

ORIGINAL

Influencia de la antropometría neonatal sobre las comorbilidades del paciente obeso[☆]

Rocío González-Leal^a, Julián Martínez-Villanueva^a,
Jesús Argente^{a,b,c,d} y Gabriel Ángel Martos-Moreno^{a,b,c,*}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Centro de Investigación Biomédica Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d IMDEA Food Institute, Madrid, España

Recibido el 5 de abril de 2018; aceptado el 22 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 2 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Pequeño para edad gestacional;
Obesidad;
Comorbilidades;
Talla adulta

Resumen

Introducción: Los recién nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) presentan mayor riesgo de sufrir diversas enfermedades, tales como talla baja, obesidad infantil y sus comorbilidades metabólicas.

Pacientes y métodos: Estudio de 883 pacientes obesos (47% niñas/53% niños; edad: $10,33 \pm 3,32$ años, IMC: $+3,93 \pm 1,42$ SDS) con seguimiento prospectivo (5 años) del crecimiento para registro de talla adulta ($n = 104$). Se compararon al diagnóstico según hubiesen presentado antropometría neonatal adecuada (AEG; $n = 810$) o PEG ($n = 73$), las siguientes variables: edad en primera consulta, talla estandarizada (Z-score) respecto a talla diana, edad ósea, predicción de talla adulta, IMC estandarizado (Z-score), glucemia, insulinemia, HOMA, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, 25-OH-vitamina D, área bajo la curva (AUC) de glucemia/insulinemia en el TTOG, cocientes LDL/HDL y CT/HDL y niveles de IGF-I e IGFBP-3.

Resultados: Los pacientes nacidos PEG presentaban (a igualdad de edad, IMC-SDS, distribución étnica y puberal) una afectación más intensa del metabolismo lipídico (triglicéridos e índice triglicéridos/HDL superiores, ambos $p < 0,05$) e hidrocarbonado (mayores niveles de glucemia, AUC de glucosa e insulina, HOMA, HbA1c y menor WBISI, todos $p < 0,05$), así como menores niveles circulantes de vitamina D ($p < 0,05$). Asimismo, presentaban un peor pronóstico de talla adulta con respecto a su talla diana ($p < 0,01$), pese a mostrar un grado similar de aceleración de la maduración esquelética y niveles comparables de IGF-I e IGFBP-3 que los AEG.

[☆] Presentación previa: XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Valencia, 2015.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gabrielangel.martos@salud.madrid.org, gabrielangelmartos@yahoo.es (G.Á. Martos-Moreno).

Conclusiones: El antecedente de antropometría neonatal PEG se asocia a una mayor frecuencia e intensidad de alteraciones metabólicas y a un peor pronóstico de talla adulta en los niños y adolescentes obesos.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Small for gestational age;
Obesity;
Comorbidities;
Adult height

Influence of neonatal anthropometry on the comorbidities of the obese patient

Abstract

Introduction: Small for gestational age (SGA) newborns show an increased risk of several diseases such as short stature, childhood obesity, and metabolic comorbidities.

Patients and methods: The study included 883 obese patients (47% females/53% males; mean age: 10.33 ± 3.32 years, BMI: $+3.93 \pm 1.42$ SD), with prospective follow-up (5 years) of growth, recording adult height when achieved ($n=104$). Comparisons at diagnosis, according to their neonatal anthropometry; adequate for gestational age (AGA; $n=810$) vs. SGA ($n=73$), were performed for the following features: age at their first visit, standardised height for target height (Z-score), bone age, adult height prediction, BMI (Z-score), glycaemia, insulinaemia, HOMA, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, 25-OH-vitamin D, area under the curve (AUC) for glucose and insulin in the OGTT, LDL/HDL and triglyceride/HDL ratio, insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein 3 (IGFBP-3) serum levels.

Results: Despite similar BMI-SDS, ethnic, and pubertal distribution in both groups, patients with SGA showed more severe changes in lipid profile (triglyceride and triglyceride/HDL ratio, both $P < .05$) and carbohydrate metabolism (higher glycaemia, glucose and insulin AUCs, HOMA, HbA1c and lower whole-body insulin sensitivity index (WBISI), all $P < .05$) and lower 25-OH vitamin D levels ($P < .05$). They also showed a poorer adult height prediction (adjusted for target height) ($P < .01$), despite a similar degree of advance in skeletal maturation and similar IGF-I and IGFBP-3 levels than AGA patients.

Conclusions: The background of SGA neonatal anthropometry is associated with a higher prevalence and severity of metabolic comorbidities and to a poorer adult height prediction in obese children and adolescents.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La obesidad infantil se define en forma de riesgo de morbilidad precoz, causada por el acúmulo excesivo de tejido adiposo¹. Del mismo modo, sobre la obesidad, como sobre otras enfermedades crónicas, ejercen su influencia múltiples factores que condicionan el ambiente intrauterino y de los primeros años de vida extrauterina. Así, la nutrición subóptima o la sobrenutrición intraútero, las prácticas nutricionales en los primeros meses de vida y la evolución ponderal durante la primera infancia pueden tener una función relevante en el desarrollo de obesidad y de enfermedades metabólicas en edades posteriores².

El término pequeño para la edad gestacional (PEG) describe a un recién nacido cuyo peso o longitud se encuentran 2 o más desviaciones estándar (SDS) por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional³. Esta definición, basada exclusivamente en la antropometría neonatal, determina que los recién nacidos PEG constituyan un grupo tremendamente heterogéneo, siendo múltiples las posibles causas etiológicas (fetales, maternas, placentarias, etc.)⁴. Si bien el término PEG engloba tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar 3 grupos

dentro de los nacidos PEG: de peso reducido (índice ponderal bajo), de longitud reducida o de peso y longitud disminuidos⁵. Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de comorbilidades.

Se estima que entre el 2,3 y el 10% de todos los neonatos nacen PEG^{6,7}. De ellos, la mayoría va a experimentar un crecimiento recuperador espontáneo antes de los 2 años de edad y un mínimo grupo entre los 2 y los 4 años; sin embargo, aproximadamente, el 15% no experimentan dicha recuperación, constituyendo esta una indicación aceptada para el tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana.

En los recién nacidos PEG que muestran crecimiento recuperador espontáneo, la ganancia ponderal rápida en los primeros años de vida que determina dicho crecimiento recuperador, tras un periodo intrauterino con un ambiente restrictivo para el desarrollo pondero-estatural, determina que estos niños incrementen su contenido graso corporal por encima del de los niños con antropometría adecuada al nacimiento⁸. Este «rebote adiposo», más precoz que el observado habitualmente en la infancia⁹, determina en estos pacientes un mayor riesgo para el desarrollo en edades posteriores de la vida de obesidad y comorbilidades metabólicas asociadas (que implican tanto el metabolismo

hidrocarbonado como el metabolismo lipídico). Estos hallazgos son, en cierto modo, superponibles a los publicados en neonatos prematuros, que demuestran que el aumento de peso rápido en la infancia, incluso dentro de las primeras semanas de vida, puede conducir a la hipertensión, la obesidad y enfermedades relacionadas antes de la tercera década de la vida¹⁰⁻¹³.

Las alteraciones nutricionales durante la época intrauterina y posnatal precoz pueden condicionar, no solo la composición corporal¹⁴, sino también el crecimiento longitudinal a corto y largo plazo^{15,16}, bien por la propia restricción de crecimiento durante la vida intrauterina, bien por experimentar una etapa de crecimiento recuperador (*catch up*) posnatal, o por la conjunción de ambos factores. En general, la obesidad infantil suele acompañarse de un crecimiento prepupal más intenso, acompañado de un grado variable de aceleración de la maduración esquelética¹⁷. Sin embargo, en los pacientes con antecedentes antropométricos neonatales de PEG es esperable que este patrón de crecimiento se vea influido y condicionado por el potencial efecto deletéreo que, sobre el crecimiento longitudinal, puede ejercer la restricción de crecimiento prenatal.

Hasta la fecha, son múltiples los estudios que han evaluado el patrón de crecimiento posnatal y el riesgo de desarrollo de obesidad y comorbilidades asociadas en edades posteriores de la vida en neonatos PEG. Sin embargo, ha sido mucho menos explorada la observación inversa; esto es, la importancia del antecedente antropométrico neonatal PEG en la asistencia clínica a un niño o adolescente obeso, tanto en lo referente a las comorbilidades metabólicas como en lo referente a su crecimiento longitudinal.

El objetivo de este trabajo fue investigar, en una amplia cohorte de niños y adolescentes obesos, la eventual influencia ejercida por el antecedente de restricción del crecimiento prenatal (reflejado por una antropometría neonatal PEG) sobre sus características antropométricas (talla y gravedad de su obesidad) y metabólicas en comparación con los pacientes con antropometría neonatal adecuada a su edad gestacional (AEG).

Pacientes y métodos

Se estudiaron 883 pacientes (415 [47%] niñas y 468 [53%] niños) con obesidad (IMC > +2 SDS para su edad y sexo, de acuerdo con las referencias poblacionales de Hernández et al.¹⁸) en un hospital terciario, en los que se habían excluido previamente causas sindrómicas o secundarias de obesidad, así como la existencia de enfermedad subyacente.

Ochocientos diez (810) presentaban antecedente de antropometría neonatal AEG (AEG, peso y longitud entre -2 y +2 SDS) y 73 antecedente de antropometría neonatal PEG (PEG, peso o longitud neonatal < -2 SDS de acuerdo con las referencias poblacionales de Carrascosa et al.¹⁹), constituyendo estos los grupos de comparación. Dentro de los pacientes PEG, no se incluyó a ningún paciente sin crecimiento recuperador espontáneo ni con tratamiento con rhGH y, como en el conjunto de la cohorte, se excluyó a todos los pacientes con causas sindrómicas o secundarias de obesidad, descartándose, asimismo, la existencia de enfermedad subyacente. No se excluyó, por el contrario, a los pacientes nacidos pretérmino (edad gestacional < 37

semanas), que constituían un 8,2% del grupo PEG y un 7,9% del grupo AEG, respectivamente. Las características de los grupos PEG y AEG se detallan en la [tabla 1](#).

En todos ellos se registró la edad cronológica al inicio de la obesidad y en su primera consulta, peso, talla e IMC (que se estandarizaron para edad y sexo)¹⁸, perímetro de cintura y estadio puberal²⁰. Se estimó la edad ósea por medio de una radiografía de mano y muñeca izquierdas (método de Greulich y Pyle [G&P]), estableciéndose la predicción de talla adulta (método de Bailey y Pinneau) y comparándose con la talla genéticamente determinada (talla medio-parental modificada [+6,5 cm en niños y -6,5 cm en niñas]). Se realizó un seguimiento prospectivo (5 años) del crecimiento longitudinal registrándose la talla adulta en aquellos pacientes que la alcanzaron (n = 104).

Tras 12 h de ayuno, se realizó una extracción sanguínea para determinación de: glucemia, insulinemia (inmunoanálisis de quimioluminiscencia Liaison® DiaSorin, Saluggia, Italia), hemoglobina glicosilada (HbA1c) (cromatografía líquida de alta resolución por intercambio iónico D10TM, BIO-RAD, Hercules, California, EE. UU.), colesterol total, fracciones de colesterol (VLDL, LDL, HDL) y triglicéridos (método colorimétrico enzimático Beckman® AU680, Brea, California, EE. UU.), ácido úrico, 25-OH-vitamina D (inmunoanálisis de quimioluminiscencia Lumipulse G®, Fujirebio Diagnostics AB, Göteborg, Suecia), IGF-I e IGFBP-3 (inmunoanálisis de quimioluminiscencia Liaison® DiaSorin), calculándose el índice HOMA como glucemia en ayunas ([mg/dl] × insulinemia en ayunas [μU/ml]/405).

En 569 pacientes se realizó una prueba de tolerancia oral a la glucosa, entre ellos 45 fueron nacidos PEG y 524 AEG (1,75 g de glucosa/kg, máximo 75 g), determinándose glucemia e insulinemia tras 30, 60 y 120 min de la ingesta de glucosa. En ellos se calculó el área bajo la curva (AUC) de glucosa e insulina (AUC; 0,25 × basal + 0,5 × valor 30' + 0,75 × valor 60 min + 0,5 × valor 120 min) y el Whole Body Insulin Sensitivity Index (WBISI; 10,000/raíz de ([glucemia × insulinemia] × [glucemia media en TTOG × insulinemia media en TTOG])²¹.

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando la versión 15.0 del software SPSS® para entorno Windows (MapInfo Corporation, Troy, NY, EE. UU.). Los niveles de los diferentes parámetros estudiados se expresan como media ± desviación estándar o media ± SDS para aquellos parámetros normalizados respecto a valores poblacionales. En todos los casos se estableció un valor p < 0,05 como nivel de significación estadística. En el caso de variables paramétricas, las comparaciones entre las medias de 2 grupos se realizaron mediante la prueba de t de Student para muestras independientes, previa comprobación de la distribución normal de los valores de la variable mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en los que la condición de normalidad no fue satisfecha, se aplicó el test de la U de Mann-Whitney para establecer la comparación entre ambos grupos. Las comparaciones entre muestras relacionadas no paramétricas se realizaron mediante el test de rangos de Wilcoxon.

El estudio y el protocolo de reclutamiento de pacientes fue aprobado por el Comité Ético del hospital y forma parte de un proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III, de acuerdo con los Ethical Principles for Medical Research

Tabla 1 Características antropométricas y metabólicas de la cohorte estudiada

	Pacientes (n = 883)	PEG (n = 73)	AEG (n = 810)	Comparación PEG vs. AEG
Edad (años)	10,33 ± 3,32	11,03 ± 2,38	10,27 ± 3,38	NS
Sexo (%)				NS
Femenino	47	39	47	
Masculino	53	60	52	
Pubertad (%)				NS
Prepuberales	54	56	54	
Puberales	45	43	45	
Etnia (%)				NS
Caucásica	79	72	79,6%	
Hispana	16,9	21	16,4%	
Otras	4,1	5	4%	
IMC ± SDS	3,93 ± 1,42	3,87 ± 1,20	3,94 ± 1,44	NS
Cintura > p90 (%)	93,1	95,3	92,8	NS
Glucosa basal (mg/dl)	92,67 ± 7,17	95,18 ± 7,38	92,44 ± 7,11	p < 0,05
Insulina basal (μU/ml)	14,11 ± 9,75	16,50 ± 10,49	13,90 ± 9,66	NS
HOMA	3,27 ± 2,40	3,98 ± 2,77	3,21 ± 2,35	P < 0,05
AUC glucosa (mg/dl)	273,46 ± 35,51	287,56 ± 36,36	272,22 ± 35,20	P < 0,05
AUC insulina (μU/ml)	180,30 ± 115,99	223,68 ± 128,03	178,39 ± 117,56	P < 0,05
WBISI	1,13 ± 0,60	0,95 ± 0,56	1,14 ± 0,61	P < 0,05
HbA1c (%)	5,47 ± 0,34	5,55 ± 0,36	5,46 ± 0,34	P < 0,05
Ácido úrico	4,87 ± 1,09	5,08 ± 1,17	4,86 ± 1,08	NS
Colesterol total (mg/dl)	158,80 ± 25,63	160,82 ± 30,20	158,61 ± 29,55	NS
LDL colesterol (mg/dl)	97,17 ± 25,66	98,80 ± 24,58	97,02 ± 25,76	NS
HDL colesterol (mg/dl)	45,36 ± 10,64	43,13 ± 8,95	45,56 ± 10,76	NS
VLDL colesterol (mg/dl)	16,21 ± 10,70	17,65 ± 9,91	16,08 ± 10,77	NS
Triglicéridos (mg/dl)	80,53 ± 50,44	89,15 ± 48,73	79,74 ± 50,55	p < 0,05
Índice TG-HDL	1,95 ± 1,52	2,16 ± 1,35	1,93 ± 1,54	p < 0,05
25 OH vitamina D (ng/ml)	22,23 ± 9,41	16,65 ± 9,19	22,82 ± 9,27	p < 0,05
IGF-1 (ng/ml)	294,70 ± 158,78	325,71 ± 180,78	291,65 ± 156,28	NS
IGFBP3 (μg/ml)	4,79 ± 1,06	5,04 ± 1,00	4,77 ± 1,06	NS

AEG: pacientes con antropometría neonatal adecuada a la edad gestacional; AUC: Área bajo la curva; CT: colesterol total; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: colesterol HDL; IMC: índice de masa corporal; índice HOMA: de resistencia a insulina; LDL: colesterol LDL; PEG: pacientes con antropometría neonatal pequeña para la edad gestacional; TG: triglicéridos; VLDL: colesterol VLDL; WBISI: Whole Body Insulin Sensitivity Index.

Involving Human Subjects, adoptados en la Declaración de Helsinki por la World Medical Association. Se obtuvo consentimiento informado de todos los progenitores o tutores legales de los pacientes participantes en el mismo, así como asentimiento en los pacientes mayores de 12 años.

Resultados

La distribución respecto a sexo, pubertad y etnia en los grupos PEG y AEG no mostraba diferencias significativas, presentando los pacientes de ambos grupos un IMC-SDS medio similar (tabla 1).

Comorbilidades metabólicas

Los pacientes obesos nacidos PEG presentan niveles significativamente superiores de glucemia, HbA1c e índice HOMA, así como mayores AUC de glucosa e insulina y menor índice WBISI en el TTOG que los nacidos AEG (fig. 1). Asimismo los

pacientes con antecedentes antropométricos de PEG mostraban niveles circulantes más elevados de triglicéridos e índice triglicéridos/colesterol HDL (fig. 1) y menores de vitamina D que los pacientes nacidos AEG (tabla 1).

De acuerdo con los criterios de definición de síndrome metabólico (SM) postulados por la International Diabetes Federation²², de entre el subgrupo de pacientes mayores de 10 años de edad con el perímetro abdominal superior al percentil 90 para su edad, sexo y etnia, 94 pacientes cumplían criterios de SM (10,6%), 12 entre los PEG (16,4%) y 82 entre los AEG (10,1%), si bien esta diferencia de prevalencia entre grupos no alcanzaba significación estadística.

Crecimiento longitudinal y maduración esquelética

La talla media estandarizada de los pacientes del grupo AEG era superior a la del grupo PEG (p < 0,001), pero también lo era su talla diana estandarizada (p < 0,05) (tabla 2). Por este motivo, se compararon entre grupos los parámetros

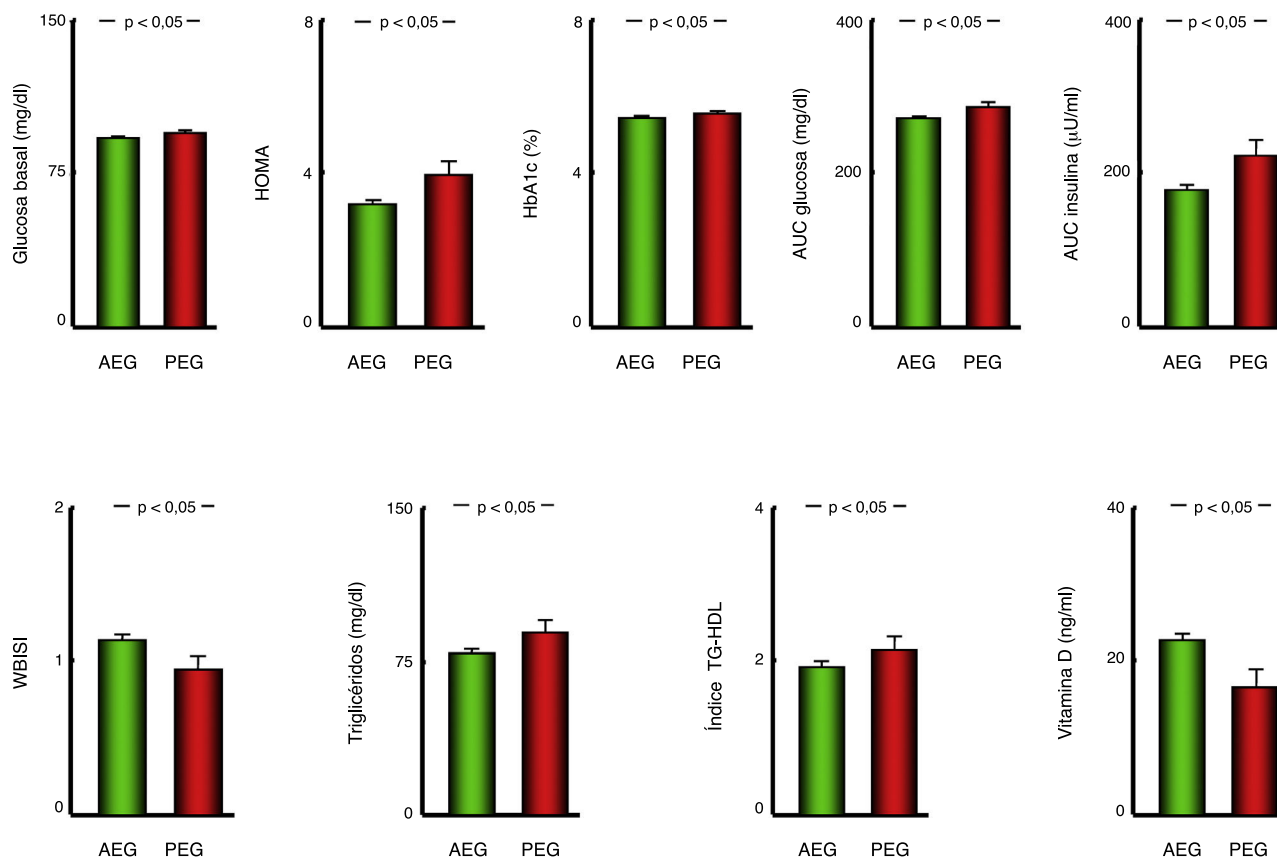


Figura 1 Representación gráfica (diagrama de barras) de los parámetros de metabolismo de los hidratos de carbono, perfil lipídico y vitamina D en pacientes con antecedente de AEG o PEG. Datos representados como media \pm error estándar de la media. AEG: pacientes con antropometría neonatal adecuada a la edad gestacional; AUC: área bajo la curva; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: colesterol HDL; índice HOMA: grado de resistencia a insulina; PEG: pacientes con antropometría neonatal pequeña para la edad gestacional; TG: triglicéridos; VLDL: colesterol VLDL; WBISI: Whole Body Insulin Sensitivity Index.

Tabla 2 Características de crecimiento de la cohorte estudiada

	Cohorte completa (n = 883)	PEG (n = 73)	AEG (n = 810)	Comparación PEG vs. AEG
Talla diana (Z-score) (SDS)	-0,40 \pm 1,00	-0,69 \pm 1,26	-0,37 \pm 0,97	p < 0,05
Talla (Z-score)	0,91 \pm 1,27	0,29 \pm 1,25	0,97 \pm 1,26	p < 0,05
Talla SDS \pm diana (Z-score)	1,31 \pm 1,27	1,00 \pm 1,41	1,34 \pm 1,26	p < 0,05
Edad ósea-cronológica (años)	0,84 \pm 1,10	0,89 \pm 1,17	0,84 \pm 1,09	NS
B&P (Z-score) \pm diana (Z-score)	0,32 \pm 1,34	-0,40 \pm 1,40	0,40 \pm 1,31	p < 0,001

Valores estandarizados de acuerdo con las referencias poblacionales de Hernández et al., 1988.

AEG: pacientes con antropometría neonatal adecuada a la edad gestacional; B&P: pronóstico de talla estimado mediante el método de Bayley-Pinneau; PEG: pacientes con antropometría neonatal pequeña para la edad gestacional; SDS: Z-score.

de crecimiento longitudinal considerados en relación con la talla diana de los pacientes.

Así se comprobó que todos los pacientes presentaban una talla estandarizada significativamente superior a su talla diana tanto en conjunto ($+1,31 \pm 1,27$ SDS), como en cada grupo por separado (PEG: $+1,00 \pm 1,41$ SDS y AEG: $+1,34 \pm 1,26$ SDS; todos p < 0,001), si bien esta diferencia respecto a la talla diana fue significativamente superior en los AEG respecto a los PEG (p < 0,05) (tabla 2) (fig. 2).

Asimismo, existía una aceleración significativa de la edad ósea respecto a la edad cronológica tanto en el conjunto

de la cohorte ($+0,84 \pm 1,10$ años), como en los grupos PEG ($+0,89 \pm 1,17$ años) y AEG ($+0,84 \pm 1,09$; todos p < 0,001), aunque en este caso no existía diferencia en el grado de aceleración de la maduración esquelética entre PEG y AEG. Por este motivo, la predicción de talla adulta (B&P) superaba a la talla diana en los AEG (p < 0,001) pero no en los PEG (tabla 2) (fig. 2).

Tras 5 años de seguimiento, se pudo recoger la talla adulta de 104 pacientes (velocidad de crecimiento < 1 cm/año en el año previo), de los cuales 5 pertenecían al grupo PEG y 99 al grupo AEG. En consonancia con las

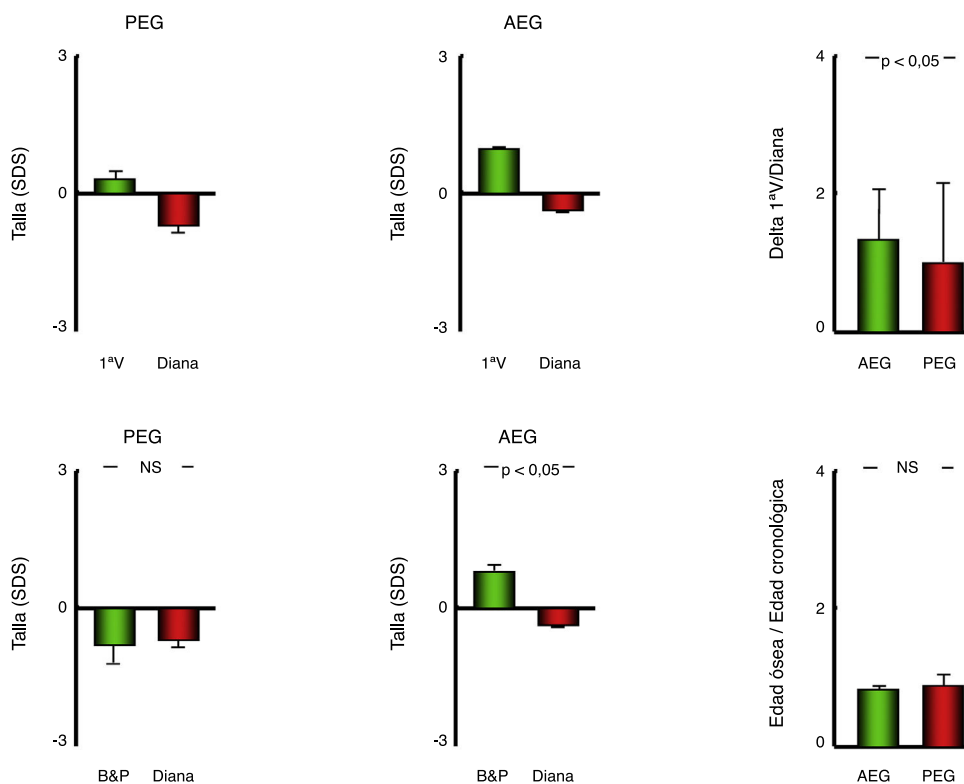


Figura 2 Representación gráfica (diagrama de barras) de los parámetros de crecimiento y maduración esquelética en pacientes con antecedente personal de AEG o PEG. Datos representados como media \pm error estándar de la media. AEG: pacientes con antropometría neonatal adecuada a la edad gestacional; B&P: pronóstico de talla estimado mediante el método de Bayley y Pinneau; PEG: pacientes con antropometría neonatal pequeña para la edad gestacional; SDS: desviación típica; 1.^a V: talla en la primera visita.

diferencias entre grupos observadas en la predicción de talla adulta, la diferencia media entre la talla adulta alcanzada y la diana fue de $+1,01 \text{ cm} \pm 5,31$ ($+0,17 \pm 0,91$ SDS) en el grupo AEG y de $-4,93 \text{ cm} \pm 9,74$ ($-0,81 \pm 1,62$ SDS) en el grupo PEG.

Discusión

En este estudio realizado sobre una amplia cohorte de pacientes obesos, hemos constatado la existencia de una asociación entre el antecedente de antropometría neonatal PEG y una mayor intensidad de las comorbilidades metabólicas (resistencia insulínica y niveles de triglicéridos) junto con un peor pronóstico de talla adulta respecto a su talla diana, ante una obesidad de similar gravedad que la de los pacientes nacidos AEG.

El bajo peso al nacimiento es una de las principales causas de morbilidad en el periodo neonatal y, junto al crecimiento recuperador extrauterino, está asociado a un mayor riesgo de enfermedades en edades posteriores de la vida. Entre ellas destacan las alteraciones de la composición corporal, conociéndose que un mayor incremento de peso en los primeros años de vida se asocia a un mayor riesgo de adiposidad central^{23,24}. Particularmente, en los niños nacidos PEG se ha comunicado cómo muestran más grasa hepática y visceral a los 6 años de edad, comparados con niños de la misma edad y similar IMC con peso AEG²⁵, postulándose que la

recuperación extrauterina del crecimiento intrauterino restringido determina un aumento de la adiposidad durante la rehabilitación nutricional, que puede en sí mismo favorecer la resistencia a la insulina, debido a un predominio en la acumulación de masa grasa frente a la masa muscular^{4,26}. Probablemente, esta mayor adiposidad y su potencial predominio visceral pueden desempeñar una función relevante en las diferencias metabólicas observadas entre nuestras cohortes, a igualdad de IMC-SDS.

Estos hallazgos de una mayor resistencia a la acción de la insulina y mayores niveles de triglicéridos en los pacientes con el antecedente PEG concuerdan con la observación previa de una correlación inversa entre el peso al nacer y la prevalencia de resistencia a insulina y SM en niños y adultos jóvenes²⁷, también indicado por la mayor prevalencia de SM observada en el grupo PEG vs. el grupo AEG. Más aún, el incremento de la resistencia a la acción de la insulina en relación con la rápida recuperación ponderal extrauterina es un hallazgo precoz ya demostrado en los 2 primeros años de vida y apoyado por la observación de que esta resistencia a insulina se observa exclusivamente en los RN-PEG que experimentan crecimiento recuperador espontáneo y no en los AEG ni en los PEG sin crecimiento recuperador²⁸.

También es destacable el hallazgo de que los niveles de 25-OH-vitamina D eran menores en los pacientes con antecedente de PEG, que concuerdan con la postulación de esta condición como factor de riesgo para el déficit de vitamina D^{29,30}. Más aún, debido al carácter liposoluble de esta

vitamina, el mayor contenido de grasa corporal postulado en los pacientes nacidos PEG (a igualdad de IMC-SDS con los AEG) podría subyacer a las diferencias observadas entre nuestros grupos de pacientes³¹. Aun así, debido al gran número de factores que influyen en los niveles circulantes de vitamina D, particularmente en el caso de la obesidad, es preciso reconocer la dificultad inherente al análisis de estas diferencias, máxime ante limitaciones generales, como la ausencia de homogeneidad en la época del año en la que se extrajo la muestra de los pacientes (no consignada en nuestro estudio, lo que constituye una limitación del mismo), particularmente en una cohorte tan extensa como la presentada con un largo periodo de reclutamiento.

Un aspecto novedoso de este estudio es la evaluación del efecto sobre el crecimiento de la conjunción de 2 condiciones (antropometría PEG y obesidad infantil) con efectos antagónicos sobre el mismo. Así, los recién nacidos con antropometría PEG suelen tener una talla más baja durante la infancia/adolescencia, alcanzando una talla adulta más baja³², mientras que los niños obesos, en general, suelen experimentar un crecimiento prepuberal más intenso, acompañado de un grado variable de aceleración de la maduración esquelética que determina una talla adulta similar o discretamente superior a la talla diana¹⁷. El conjunto de los pacientes obesos de nuestra cohorte parece ajustarse a este último patrón de crecimiento (todos, PEG y AEG con talla estandarizada superior a la diana y maduración esquelética acelerada), si bien el antecedente de antropometría neonatal PEG determina que este grado de «sobrecrecimiento respecto a la talla diana» sea menor que en los pacientes AEG, lo cual, con edad ósea acelerada en igual medida, hace que la predicción de talla adulta de los PEG (respecto a su diana) sea menor que la de los AEG, evidenciándolo los datos observados en los pacientes que alcanzaron su talla adulta.

Este hecho está muy probablemente influido por la necesidad de recuperación de la alteración del crecimiento prenatal que hace que los recién nacidos PEG tengan tantas menos posibilidades de alcanzar una talla adecuada a su contexto familiar cuanto menor es su longitud neonatal. Junto a ello, los pacientes PEG presentan modificaciones del eje suprarrenal y gonadal durante el periodo prenatal que pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia³³ y de la pubertad^{34,35}, determinando una pubertad más rápidamente progresiva, con rápida maduración esquelética, que puede condicionar una talla adulta por debajo de la talla diana³⁶.

En conclusión, nuestros resultados sobre una amplia cohorte de pacientes pediátricos obesos indican que existe una asociación entre el antecedente antropométrico de PEG, un peor pronóstico de talla y una afectación más grave del metabolismo lipídico e hidrocarbonado en comparación con los pacientes obesos que habían nacido con una antropometría AEG.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martos-Moreno GÁ, Argente J. Paediatric obesities: From childhood to adolescence. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75, 63.e1-63.e23.
2. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics*. 2006;118:1943-9.
3. Gormaz M. Pequeño para la edad gestacional en el periodo neonatal. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3:90-2.
4. Lee PA, Chernausk SD, Hokken ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: Management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;111:1253-61.
5. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch up growth. *Acta Paediatr*. 1994;399:64-70.
6. Alkalay AL, Graham JM Jr, Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: Review and practice guidelines. *J Perinatol*. 1998;18:142-51.
7. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczumski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:1225-31.
8. Lévy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: Which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res*. 2006;65:123-30.
9. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
10. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: A cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation*. 2005;111:1897-903.
11. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: Is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004;363:1642-5.
12. Skuse D. The psychological consequences of being small. *J Child Psychol Psychiatry*. 1987;28:641-50.
13. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: The "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F71-3.
14. Kramer MS, Zhang X, Dahhou M, Yang S, Martin RM, Oken E, et al. Does fetal growth restriction cause later obesity? Pitfalls in analyzing causal mediators as confounders. *Am J Epidemiol*. 2017;185:585-90.
15. Carrascosa A, Ballabriga A. Crecimiento intrauterino. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1-3.
16. Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev*. 2006;82:567-74.
17. Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, Czerwinski SA, Towne B, Demerath EW. Patterns of lineal growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:535-41.
18. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. En: *Fundación Faustino Orbeagozo*. Madrid: Editorial Garsi; 1988.
19. Carrascosa Lezcano A, Fernández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I:

- valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr*. 2008;68:544-51.
20. Tanner JM. Growth and adolescence: With a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1962.
 21. Martos-Moreno GA, Mastrangelo A, Barrios V, García A, Chowen JA, Rupérez FJ, et al. Metabolomics allows the discrimination of the pathophysiological relevance of hyperinsulinism in obese prepubertal children. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41:1473-80.
 22. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369:2059-61.
 23. Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutrition Soc*. 2007;66:423-34.
 24. Daniels SR, Greer FR. Committee on nutrition, lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
 25. Sebastiani G, Díaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F, et al. The sequence of prenatal growth restraint and post-natal catch-up growth leads to a thicker intima media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes*. 2016;11:251-7.
 26. Petersen S, Gotfredsen A, Knudsen FU. Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *J Pediatr*. 1988;113:886-9.
 27. Veening MA, van Weissenbrunch 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;87:4657-61.
 28. 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 Endocrinol Metab*. 2003;88:3645-50.
 29. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
 30. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394-415.
 31. Shin YH, Shin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. *Korean J Pediatr*. 2013;56:417-23.
 32. Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child*. 1993;147:337-9.
 33. Hernández MI, Mericq V. Pubertal development in girls born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:201-8.
 34. Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. Improvement in growth after 2 years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3095-101.
 35. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30:243-9.
 36. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res*. 2006;65:112-5.