencias se prolongan más allá de la morbilidad perinatal e infantil temprana. En los últimos años, se ha desarrollado un cuerpo de datos que sustenta la hipótesis de que condiciones nutricionales adversas durante la vida intrauterina se asocian con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en la vida adulta.<sup>2</sup>

- Servicio de Nutrición.
- Laboratorio de Endocrinología. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.

**Correspondencia:**  
Dra. Andrea G. Krochik  
gabkro66@hotmail.com

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-2-09  
Aceptado: 2-10-09

La disminución del crecimiento intrauterino induciría adaptaciones metabólicas para la supervivencia *in útero*, que posteriormente, en situaciones de balance energético positivo, produciría depósito de grasa centralizada, con resistencia insulínica.<sup>3,4</sup> La resistencia a la insulina y sus consecuencias a largo plazo, englobadas bajo la denominación de síndrome metabólico, han sido comunicadas en adultos con antecedentes de RCIU. Estudios en niños, muestran asociación entre bajo peso de nacimiento y aumento de insulina y proinsulina, característica de alteración secretora e intolerancia a la glucosa, con mayor riesgo para diabetes tipo 2.<sup>4,5</sup>

Estudios en animales sugieren que anomalías en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal tienen un papel en la relación del RCIU con la resistencia insulínica.<sup>5</sup> Se propone que la restricción calórica o proteica y el estrés materno, atenúan selectivamente la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 placentaria y aumentan los corticoides circulantes a nivel fetal y la sensibilidad de los tejidos periféricos a ellos, con programación de sistemas y tejidos claves en el origen de las manifestaciones del síndrome metabólico.<sup>6-8</sup>

Con la hipótesis de que los niños con RCIU presentan diferencias metabólicas en la infancia al compararlos con niños nacidos con peso adecuado, aún sin manifestación clínica, nuestro objetivo fue estudiar la presencia de marcadores de riesgo de síndrome metabólico en una población infantil prepúber, con antecedente de restricción de crecimiento intrauterino y sin él.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, con análisis de datos retrospectivos, de corte transversal, con grupo control.

Fueron estudiados niños con antecedente de RCIU (peso de nacimiento menor al percentilo 3 para sexo y edad gestacional según tablas SAP), nacidos en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, identificados en las historias clínicas de la maternidad e invitados a participar del estudio. El grupo control se constituyó con niños cuyo antecedente de peso era adecuado para la edad gestacional, contactados en el Laboratorio del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" durante la realización de análisis de pesquisa o prequirúrgicos.

Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron: ser mayores de 5 años y prepúberes; y los de exclusión: otros antecedentes personales patológicos, enfermedad aguda o crónica aparente.

Todas las familias que aceptaron participar del

estudio, firmaron un documento de consentimiento elaborado con el Comité de Ética del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Se interrogó sobre antecedentes perinatales, antecedentes patológicos personales y familiares: diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, hiperuricemia, obesidad, enfermedad cardiovascular, peso y talla de ambos padres y nivel socioeconómico familiar.

Se midió peso, con balanza de palanca con precisión de  $\pm 100$  g; talla, mediante estadiómetro de pared con precisión de  $\pm 1$  mm; perímetro de cintura, en punto medio entre margen costal inferior y cresta ilíaca y espesores de pliegues cutáneos (tricipital, subescapular, suprailíaco y gemelar medio) con calibre de Harpenden. Se calculó índice de masa corporal (IMC) de acuerdo a fórmula peso/talla<sup>2</sup> y puntaje Z de desvío estándar de IMC con tablas del CDC como referencia.<sup>9</sup> Los pacientes que presentaron IMC mayor al percentilo 95 fueron clasificados como obesos.

Se calculó masa grasa y porcentaje de masa grasa<sup>12</sup> según fórmulas matemáticas pediátricas de Goran, Dezenberg y Slaughter.<sup>10-12</sup>

En los niños con RCIU se obtuvieron, de las historias clínicas de la Maternidad y de las libretas de registro de control pediátrico, datos de peso y talla al año de vida. Dichos datos no pudieron ser constatados en los niños de la población control.

Los pacientes que mejoraron en más de un desvío estándar su puntaje Z de peso o talla entre el nacimiento y el primer año de vida se clasificaron como niños con crecimiento compensatorio positivo (*catch up* positivos de peso o talla, respectivamente).

A las 7:30 h, con 12 h de ayuno, se realizaron dosajes de glucemia por glucosa-oxidasa, insulina, proinsulina y cortisol plasmáticos por RIA, colesterol total y triglicéridos por método colorimétrico Color-CHOD-PAP, y colesterol HDL y colesterol LDL por método CHOD-PAP con precipitación con heparina.

La resistencia a la insulina se calculó mediante el índice HOMA-IR<sup>13</sup> y la sensibilidad de acuerdo al índice QUICKI.<sup>14</sup>

## Análisis estadístico

Se calculó un tamaño muestral de 100 niños para detectar una diferencia del 25% en la insulina basal entre los niños con antecedente de RCIU y los controles, con un poder de 80% y un nivel de significancia del 5%. Los resultados se expresaron como medias y sus desvíos estándar. Las diferencias entre los niños RCIU y controles se analizaron con prueba de  $\chi^2$  para las variables cualitativas y

prueba t de Student y de Mann Whitney para las variables cuantitativas. Se consideró significativa una p menor o igual a 0,05.

Las relaciones de las variables de riesgo con las medidas antropométricas de nacimiento y actuales se analizaron con la correlación de Spearman y regresión lineal múltiple, mediante Statistix, versión 7.

### Aspectos éticos

Aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan".

### RESULTADOS

Entre enero de 1994 y diciembre de 1997, nacieron 232 niños con RCIU, 183 (78,9%) de término y 49 (21,2%) de pretérmino, con edad gestacional (media) de  $37,27 \pm 2,6$  semanas (intervalo 28-42 semanas, mediana 38 semanas), 48,1% mujeres y 51,9% varones. En 101 historias clínicas (43,7%) se encontraron datos de domicilio o teléfono y en 53 (52,4%) los datos correspondieron a las familias buscadas.

De las 53 familias entrevistadas, 48 accedieron a participar y 45 concurren al Servicio de Nutrición del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". El grupo control estuvo constituido por 47 niños.

La media de la edad fue de  $7,7 \pm 2,2$  años en

niños con RCIU y de  $7,4 \pm 1,6$  años en los controles. Las características de la población general se muestran en la *Tabla 1*.

En los niños con RCIU fue significativamente mayor la frecuencia de nacimientos de pretérmino (37,8% contra 13,9%,  $p=0,01$ ). La edad gestacional (media) de los niños con RCIU fue de  $35,9 \pm 3,5$  semanas y la del grupo control  $37,9 \pm 2,9$  semanas ( $p=0,007$ ).

El 75% de la población estudiada presentó algún antecedente familiar de patología asociada a síndrome metabólico. No hallamos diferencias significativas en los datos antropométricos, ni en los socioeconómicos familiares entre ambos grupos (datos no mostrados).

Los datos antropométricos al nacimiento, al año de vida y en el momento del estudio se detallan en la *Tabla 2*. Entre los niños con RCIU, el 77% presentó recuperación de peso y el 56,7% recuperación de talla. No se encontraron diferencias antropométricas significativas entre RCIU y controles en el momento del estudio. Las diferencias en grasa corporal y acantosis nigricans no alcanzaron significación estadística; sin embargo, un 20,5% de los niños RCIU contra un 8% de los controles presentó obesidad.

Los niveles de insulina basal fueron significativamente mayores en el grupo de RCIU com-

TABLA 1. Características de la población

Variable	Población general	RCIU	Controles	P
n	92	45	47	NS
Mujeres/varones (%)	39,1/60,9	42,2/57,8	63,8/36,2	NS
Gemelares (%)	13,8	18,2	8,3	NS
Pretérminos (%)	27,2	37,8	13,9	0,01
Amamantamiento (%)	77,9	74,4	82,4	NS
Duración de lactancia (meses) Media y DE	$10,56 \pm 10$	$11,6 \pm 11$	$9,1 \pm 9,1$	NS
Lactancia exclusiva (meses) Media y DE	$2,49 \pm 2,89$	$2,4 \pm 3$	$2,5 \pm 2,6$	NS
Talla media materna Media y DE	$1,58 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,07$	$1,59 \pm 0,07$	NS
Talla media paterna Media y DE	$1,70 \pm 0,08$	$1,69 \pm 0,07$	$1,70 \pm 0,08$	NS
Antecedente de patología asociada a SM en padres o abuelos (%)	75	82	66,7	NS
Antecedente de patología asociada a SM en madre (%)	46,8	56	36	0,07
Antecedente de patología asociada a SM en padre (%)	23,4	31,7	13,9	0,06

SM: síndrome metabólico.

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

DE: desvío estándar.

parados con los controles ( $6,6 \pm 3,9 \mu\text{U/dl}$  contra  $4,4 \mu\text{U/dl} \pm 2,2$ ;  $p=0,008$ ). De igual modo, se observaron diferencias significativas en los valores de cortisol ( $18,8 \mu\text{U/dl} \pm 1,1$  contra  $13,1 \mu\text{U/dl} \pm 7,8$ ;  $p=0,006$ ), colesterol ( $159 \text{Mg/dl} \pm 27$  contra  $148 \text{Mg/dl} \pm 23$ ;  $p=0,04$ ) y ácido úrico ( $4,2 \text{Mg/dl} \pm 4$  contra  $2,7 \text{Mg/dl} \pm 0,8$ ;  $p=0,0008$ ). La sensibilidad insulínica, evaluada con índice QUICKI fue menor en RCIU que en sus controles ( $2,06 \pm 0,5$  contra  $28,6 \pm 1,82$ ;  $p=0,01$ ). No encontramos diferencias significativas en los niveles de proinsulina, HOMA-IR, lípidos ni tensión arterial entre ambas poblaciones. (Tabla 3).

Observamos una correlación negativa entre los

niveles de cortisol ( $-0,37$ ;  $p=0,001$ ) (Gráfico 1) y los de insulina basal con el puntaje Z de peso de nacimiento ( $-0,30$ ;  $p=0,008$ ), (Gráfico 2).

Se efectuó regresión lineal múltiple y se incorporaron como variables independientes RCIU, puntaje Z de IMC, cintura en centímetros, sexo masculino y edad gestacional en semanas y, como variables dependientes, insulina basal, cortisol y sensibilidad insulínica medida con QUICKI.

Para insulina, RCIU ( $p=0,005$ ) y cintura ( $p=0,001$ ), presentaron relación directa. (F 7,48, R cuadrado 0,35;  $p$  para el modelo final  $<0,001$ ).

Para cortisol, RCIU ( $p=0,004$ ) y edad gestacional ( $p=0,02$ ) presentaron relación directa y

Tabla 2. Características antropométricas

Variables	RCIU X ± DE	Controles X ± DE	Diferencia	95% Intervalo de confianza de la diferencia	p
Edad gestacional media (sem)	35,9 ± 3,5	37,9 ± 2,9	2	0,5-3,4	0,007
Peso de nacimiento (k)	1,673 ± 0,5	3,094 ± 0,76	1,4	1,1-1,6	<0,0001
Puntaje Z peso de nacimiento	-3,03 ± 0,8	-0,1 ± 1	3,1	2,5-3,3	<0,0001
Talla de nacimiento (cm)	42 ± 0,4	47 ± 0,5	5	3-9	0,03
Puntaje Z talla de nacimiento	-3,1 ± 1,7	-0,4 ± 0,9	2,7	1,6-3,7	<0,0001
Crecimiento compensatorio de peso	77%				
Crecimiento compensatorio de talla	56,7%				
Peso al año (k)	8,3 ± 1,42	9,9 ± 1,17	1,6	0,6-2,4	0,001
Puntaje Z de peso al año	-1,41 ± 1,5	-0,05 ± 1	1,36	0,4-2,2	0,003
Talla al año (cm)	69 ± 0,4	77 ± 0,7	8	0,2-1,3	0,006
Puntaje Z de talla al año	-1,7 ± 1,42	1,08 ± 3	1,78	0,8-4,8	0,005
Puntaje Z peso actual	-0,54 ± 2,4	-0,11 ± 1-12	0,43	-0,3-1,2	NS
Puntaje Z talla actual	-0,5 ± 1,6	-0,10 ± 1	0,4	0,1-1	NS
Puntaje Z IMC actual	0,34 ± 3	0,37 ± 1,6	0,03	-1,1-3,2	NS
Masa grasa corporal total (k)	5,3 ± 3	4,4 ± 2,4	0,9	-2,8-1	NS
Porcentaje de masa grasa (%)	18 ± 10	17 ± 7	1	-4-3	NS

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

DE: desvío estándar.

Tabla 3. Comparación de marcadores de riesgo metabólico

Variables	RCIU*	Controles-	p
Insulina ( $\mu\text{U/dl}$ )	6,6 ± 3,9	4,4 ± 2,2	0,008
QUICKI	2,06 ± 0,5	2,86 ± 1,82	0,001
Cortisol ( $\mu\text{g/dl}$ )	18,8 ± 11	13,1 ± 7,8	0,006
Glucemia ( $\text{mg/dl}$ )	72,7 ± 10	90,3 ± 8,8	<0,0001
Ácido úrico ( $\text{mg/dl}$ )	4,2 ± 4	2,7 ± 0,8	0,0008
Colesterol ( $\text{mg/dl}$ )	159 ± 27	148 ± 23	0,04
Proinsulina ( $\mu\text{g/dl}$ )	15,8 ± 16	14,5 ± 6,4	NS
HOMA-IR	1,19 ± 0,7	0,9 ± 0,5	NS
Colesterol HDL ( $\text{mg/dl}$ )	44,7 ± 10	42 ± 9,8	NS
Colesterol LDL ( $\text{mg/dl}$ )	105 ± 24	101 ± 32	NS
Tensión arterial sistólica ( $\text{mm Hg}$ )	90 ± 15	91 ± 14	NS
Tensión arterial diastólica ( $\text{mm Hg}$ )	55 ± 13	54,8 ± 10	NS

\* media ± DE. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino.

puntaje Z de IMC (0,01) relación inversa (F 3,83; R cuadrado 0,17 y p para el modelo total 0,007).

Para QUICKI, RCIU presentó relación inversa (p= 0,02) y sexo masculino (p= 0,05) y edad gestacional (p= 0,001) relación directa (F 61,99, R cuadrado 0,78 y p para el modelo total <0,001).

Al analizar al grupo de niños con RCIU, aque-

llos que desarrollaron obesidad, presentaron valores significativamente mayores de proinsulina ( $26 \pm 31 \mu\text{g/dl}$  contra  $13,3 \pm 8 \mu\text{g/dl}$ , p= 0,05), insulina ( $11 \pm 5 \mu\text{U/dl}$  contra  $5,5 \pm 2,7 \mu\text{U/dl}$ , p= 0,005) y HOMA ( $2,06 \pm 0,9$  contra  $0,9 \pm 0,4$ ; p= 0,004) y menores de QUICKI ( $1,71 \pm 0,44$  contra  $2,16 \pm 0,55$ ; p= 0,01). Los niños RCIU que tuvie-

GRÁFICO 1. Correlación entre cortisol y puntaje Z de peso de nacimiento (-0,37, p= 0,001)

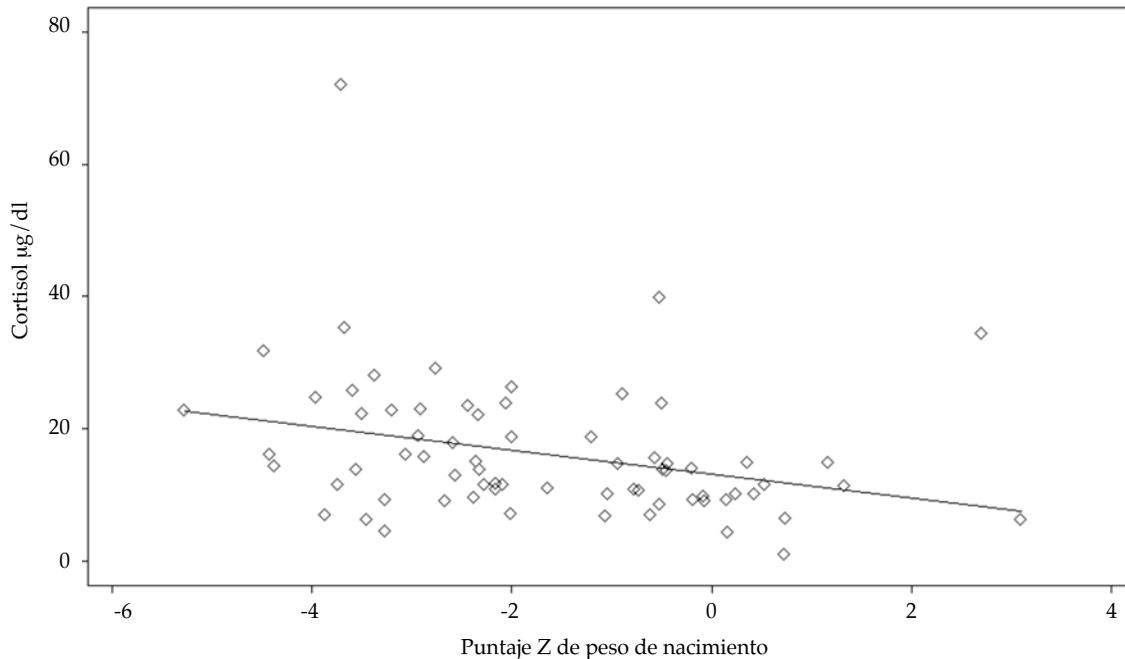
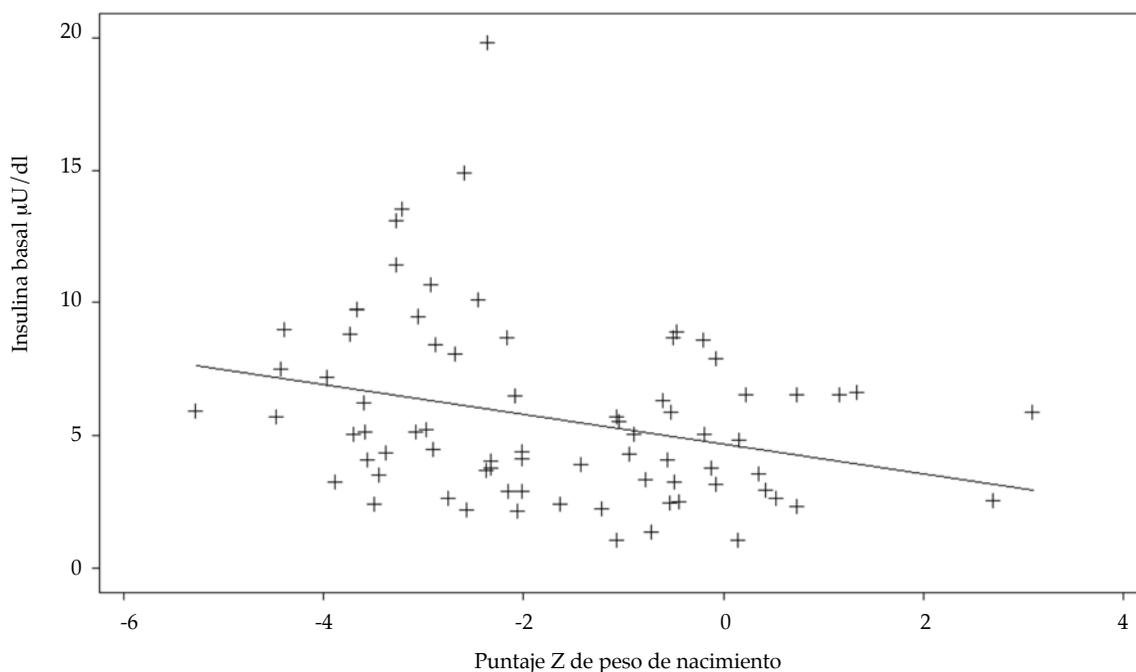


GRÁFICO 2. Correlación entre insulina basal y puntaje Z de peso de nacimiento (-0,30, p 0,008)



ron recuperación de peso positiva al año de vida, presentaron igual tendencia, aunque no fue significativa. Los niños control con obesidad no presentaron diferencias en estas variables.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo hemos analizado la presencia temprana de marcadores de riesgo de síndrome metabólico en una población de 92 niños sanos, mayores de 5 años y prepúberes, con antecedente de RCIU y sin él, y hallamos diferencias significativas en los niveles de las variables estudiadas.

Los primeros trabajos que analizaron la hipótesis de la programación (*programming*)<sup>3</sup> encontraron asociación entre el riesgo cardiovascular y el bajo peso de nacimiento (menos de 2.500 g), pero este indicador es poco específico del crecimiento y desarrollo fetales, por lo que elegimos como variable predictora a la restricción de crecimiento intrauterino, que es más representativa del estado de nutrición fetal.

En los últimos años, varios trabajos refieren la asociación de marcadores tempranos de riesgo de síndrome metabólico y antecedente de RCIU en la infancia. Es el caso de Bavdekar, en niños indios de 8 años, con mayor HOMA en obesos con bajo índice ponderal de nacimiento;<sup>15</sup> Dwyer, que refiere mayor tensión arterial en niños de 8 años con bajo peso de nacimiento<sup>16</sup> y Bazaes, en niños chilenos de muy bajo peso, que encuentra asociación con insulinoresistencia a los 5-7 años de edad.<sup>17</sup>

En cuanto a los marcadores bioquímicos de riesgo de síndrome metabólico, tanto la insulina basal como el índice de sensibilidad insulínica QUICKI mostraron diferencias significativas entre la población de RCIU y la de sus controles, lo cual pone en evidencia una disminución precoz de la sensibilidad insulínica en esta población, relacionada con el peso de nacimiento y con parámetros de centralización grasa, como el perímetro de cintura. Nuestros hallazgos en niños con RCIU coinciden con los estudios de Bavdekar y de Bazaes, mientras que otros grupos encuentran que el aumento de la insulinoresistencia o la disminución de la sensibilidad estaría asociada con el peso actual, pero no con el de nacimiento.<sup>18,19</sup> El índice QUICKI mostró mayor sensibilidad insulínica a mayor edad gestacional y en sexo masculino. En concordancia, un estudio que analiza una población de niños con RCIU y sin él, encuentra que la prematuridad tiene un efecto aislado en la reducción de la sensibilidad insulínica y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, independientemente del peso de nacimiento.<sup>20</sup>

En cuanto a las diferencias por sexo, algunos estudios refieren mayor insulinoresistencia en niñas y proponen mecanismos genéticos.<sup>21</sup>

Los niveles de cortisol fueron mayores en la población de niños con RCIU, hecho que se relacionó directamente con el antecedente de RCIU e indirectamente con el IMC actual. Estudios en adultos con antecedente de bajo peso de nacimiento encuentran niveles aumentados de cortisol basal<sup>22</sup> y luego de un estímulo con ACTH,<sup>23</sup> que correlacionan positivamente con tensión arterial, insulinoresistencia o aumento de los triglicéridos.

Los niveles aumentados de cortisol basal hallados en los pacientes con RCIU podrían estar relacionados con la hipótesis propuesta por estudios experimentales en animales que sugiere, como mecanismo común del *programming* fetal, un aumento en los niveles circulantes de cortisol en la vida fetal temprana, el cual, a través de la disminución de receptores en el hipocampo disminuiría la sensibilidad del servomecanismo negativo, con aumento de su respuesta en etapas posteriores, e incremento en las respuestas de ansiedad y temor, lo cual elevaría la sensibilidad periférica a los corticoides en hígado, riñón y tejido graso, y produciría de este modo las alteraciones a largo plazo presentes en el síndrome metabólico.<sup>6</sup> En cuanto a su relación inversa con el IMC, existen estudios que proponen una desregulación de enzimas hepáticas, como la 11 $\beta$ HSD 1 y la 5  $\alpha$  reductasa en pacientes con acumulación grasa central o visceral y resistencia insulínica.<sup>24,25</sup> En nuestro estudio hemos realizado una medición aislada de cortisol plasmático en ayunas, poco precisa para la evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y su regulación. Creemos que este aspecto debe ser evaluado con estímulo de ACTH en población pediátrica, pero hasta el momento no hemos hallado informe alguno.

El aumento de proinsulina en niños obesos con RCIU y no en niños controles obesos, muestra que los primeros presentarían una especial vulnerabilidad para el impacto de la insulinoresistencia sobre la secreción de las células beta. Estudios prospectivos han demostrado que la proinsulina predice el agravamiento de la insulinoresistencia con deterioro en la secreción de la célula beta, siendo un marcador precoz de riesgo cardiovascular programado por factores tempranos, demostrado en modelos animales y humanos. Dos estudios han evaluado los niveles de proinsulina en niños; en concordancia con nuestros resultados, hallaron mayores niveles en niños con menor peso de nacimiento y centralización grasa,<sup>17</sup> y en

aquellos con mayor velocidad de crecimiento en las primeras dos semanas de vida, aun sin relación con el peso de nacimiento.<sup>26</sup>

Del mismo modo que la proinsulina se comportaron la insulina basal y el índice HOMA-IR, con valores significativamente mayores en los RCIU obesos, y el índice QUICKI, con valores significativamente menores en los obesos RCIU. La bibliografía,<sup>17,18</sup> muestra agravamiento de la insulinoresistencia ante el aumento del peso y la adiposidad de los niños con RCIU.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio confirma la hipótesis de que el antecedente de RCIU se asocia, tempranamente con diferencias en los marcadores de riesgo de síndrome metabólico.

La disminución precoz de la sensibilidad insulínica en niños con RCIU, representaría un factor de riesgo para el desarrollo de la constelación de factores de la enfermedad cardiovascular.

## Agradecimientos

A los pacientes y sus familias y a las enfermeras del Servicio de Nutrición del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan": Viviana Villasboa y Dora Gómez.

## Financiación

Financiado con fondos del Ministerio de Salud y Ambiente de la República Argentina. Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria CONAPRIS, Beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativía" (Res Minist. N° 826 y 24-2002/2003). ■

## BIBLIOGRAFÍA

- de Onis N, Blösner N, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nut* 1998;52:55-15.
- Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Scie* 1998;95:115-28.
- Ong K, Ahmed M, Emmet P, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-971.
- Jaquet D, Gaborian A, Czernichow P, et al. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1401-06.
- Phillips D, Barker D, Fall C, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:757-60.
- Sekl JR. Prenatal glucocorticoids and long term programming. *Eur J Endocr* 2004;151:U49-U62.
- Ogweh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Human Reprod Update* 2000;6:169-76.
- Cleasby ME, Nelly PAT, Walter BR, et al. Programming of rat muscle and fat metabolism by utero overexposure to glucocorticoids. *Endocrinology* 2003;144:999-1007.
- Kuczarski RJ, Orden CL, Grummer-Strawn LM. CDC growth charts. United States. *Adv Data* 2000:1-27.
- Goran M, Driscoll P, Johnson R, et al. Cross calibration of body composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nut* 1996;63:299-305.
- Dezenberg CV, Nagy TR, Gower BA, et al. Predicting body composition from anthropometry in pre-adolescent children. *Invest J Obesity* 1999;23:253-59.
- Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60:709-23.
- Haffner S, Miettinen H, Stern M. The homeostasis model in the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 1997;20:1087-92.
- Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, et al. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002;25:2081-7.
- Bavdekar A, Yajnik C, Fall C, et al. Insulin resistance syndrome in 8 year-old Indian children. Small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999;48:2422-29.
- Dwyer T, Blizzard L, Morley R, et al. Within pair association between birth weight and blood pressure at age 8 in twins from a cohort study. *BMJ* 1999;319:1325-29.
- Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, et al. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. *J Clin Endocr Metab* 2004;89:1267-72.
- Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, et al. The relative contributions of birth weight, weight change and current weight to insulin resistance in contemporary 5 year-olds. The early bird study. *Diabetes* 2002;51:3468-72.
- Veening MA, van Weissenbruch MM, Heine RJ, et al.  $\beta$ -cell capacity and insulin sensitivity in prepubertal children born small for gestational age. Influence of body size during childhood. *Diabetes* 2003;52:1756-60.
- Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179-2186.
- Murphy MJ, Metcalf BS, Voss L, et al. Girls at five are intrinsically more insulin resistant than boys: the programming hypotheses revisited-The early bird study (Early bird 6). *Pediatrics* 2004;113:82-86.
- Phillip DIW, Barker DJP, Fall CHD, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:757-60.
- Levitt NS, Lambert EV, Woods D, et al. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, Nonobese, young South African adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4611-18.
- Rask E, Olsson T, Söderberg S, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin End Met* 2001;86:1418-21.
- Stewart P M, Boulton A, Kumar S, et al. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1022-27.
- Singhal A, Fewtrell M, Coles TJ, et al. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089-97.