

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE VASPINA, OMENTINA,
INSULINA Y GLUCOSA EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO
SALUDABLES DE ACUERDO A PESO PARA EDAD
GESTACIONAL”**

Por

DRA. CITLALLI ESTHER HERNANDEZ RODRIGUEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

MONTERREY, N.L.

JULIO, 2018

**“DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE VASPINA, OMENTINA, INSULINA Y
GLUCOSA EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO SALUDABLES DE
ACUERDO A PESO PARA EDAD GESTACIONAL”**

Aprobación de la tesis:



**Dra. med. Consuelo Treviño Garza
Director de la tesis**



**Dra. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. De la O Cavazos Manuel Enrique
Jefe de Servicio o Departamento**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

“Y me ha dicho: Bástate de mi gracia, porque mi poder se perfecciona en la debilidad. Por tanto, de buena gana me gloriaré más bien en mis debilidades, para que repos sobre mí el poder de Cristo.
Por lo cual, por amor a Cristo me gozo en las debilidades, en afrentas, en necesidades, en persecuciones, en angustias; porque cuando soy débil, entonces soy fuerte.”

Génesis 1:26

DIOS:
MI ROCA ETERNA

“Honra a tu padre y a tu madre, para que tus días se alarguen en la tierra que Jehová tu Dios te dá”

Éxodo 20:12

A mis padres:
Blanca Esthela Rodríguez Alcalá
Rafael Benjamín Hernández Benítez

Quienes con sus oraciones, sacrificios y consejos, dieron la pauta para alcanzar esta parte del camino.

A mi esposo Carlos Lugo Saucedo, por siempre animarme a seguir adelante y apoyarme incondicionalmente.

A mi asesora de tesis, Dra. med. Consuelo Treviño Garza, por su paciencia, conocimientos impartidos e impulso académico.

A la Dra. Dra. Cynthia Estrada Zúñiga, por su disponibilidad y ayuda, facilitando la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

2.1	Tejido adiposo como órgano endócrino	3
2.2	Adipocinas y su relación con el metabolismo de la glucosa y lípidos	
2.21	Vaspina	7
2.22	Omentina	10
2.3	Teoría de la Programación fetal	12
2.4	Efectos metabólicos a largo plazo del peso grande al nacer	14
2.5	Efectos metabólicos a largo plazo del peso grande al nacer	16

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

3.1	Hipótesis alternativa	18
3.2	Hipótesis nula	18

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

4.1	Objetivo general	19
4.2	Objetivos particulares	19

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1	Características de la muestra	20
5.2	Protocolo	20
5.3	Análisis de muestras	21
5.4	Análisis estadístico	22

Capítulo VI	
6. RESULTADOS	23
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	25
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	32
Capítulo IX	
9. ANEXOS	
9.1 Recolección de datos	33
9.2 Fotografías de muestras para análisis	36
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	37
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	42

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características Demográficas por Grupos de Estudio	43

2. Características Antropométricas de los recién nacidos por grupos de estudio	43
3. Valores sanguíneos de vaspina, omentina, insulina y glucosa en relación con la antropometría neonatal	43
4. HOMA-IR (Índice de homeostasis de glucosa) por grupos de estudio	44

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Concentraciones de vaspina en suero en recién nacidos de género masculino (n=44) y femenino (n=32)	45

2. Niveles de omentina sanguínea en relación con la antropometría neonatal	45
3. Correlación negativa entre omentina y peso en la población estudiada	46
4. Correlación negativa entre omentina y talla en la población estudiada	46
5. Correlación negativa entre omentina y perímetro cefálico en la población estudiada	47
6. Correlación positiva entre omentina y glucosa en la población estudiada	47

LISTA DE ABREVIATURAS

TA: Tejido adiposo

PBEG: Peso bajo para la edad gestacional

PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional

PGEG: Peso grande para la edad gestacional

ELISA: Enzimoimmunoanálisis

ECLIA: Electroquimioluminiscencia

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos-1

PAI: Proteína de activador del plasminógeno

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

OLETF: Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

IMC: Índice de masa corporal

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP

eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial

IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

IGF-II: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II

IGFBP: Proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina

IGF2R: Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

IADPSG: Grupos de estudio de la Asociación Internacional de Diabetes en el Embarazo

HOMA-IR: Índice de homeostasis de glucosa

HDL: Lipoproteína de alta densidad

CAPÍTULO I

RESUMEN

El tejido adiposo (TA) ha sido motivo de estudio en los últimos años debido a la creciente prevalencia de obesidad, descubriendo un papel endocrinológico del mismo al secretar sustancias biológicamente activas llamadas adipocinas, las

cuales juegan un papel fundamental en la tolerancia a la glucosa y la sensibilización a la insulina influyendo así en la ganancia de tejido graso y aparición de enfermedades metabólicas. El objetivo de este estudio es determinar las diferencias en los niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina en recién nacidos de término saludables de acuerdo a peso para edad gestacional (peso bajo para la edad gestacional (PBEG) vs peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) vs peso grande para la edad gestacional (PGEG)).

Pacientes y métodos:

Se reclutaron 76 muestras de sangre de cordón umbilical (30 sujetos en el grupo PBEG, 12 en el grupo PAEG y 34 en el grupo PGEG).

Las concentraciones séricas de vaspina y omentina se determinaron utilizando equipos comerciales por enzimoimmunoanálisis (ELISA) y microELISA respectivamente. La determinación de las concentraciones de insulina se realizó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA); y la determinación de las concentraciones de glucosa se determinó mediante el método de Espectrofotometría glucosa-oxidasa. Se usó SPSS Statistics para Mac v.22.0 (IBM, Chicago, IL) para el análisis estadístico.

Resultados:

Los niveles de omentina en sangre del cordón umbilical mostraron diferencia significativa por grupos de acuerdo al peso para edad gestacional ($p = 0.009$). Se demostró una correlación negativa débil de la omentina con el peso, la talla y el perímetro cefálico (coeficiente de determinación de -0.240 , -0.238 y -0.256 respectivamente). A su vez, se demostró una correlación positiva entre omentina y glucosa (coeficiente de determinación: 0.242).

Los niveles séricos de vaspina fueron significativamente más altos en los hombres (0.054 (0.010 - 5.64) ng / ml) que en las mujeres (0.017 (0.010 - 1.14) ng / ml) cuando se analizaron a la población total, ($p = 0.034$). Se demostró una correlación negativa entre las concentraciones de vaspina y glucosa ($r^2 = -0.364$, $p = 0.001$) en la población total, la misma que solo se registró en el grupo PGEG

al realizar el análisis por grupos de estudio ($r = -0.482$, $p = 0.004$). La talla al nacimiento mostró una asociación significativamente estadística, aunque débil, con los niveles de vaspina en el el grupo total de estudio ($r^2 = 0.07$, $p = 0.016$).

Los niveles de glucosa predijeron significativamente los niveles de vaspina ($r^2 = 0.140$, $p = 0.004$).

Conclusión:

No existe diferencia significativa entre los niveles de vaspina, glucosa e insulina en recién nacidos de término saludables de acuerdo a su peso para edad gestacional.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de HOMA-IR en recién nacidos de acuerdo a antropometría.

Existe una asociación significativamente estadística, aunque débil, con los niveles de vaspina y la talla al nacimiento.

Los niveles séricos de vaspina son significativamente más altos en los pacientes masculinos que en los femeninos.

Existe diferencia significativa en los niveles de omentina en recién nacidos de término saludables de acuerdo a su peso para edad gestacional, siendo mas bajos en los pacientes con PGEG.

Existe una correlación negativa débil de la omentina con el peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento.

Existe una correlación positiva débil de omentina con los niveles de glucemia.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 Tejido adiposo como órgano endocrino

El tejido adiposo (TA) ha sido objeto de numerosos estudios que abordan su fisiología, como resultado de la epidemia de obesidad en diversas sociedades

contemporáneas; siendo considerado originalmente como un reservorio pasivo para el almacenamiento de energía, el aislamiento mecánico y térmico, y la participación en la regulación de la termogénesis.

Sus dos actividades metabólicas primarias incluyen la lipogénesis y la lipólisis, pero a lo largo de las últimas dos décadas se ha considerado como un órgano endocrino productor de péptidos bioactivos, actualmente conocidos como "adipocinas" (Figura 1), que incluyen hormonas como la leptina, adiponectina, visfatina, apelina, vaspina, hepcidina, chemerina, omentina, y citocinas inflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), y la proteína de activador del plasminógeno (PAI); las cuales actúan a nivel autocrino / paracrino y endocrino, e intervienen en respuestas metabólicas e inflamatorias, destacando su participación en la regulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, la homeostasis energética, el comportamiento alimentario, la sensibilidad a la insulina, la inflamación, la inmunidad, la adipogénesis, la función vascular, la coagulación, y su contribución con la inflamación crónica asociada al Síndrome Metabólico [1-3].

El TA está innervado por las terminaciones nerviosas simpáticas y la intercomunicación entre los adipocitos y las neuronas hipotalámicas; está mediada por múltiples señales que pueden controlar la secreción de adipocinas. Además, el TA está compuesto no solo de adipocitos maduros diferenciados sino también de otros tipos celulares denominados fracción vascular del estroma, que contienen células endoteliales, células nerviosas, células inmunocompetentes, especialmente monocitos / macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, eosinófilos, pericitos, fibroblastos, miocitos, células madre derivadas de tejido adiposo o células precursoras adiposas indiferenciadas. El equilibrio entre estos diferentes tipos de células está estrechamente relacionado con el mantenimiento de la homeostasis energética [4].

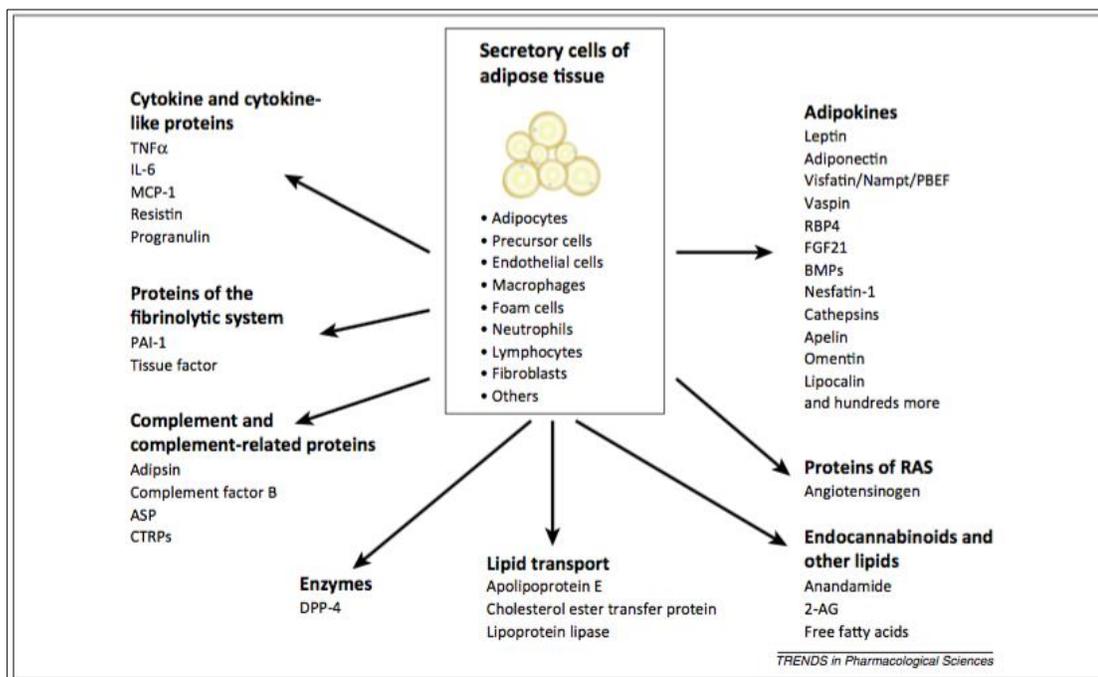


Figura 1. Factores liberados o secretados por el tejido adiposo.

Los adipocitos, las células inmunes, los fibroblastos, las células endoteliales y otros contribuyen a la liberación de metabolitos, lípidos y adipocinas. Ejemplos de moléculas derivadas de tejido adiposo se proporcionan aquí. Abreviaturas: 2-AG, 2-Arachidonoylglycerol; ASP, proteína de simulación acilante; BMP, proteínas morfogenéticas óseas; CTRP, proteínas relacionadas con C1q / TNF; FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos 1; PAI-1, inhibidor-1 del activador del plasminógeno; RAS, sistema de renina angiotensina; RBP4, proteína de unión al retinol 4 [7].

El TA visceral es morfológica y funcionalmente diferente del TA subcutáneo. Ambos exhiben expresión única de adipocinas y perfiles de secreción [5]. El TA visceral produce más citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), PAI-1 y el angiotensinógeno, mientras que el TA subcutáneo secreta más leptina y cantidades mayores de adiponectina, una adipocina antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina. Además, el TA visceral está compuesto de grandes adipocitos resistentes a la insulina y tiene una vasculatura bien desarrollada rica en irrigación sanguínea, fuertemente inervada y más sensible a la lipólisis, con la infiltración de niveles más altos de macrófagos, células T y células asesinas naturales. Las citoquinas proinflamatorias, los metabolitos y los macrófagos del TA visceral se liberan en la vena porta e impactan directamente en el

metabolismo hepático. De hecho, la acumulación de TA visceral se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la obesidad y mortalidad. Por el contrario, el TA subcutáneo se caracteriza por pequeños adipocitos sensibles a la insulina con menor vascularización, inervación e infiltración celular, y sirve como almacenamiento del depósito de grasa, que se drena sistemáticamente. El aumento del TA subcutáneo se asocia con un menor riesgo de desregulación metabólica inducida por la obesidad y mayor sensibilidad a la insulina, y por lo tanto, la acumulación del TA subcutáneo particularmente en los muslos y glúteos se propone como protectora en comparación con las consecuencias perjudiciales de la adiposidad visceral [4].

Al aumentar el peso corporal, el tejido adiposo cambia su tamaño, distribución, composición celular y función. La expansión del tejido adiposo influye significativamente en la biología de los adipocitos y puede conducir a la respuesta fisiológica del tejido adiposo o al deterioro de la función del mismo (Figura 2). En este último caso, los individuos desarrollan hipertrofia de adipocitos (en lugar de hiperplasia), deposición de grasa ectópica, hipoxia y estrés crónico en el tejido adiposo, que posteriormente causa un perfil de secreción de adipocinas adverso. La hipertrofia de los adipocitos se considera un evento clave relacionado con la pérdida de la sensibilidad a la insulina en pacientes tanto delgados como obesos. Los individuos con adipocitos más grandes típicamente tienen factores proinflamatorios elevados, que incluyen leptina, IL-6, interleucina 8 (IL-8) y MCP-1, niveles reducidos de adiponectina, IL-10, así como una mayor lipólisis basal y estimulada por catecolaminas. La hipertrofia inicia alteraciones en el TA, que predispone al tejido adiposo a la infiltración de células inmunitarias y un patrón de adipocinas adverso (proinflamatorio, diabetogénico y aterogénico). Además, la secreción de adipocinas puede estar influenciada por la distribución de grasa o puede contribuir a distintos subtipos de distribución de la misma. La secreción de adipocinas crónicamente alterada puede no solo reflejar la disfunción del tejido adiposo, sino también contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares, inflamatorias y malignas [6].

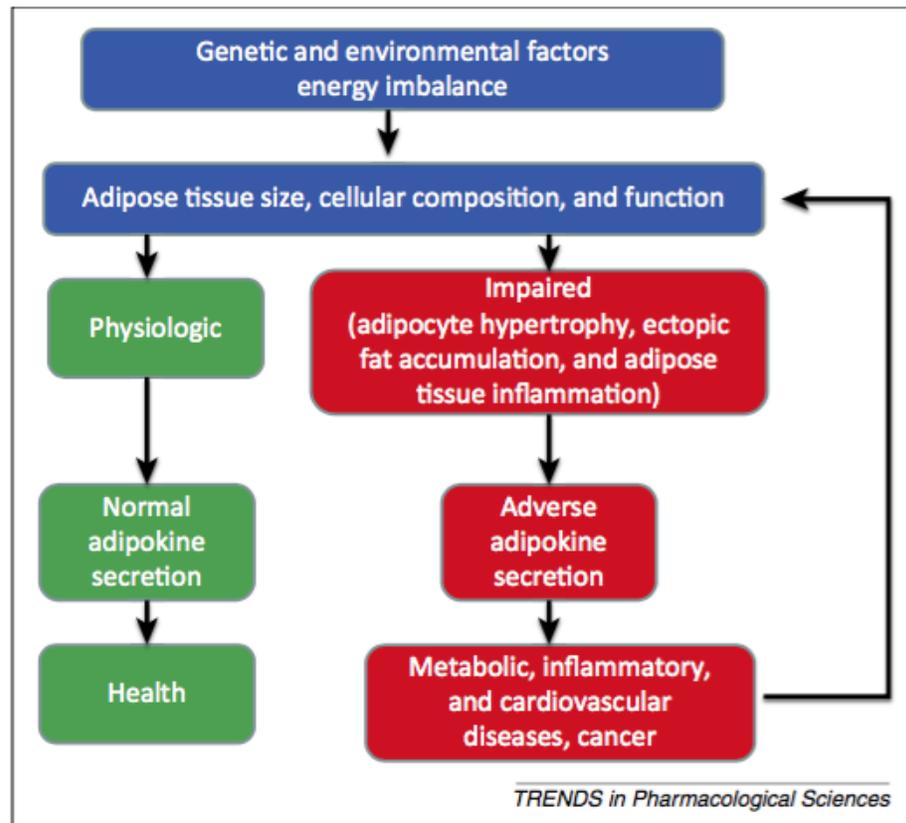


Figura 2. Efectos locales y sistémicos de las adipocinas.

Dentro del tejido adiposo, las adipocinas contribuyen a la regulación de la adipogénesis, la migración de las células inmunes, el metabolismo de los adipocitos, el almacenamiento de triglicéridos y otros. A nivel sistémico, las adipocinas son reguladores importantes del apetito y la saciedad, gasto de energía, inflamación, presión arterial, hemostasia, influencia de la función endotelial, sensibilidad a la insulina y metabolismo energético en tejidos sensibles a la insulina, como hígado, músculo y grasa, así como la secreción de insulina en las células b pancreáticas [7].

2.2 Adipocinas y su relación con el metabolismo de la glucosa y lípidos

2.21 Vaspina

La vaspina, fue identificada inicialmente en la rata Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF), un modelo animal caracterizado por obesidad abdominal, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión [8]. Es una de las adipocinas más recientemente identificadas, y un inhibidor de serina proteasa

(serpina), de 47 kDa y 415 aminoácidos, la cual se encuentra altamente expresada por el tejido adiposo visceral y tiene un efecto sensibilizante a la insulina. Aun es desconocido si circula en su forma libre o unida a proteínas [1, 7, 8].

Las serpinas inhiben las serina proteasas por un mecanismo suicida único. Contienen un ciclo de centro reactivo expuesto que se presenta a la proteasa objetivo como un pseudosustrato. La secuencia de aminoácidos del centro reactivo expuesto determina qué serina proteasa será inhibida por la serpina. La unión de la proteasa al centro reactivo expuesto induce cambios de conformación de la serpina que deforma el centro reactivo de la proteasa y la inactiva [9].

Estudios recientes han dejado en claro que su expresión no está restringida al tejido adiposo y puede detectarse en humanos en piel, estómago e islotes pancreáticos, así como en hipotálamo de roedores [9].

Concentraciones séricas elevadas de vaspina se han asociado con la obesidad, la sensibilidad a la insulina y el nivel de condición física [10, 9].

En mujeres con sobrepeso, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, la metformina disminuye la vasculitis circulante en paralelo a las mejoras de la sensibilidad a la insulina. Los efectos de la metformina sobre la vaspina circulante se han confirmado en pacientes con diabetes y se han ampliado al descubrir que el metabolismo mejorado de la glucosa y la sensibilidad a la insulina son los predictores más fuertes de cambios en las concentraciones séricas de vaspina [11], ya que su expresión aumenta con el desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad [12].

La vaspina circulante se correlaciona significativamente con las concentraciones séricas de leptina, lo que apoya la noción de que la vaspina es un reflejo de la masa de grasa corporal [9].

Aust et al. [13] demostraron que las concentraciones séricas bajas de vaspina se correlacionan con eventos isquémicos experimentados recientemente en pacientes con estenosis carotídea a pesar de la falta de una asociación entre la vasculitis circulante y los parámetros de la gravedad de la aterosclerosis. Por lo tanto, la vaspina podría servir como un nuevo marcador de síntomas no

reconocidos de estenosis de la arteria carótida. Li et al. [14] encontraron que las bajas concentraciones plasmáticas de vaspina, así como la baja expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de vaspina en las células mononucleares de sangre periférica predicen tanto la enfermedad arterial coronaria como la angina de pecho inestable. Un papel potencial de vaspina vinculando la distribución adversa de grasa a la enfermedad cardiovascular es apoyado por perfiles de expresión de ARNm de vaspina a nivel periaórtico, pericoronario y tejido adiposo epicárdico apical que se correlaciona con aterosclerosis aórtica o coronaria sugiriendo que la vaspina producida localmente puede afectar el proceso aterosclerótico [15]. Muy recientemente, se ha demostrado que la vaspina protege las células endoteliales vasculares contra la apoptosis inducida por ácidos grasos libres, lo que sugiere efectos beneficiosos directos de vaspina en la protección contra la aterosclerosis [16]. En pacientes con hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular moderado, se ha demostrado que la administración de atorvastatina aumenta los niveles séricos de vaspina en comparación con la modificación del estilo de vida [17].

Cho, Han y Kang [18] demostraron que el aumento de la masa grasa, pero también una baja capacidad cardiorrespiratoria se asocia con un aumento de las concentraciones séricas de vaspina, elevándose durante las primeras semanas de entrenamiento físico en individuos no entrenados, mientras que el alto nivel de actividad física continua se correlaciona con bajas concentraciones séricas [10]. En un programa de ejercicio físico de 4 semanas, encontraron un aumento de las concentraciones séricas de vaspina, las cuales se asociaron significativamente con una disminución del índice de masa corporal (IMC), pero también con una mejora independiente del IMC en la sensibilidad a la insulina y en el nivel de condición física [18]. Apoyando la hipótesis de que el aumento de las concentraciones séricas de vaspina está directamente relacionado con los efectos sensibilizadores a la insulina de la actividad física. Sin embargo, en 126 personas con síndrome metabólico sometidas a un programa de intervención de modificación del estilo de vida de 10 meses, que incluye asesoramiento dietético, asesoramiento sobre el aumento de la actividad física y recomendaciones para

detener o limitar el tabaquismo y el consumo de alcohol, Kim et al. no encontraron ningún cambio en vaspina circulante [19].

Curiosamente, los niveles circulantes de vaspina siguen una variación diurna relacionada con las comidas en humanos similar a la de la ghrelina, lo que sugiere un papel previamente desconocido de vaspina en la regulación de la ingesta de alimentos. Las concentraciones séricas de vaspina aumentan en la condición preprandial, seguidas de un descenso significativo en la respuesta a las comidas y la ingesta no programada de alimentos después de un ayuno prolongado redujo significativamente la circulación vaspina [20].

La disminución de la ingesta de alimentos tras la administración de vaspina central se confirmó recientemente en ratas, lo que respalda la hipótesis de que vaspina es una adipocina que desencadena rutas anoréxicas en el hipotálamo, donde la reducción del neuropéptido Y y el aumento de los niveles de ARNm proopiomelanocortina median en la inhibición de la alimentación [21].

Además, se demostró que tanto el tratamiento periférico como intracerebroventricular con vaspina en diferentes modelos de ratón causaba una disminución sostenida de la glucosa y una reducción de la ingesta de alimentos [22].

La administración de vaspina recombinante a ratones obesos mejoró la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa [22, 23] a su vez, modificó la expresión de los genes implicados en la patogénesis de la resistencia a la insulina, sugiriendo así un vínculo entre el metabolismo de la glucosa y vaspina [8].

Por lo tanto, el metabolismo mejorado de la glucosa en el tratamiento con vaspina podría estar mediado por el aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina [24]. Aunque se requieren más estudios para traducir los datos prometedores de los estudios de tratamiento con vaspina en modelos animales a una potencial aplicación humana.

2.22 Omentina

En febrero del 2004, el Centro Nacional de Información Biotecnológica de los Estados Unidos de América, encontró un nuevo ADN complementario con posible expresión específica de adipocitos llamado "omentina" [25].

La omentina, conocida anteriormente como Intelectina-1 [26], es una adipocina de 313 aminoácidos y 34 kDa [27]. Presenta dos isoformas altamente homólogas, omentina-1 y omentina-2. [1, 5, 28]. Secretada por células estromales del tejido adiposo visceral, donde su expresión es 20 veces mayor que en el tejido adiposo subcutáneo [26]; es una de las primeras moléculas de las que es sabido que exhibe una diferencia importante en la expresión génica entre los dos principales depósitos de grasa [29]. Omentina-1 es la principal forma circulante en plasma humano y la determinada en este estudio; la cual se expresa predominantemente en la grasa omental y epicárdica, pero no en los depósitos subcutáneos [1, 5, 28]. Omentina-2, se libera principalmente en la luz intestinal y no se detecta en el plasma [26].

La expresión de omentina en células vasculares estromales es intrigante. Como se mencionó previamente la fracción de células vasculares estromales en un tejido graso omental consta de varios tipos de células diferentes que incluyen preadipocitos, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos. Cuál de estos tipos de células expresa omentina actualmente es desconocido y es objeto de una investigación adicional [29].

Esta adipocina, es una nueva hormona que probablemente actuará como un factor endocrino para modular el metabolismo sistémico, incluida la acción de la insulina en los adipocitos subcutáneos, y un factor autocrino y paracrino para regular la biología adiposa visceral a nivel local [29].

Es de interés destacar que el gen para omentina se localiza en una región cromosómica de 1q22-q23 [30, 31], donde se ha informado de un vínculo con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en diversas poblaciones [29]. Estos datos sugieren que la omentina puede ser un gen candidato posicional para la susceptibilidad a

la DM2 en humanos [29, 32], encontrándose disminución en los niveles séricos de omentina-1, en sujetos con regulación alterada de la glucosa, así como los pacientes con DM2 recién diagnosticada y no tratada [31].

Estados de inflamación crónica de bajo grado como la obesidad y la DM2, se han relacionado con niveles circulantes elevados de citoquinas inflamatorias, entre ellas TNF- α e IL-6 [33]; correlacionándose los niveles de las mismas, negativamente con los niveles séricos de omentina, lo que sustenta la afirmación de la intervención de esta adipocina en la modulación de trastornos cardiometabólicos a través de su actividad antiinflamatoria [34], al atenuar la proteína C reactiva y el TNF- α local [30]. Además, in vitro, omentina-1 promovió la diferenciación de los macrófagos en el fenotipo M2 antiinflamatorio, y se suprimió en las respuestas inflamatorias y la formación de células espumosas [34].

En el sistema cardiovascular, omentina promueve la función endotelial, aumenta la vasodilatación [29] y promueve la supervivencia de las células endoteliales a través de la activación de las vías de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) / (eNOS) óxido nítrico sintasa endotelial [35], disminuyendo la inflamación en las células endoteliales a través de la inhibición de las vías de TNF- α [36]. Así mismo, se asocia inversamente con la presencia y la gravedad de la enfermedad arterial coronaria [29, 34].

2.3 Teoría de la Programación fetal

La etapa prenatal tiene una función especial en la maduración de tejido adiposo; su producción principalmente en el segundo trimestre de gestación, y su posterior acumulación durante el tercer trimestre [37] son factores clave para la funcionalidad correcta de este tejido, lo cual influye en el perfil de secreción de adipocinas [38]. El perfil de expresión de adipocinas evoluciona en paralelo con la maduración celular adipogénica; por lo tanto, la leptina se secreta en etapas

tardías y la adiponectina solo por adipocitos completamente diferenciados [39]. De modo que, los niveles de adipocinas en suero fetal son marcadores potenciales del grado de desarrollo y la cantidad de TA, que determinan la velocidad de secreción de adipocinas y, por lo tanto, la posible actividad fisiológica.

Así mismo, la etapa prenatal es un periodo crucial y vulnerable para el desarrollo de enfermedades metabólicas a largo plazo, donde se ven involucrados factores genéticos y ambientales, donde entre estos factores ambientales, la nutrición juega un papel importante; y donde la prematuridad y la restricción del crecimiento fetal interfieren con la adquisición correcta de TA por parte del feto y pueden alterar sus funciones metabólicas y secreciones endocrinas [38]; de hecho, el organismo fetal es capaz de responder al estrés nutricional mediante adaptaciones específicas a nivel celular y molecular. Dichos procesos se asocian con cambios permanentes en la expresión de genes implicados en la homeostasis de la glucosa, que incluso persisten en ausencia del estrés / estímulo que los inició, y donde la resistencia a la insulina es una manifestación temprana [40].

El papel de los factores de crecimiento similares a la insulina tipo I y tipo II (IGF-I e IGF-II) y sus proteínas de unión (IGFBP), principalmente producidos por el hígado, en el crecimiento prenatal es bien conocido [41]. En los últimos años, se ha demostrado su papel en el crecimiento fetal mediante una serie de modelos animales genéticamente inactivados [42]. En humanos, se ha informado una falla grave del crecimiento intrauterino en un sujeto homocigoto para una delección parcial de IGF-I [43], y hay evidencia de sobreexpresión de IGF-II en pacientes con el síndrome de sobrecrecimiento de Beckwith-Wiedemann [44]. Sin embargo, estos son casos raros, y los roles de estos factores de crecimiento dentro del rango normal de crecimiento y tamaño fetales humanos en el momento del nacimiento son menos claros. Se han demostrado asociaciones entre el tamaño al nacer y los niveles de insulina en sangre del cordón umbilical, IGF-I y

sus proteínas de unión [45]. Sin embargo, las relaciones informadas con IGF-II son inconsistentes y no hay datos sobre el papel del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF2R) en el crecimiento fetal humano. Recientemente se ha demostrado que los niveles de IGF-II en sangre del cordón umbilical y de IGF2R interactúan entre sí y con otros factores maternos en sus relaciones con el tamaño al nacer [42].

A su vez, se ha demostrado que la primiparidad debilitó la relación entre los niveles de IGF2R y el tamaño al nacer, y la razón de esto no está clara. La primiparidad también debilita la correlación entre el peso al nacer en los padres y su descendencia [46], lo que sugiere que la restricción maternal puede tener una influencia primordial sobre el peso al nacer en la madre primípara. Las influencias opuestas de IGF-II e IGF2R sobre el crecimiento fetal complementan los efectos opuestos de la impronta parental en sus genes. En humanos, IGF-II es exclusivamente expresado paternalmente, mientras que al menos en algunos sujetos, IGF2R solo se expresa por vía materna. IGF2R puede por lo tanto representar un mecanismo adicional, por el cual la madre puede frenar el crecimiento fetal [47].

En consecuencia, la variación normal en el tamaño al nacer es el resultado de la interacción entre factores genéticos fetales y el ambiente uterino materno. La complejidad de esta interacción se suma a la posible competencia entre los genes fetales impresos materna y paternamente derivados [42].

2.4 Efectos metabólicos a largo plazo del peso pequeño al nacer

En lo que respecta a los nacidos con peso bajo para la edad gestacional (PBEG), los mecanismos moleculares y celulares subyacentes de dicha programación metabólica no están claros. Se ha propuesto la hipótesis del "fenotipo ahorrativo", la cual establece que condiciones subóptimas intrauterinas, afectan el desarrollo y organización de tejidos específicos, produciendo

alteraciones de los ejes endocrinos; siendo el eje predominante el de glucosa-insulina-factor del crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-I) [48], resultando en aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a hormonas metabólicas, tales como los glucocorticoides e insulina [42].

La recuperación del crecimiento postnatal, es un fenómeno compensatorio a la delgadez anormal o pequeñez al nacer con el fin de llevar a cada sujeto con su propio percentil "genético". Si la disponibilidad de nutrientes posnatal es mayor que la prenatal, se producirá un mayor crecimiento y deposición de grasa, ya que existe poca replicación celular del tejido muscular después del nacimiento. Ponerse al día promueve un exceso de adiposidad, un patrón más central de distribución de la grasa, y una masa corporal magra más baja en la infancia y la edad adulta, que constituye un mayor riesgo de resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas en estos niños [48]; lo que ha conducido a la publicación de numerosos estudios donde se ha asociado el peso bajo al nacimiento con el desarrollo de enfermedades a largo plazo, como hipertensión arterial [49], enfermedad coronaria [50], y diabetes mellitus tipo 2 [51, 52], entre otras [53].

Se han observado cambios en la biodisponibilidad de hormonas, como anomalías en las concentraciones circulantes de insulina, catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento (GH), y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) que acompañan a niños y adultos que nacen con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y desarrollaron síndrome metabólico, incluyendo la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, dislipidemia, obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y algunas otras enfermedades, como la osteoporosis [53]. Sin embargo, en lo que compete a la DM2, se ha demostrado que factores adicionales como la obesidad, el envejecimiento, la inactividad física y posiblemente otros procesos que conducen a la resistencia a la insulina también deben desempeñar un papel al decidir el momento del inicio y la gravedad de esta enfermedad [54].

Así, un fenotipo ahorrador resulta en aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a hormonas metabólicas, tales como los glucocorticoides e

insulina, lo que ocasiona una redistribución del flujo sanguíneo en favor de los órganos vitales y cambios en la producción de hormonas fetales y placentarias, que controlan el crecimiento fetal, una condición que asegura la supervivencia y maximiza el crecimiento y la disposición de combustible dado que las condiciones nutricionales mejoran después del nacimiento [53].

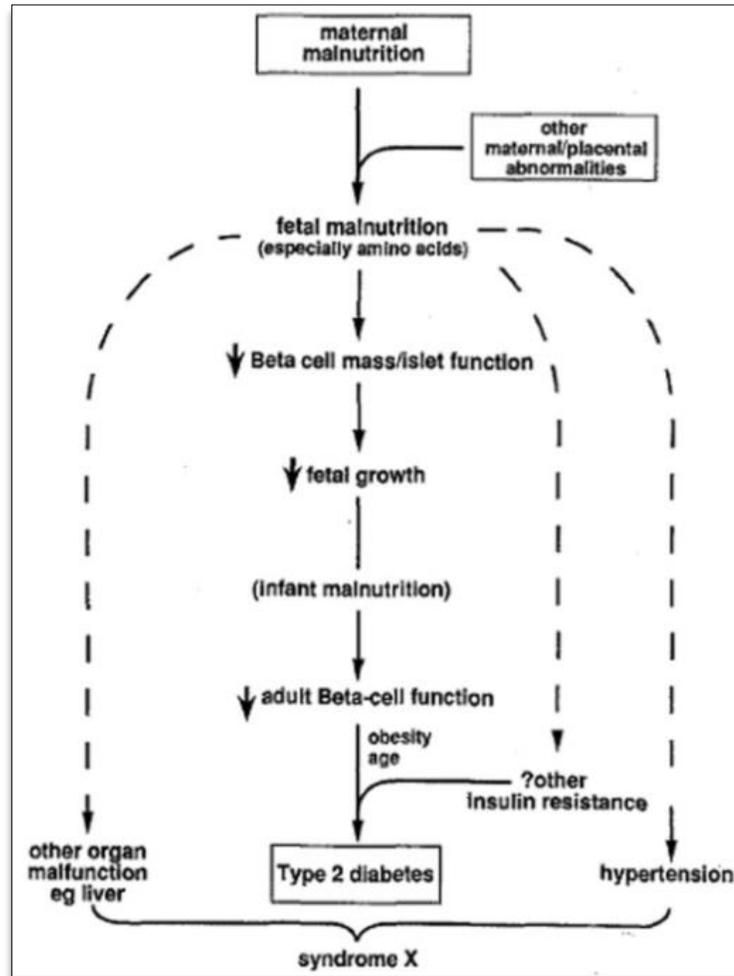


Figura 3. Representación diagramática de las características clave de la hipótesis del “fenotipo ahorrador” de la etiología de la diabetes tipo 2 (no insulino dependiente). También se destaca la sugerencia de que las características del Síndrome X pueden tener orígenes estrechamente relacionados en los fracasos del crecimiento y desarrollo temprano. No se muestran, en aras de la simplicidad y la claridad, las posibilidades adicionales de que (i) una reducción temprana de la producción de insulina podría tener consecuencias secundarias para el crecimiento y desarrollo de otros órganos implicados en el Síndrome X; (ii) la desnutrición infantil puede estar involucrada en procesos que contribuyen a los componentes del Síndrome X [53].

2.5 Efectos metabólicos a largo plazo del peso grande al nacer

Con el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus aumentando sustancialmente en las últimas décadas alrededor del mundo, es muy probable que ocurra un aumento inminente en la prevalencia de bebés macrosómicos [54]. Actualmente se estima que del 10 al 25% de las mujeres embarazadas desarrollan Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) según los criterios IADPSG (Grupos de estudio de la Asociación Internacional de Diabetes en el Embarazo), y 50 al 60% de las mujeres tienen sobrepeso u obesidad al inicio de su embarazo [55].

La hipótesis de Pedersen establece que la hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal, lo que aumenta la producción fetal de insulina. El transporte de glucosa materna de la madre al feto a través de la placenta estimula la producción de insulina fetal [54]. La producción de insulina fetal promueve la adiposidad fetal y limita la degradación de la proteína fetal [54].

La asociación entre el índice de masa corporal (IMC) materno previo al embarazo y el riesgo de partos de lactantes con PGEG está bien definida [54, 55, 56] entre mujeres con y sin DMG [57, 58], ligándose también a una mayor incidencia de diabetes mellitus materna, un mayor riesgo de malformaciones fetales, muerte neonatal e infantil, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y preeclampsia, mayor número de cesáreas así como un mayor número de estancia hospitalaria para la madre y el bebé [56, 58].

No obstante, poco es sabido sobre los riesgos para la salud a largo plazo en individuos nacidos con peso grande para la edad gestacional [54]. El peso grande al nacimiento, se ha relacionado principalmente a un entorno intrauterino de diabetes u obesidad materna, y se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico [59, 60]; sin embargo, el peso al nacer no puede constituir un riesgo significativo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la población general, sino solo en poblaciones donde la prevalencia e incidencia de la diabetes mellitus son extremadamente elevadas [54].

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Existen diferencias en los niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina, en recién nacidos de término saludables de acuerdo a su peso para edad gestacional.

3.2 HIPÓTESIS NULA

No existen diferencias en los niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina, en recién nacidos de término saludables de acuerdo a su peso para edad gestacional.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar las diferencias en los niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina en recién nacidos de término saludables de acuerdo a peso para edad gestacional (peso pequeño para edad gestacional vs peso adecuado para edad gestacional vs peso grande para edad gestacional).

4.2 Objetivos particulares

- Revisar las variables antropométricas.
- Clasificar los recién nacidos de término en 3 grupos de acuerdo al peso en peso bajo para edad gestacional, peso adecuado para edad gestacional y peso grande para edad gestacional.
- Cuantificar niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina.
- Evaluar las diferencias en los niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina entre los tres grupos de estudio.
- Evaluar la correlación entre las variables antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) y los niveles de vaspina, omentina, glucosa e insulina.
- Correlacionar los niveles de vaspina y omentina entre sí.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Características de la muestra

Estudio de recién nacidos hijos de madres de procedencia del noreste de México que acuden para atención obstétrica en un hospital de tercer nivel de referencia (Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, de Monterrey Nuevo León), que atiende población abierta.

Criterios de inclusión: Recién nacidos de término, sin enfermedades que requieran internamiento, que cuenten con consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Cualquier enfermedad que requiriera tratamiento hospitalario; se excluyeron los recién nacidos de madres con diabetes gestacional, diabetes mellitus pregestacional, preeclampsia, hipertensión o enfermedad tiroidea.

Criterios de eliminación: Negativa o retiro del consentimiento informado, variable o información requerida incompleta.

5.2 Protocolo

Los datos sobre el nacimiento (tipo), las madres (edad y aumento de peso gestacional, primiparidad / multiparidad) y los recién nacidos (peso al nacer, talla, sexo, edad gestacional y puntaje de Apgar en el primer y quinto minuto) se obtuvieron de los registros hospitalarios.

Una muestra de sangre se tomó de la vena del cordón umbilical de cada niño inmediatamente después del nacimiento, la cual fue colocada en un tubo rojo, y se centrifugó a 3000 rpm a 4°C. Se separaron alícuotas de suero, se congelaron y se almacenaron a -70°C para un análisis posterior de vaspina, omentina, insulina y glucosa.

El peso al nacer se documentó prospectivamente usando una báscula de Torrey (Torrey, S.A. de C.V., Monterrey, México) y la longitud se obtuvo usando un infantómetro SECA 210 (SECA North America, Chino, CA) en el momento del nacimiento. Las mediciones antropométricas fueron realizadas por el personal

capacitado del Departamento de Pediatría siguiendo los protocolos rutinarios del Hospital. La muestra total se clasificó como PBEG, PAEG o PGEG de acuerdo al Z-score del peso al nacimiento según género, clasificándose según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la base de datos global en crecimiento infantil y malnutrición usando el punto de corte del Z-score de ≤ 2 desviaciones estándar (DS) para clasificar peso bajo para edad gestacional, el punto de corte de < 2 - ≥ 2 DS para clasificar peso adecuado para edad gestacional y > 2 desviaciones estándar para clasificar peso grande para edad gestacional.

La población de estudio ($n = 76$) incluyó 30 sujetos en el grupo PBEG, 12 en el grupo PAEG y 34 en el grupo PGEG.

5.3 Análisis de muestras

Las concentraciones séricas de vaspina se analizaron por enzimoimmunoanálisis (ELISA) utilizando un kit comercial (Biovendor Human Vaspin ELISA, Brno, República Checa) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, requiriendo 100 μ l de suero para cada medición. La sensibilidad del ensayo es de 0,01 ng / ml, el coeficiente de variación intra e interensayo fue del 7,6% y el 7,7%, respectivamente. La determinación de las concentraciones de insulina se realizó mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), a partir de 300 μ l de suero por cada estudio, usando un kit comercial (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU). La sensibilidad del ensayo es 0.2 U / ml; el coeficiente de variación intransayo e interensayo fue del 3.6% y 3.4% respectivamente. La determinación de las concentraciones de glucosa se realizó mediante el método de espectrofotometría glucosa-oxidasa utilizando un kit comercial (Pointe Scientific, INC. Canton MI, EE. UU.), requiriendo 10 μ l de muestra por procedimiento. La omentina se determinó utilizando un kit comercial para microELISA, requiriendo 100 μ l de suero para cada medición. (Lector de microELISA Espectrofotómetro, DAS A1).

5.4 Análisis estadístico

Se usó SPSS Statistics para Mac v.22.0 (IBM, Chicago, IL) para el análisis. Los datos paramétricos se presentaron como medias (rango) \pm desviación estándar (SD) y datos no paramétricos como medianas. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de las variables. Se mostró una distribución no gaussiana para los datos de insulina vaspina, mientras que los datos de omentina y glucosa se distribuyeron normalmente.

La prueba de Chi cuadrado se usó para comparar proporciones. Para la comparación de variables continuas dimensionales, se realizó una prueba U no paramétrica de Mann-Whitney y una prueba de Kruskal-Wallis; análisis de varianza univariante (ANOVA) se utilizó para datos distribuidos normalmente.

Se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson para detectar cualquier correlación positiva o negativa. Para análisis de regresión múltiple, se empleó el modelo progresivo por pasos. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Las características demográficas y antropométricas de la población de estudio se presentan en la tabla 1. Ninguno de los grupos mostró diferencias significativas en términos de género, vía de nacimiento, control prenatal, número de gesta, estado civil, ocupación y edad materna. Las características antropométricas de los recién nacidos por grupos de estudio se muestran en la tabla 2.

Las concentraciones de vaspina, insulina y glucosa en sangre del cordón umbilical no mostraron diferencia significativa entre los 3 grupos de estudio ($p = 0.266$), ($p = 0.055$), ($p = 0.161$), respectivamente (Tabla 3). De igual forma, el índice de homeostasis de glucosa (HOMA-IR), no mostró diferencia significativa entre los 3 grupos de estudio ($p = 0.098$). (Tabla 4).

No obstante, los niveles de omentina en sangre del cordón umbilical mostraron diferencia significativa por grupos de estudio de acuerdo al peso para edad gestacional ($p = 0.009$). (Tabla 3, Figura 1).

Se demostró una correlación negativa débil de la omentina con el peso (figura 2), talla (figura 3) y perímetro cefálico (Figura 4) (coeficiente de determinación de - 0.240, - 0.238 y - 0.256 respectivamente). A su vez, se demostró una correlación positiva entre omentina y glucosa (coeficiente de determinación: 0.242). (Figura 5).

Los niveles séricos de vaspina fueron significativamente más altos en los pacientes masculinos (0.054 (0.010-5.64) ng / ml) que en los femeninos (0.017 (0.010-1.14) cuando se analizaron a la población total ($p = 0.034$). (Figura 6).

Se demostró una correlación negativa entre las concentraciones de vaspina y glucosa ($r^2 = -0.364$, $p = 0.001$) en la población total, la misma que solo se

registró en el grupo PGEG al realizar el análisis por grupos de estudio ($r = -0.482$, $p = 0.004$).

Se encontró una correlación significativa débil entre la concentración de vaspina y la longitud del nacimiento (centímetros) ($r^2 = 0.277$, $p = 0.016$).

Los niveles de glucosa predijeron significativamente los niveles de vaspina ($r^2 = 0.140$, $p = 0.004$). En el análisis multivariante, que incluyó un abordaje por pasos o uno a la vez, el incluir insulina al modelo no aumentó la predicción de los niveles de vaspina.

En el análisis multivariado, que incluye un abordaje escalonado o uno a la vez, las variables antropométricas disponibles no aumentan la predicción de los niveles de vaspina.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La hipótesis del fenotipo ahorrador con respecto a la etiología de la DM2 significa que la mala nutrición en la vida fetal e infantil temprana es perjudicial para el desarrollo y la función de las células β de los islotes de Langerhans. La hipótesis de la insulina fetal también propone una relación entre la resistencia a la insulina heredada y el crecimiento alterado mediado por la insulina. Durante el crecimiento fetal, la glucosa es la principal fuente de energía del feto, y la insulina juega un papel importante en el aumento de la absorción de glucosa circulante por el músculo fetal y el tejido adiposo [61]. Las alteraciones tempranas en la insulina y las hormonas que influyen en la homeostasis de la glucosa aumentan el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y la obesidad más adelante en la vida. Por lo tanto, los niveles elevados de insulina durante la vida perinatal pueden predisponer al bebé al desarrollo de diabetes mellitus en la vida futura [62].

La concentración de hormonas en la circulación fetal cambia tanto en el desarrollo como en respuesta a estímulos nutricionales. A corto plazo, hay un aumento y una disminución en las concentraciones de insulina y cortisol, respectivamente, lo que indica la maduración del feto [62].

Se ha publicado previamente la asociación positiva de la insulina con la antropometría del recién nacido, obteniendo valores más altos aquellos con PBEG y PGEG. Ken Ong† et al. (2000) estudiaron 199 neonatos, encontrando relación positiva con la antropometría [42]. Cihan Meral et al. (2011), incluyeron 60 recién nacidos a su estudio, con 20 en cada grupo antropométrico, reportando que los grupos de PBEG y PGEG tenían concentraciones de insulina más altas en comparación con el grupo PAEG, (13.09 + 3.8 vs. 1.83 + 1.06 mIU/ml, $p < 0.001$; y 16.7 + 7.5 vs. 1.83 + 1.06 mIU/ml, $p < 0.001$; respectivamente) [63]. Simental et al. (2012), evaluaron 107 neonatos (13, 72 y 22 con PBEG, PAEG y

PGEG, respectivamente), donde el grupo de PGEG mostró una fuerte asociación con hiperinsulinemia (OR 5,02; IC 95%, 1,15-22,3; $p = 0,01$) [64].

Contrario a lo reportado en la literatura, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles de insulina de acuerdo a medidas antropométricas.

La resistencia a la insulina denota una condición de insensibilidad relativa de los tejidos periféricos (por ejemplo, músculo, hígado y tejido adiposo) a los efectos de la hormona. Jugando un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de los factores de riesgo cardiogénico que, en asociación con la obesidad, de alguna manera pertenecen al síndrome metabólico (p. ej., Intolerancia a la glucosa, IGT, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión, esteatosis hepática y enfermedad cardiovascular) [65].

El reconocimiento de las condiciones fisiológicas frente a las no fisiológicas de la resistencia a la insulina tiene una importancia clínica sustancial para identificar individuos jóvenes con mayor riesgo cardiovascular, implementando estrategias preventivas y optimizando terapias para reducir la carga de enfermedades cardiovasculares asociadas con la obesidad y la resistencia a la insulina no fisiológica [65].

La evaluación del modelo del índice de homeostasis de glucosa (HOMA-IR) es una estimación indirecta de la resistencia a la insulina basada en la relación entre la glucosa en ayunas y los niveles de insulina, y los valores más altos de HOMA-IR representan resistencia a la insulina más grave [65].

Se han publicado estudios limitados sobre los índices de homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina en la sangre del cordón umbilical del recién nacido de término, [62] no logrando establecer valores de HOMA-IR que sugieran un valor no fisiológico que posibilite a estos individuos un mayor riesgo cardiometabólico.

Ferhat Cekmez et al. (2011), evaluaron 74 recién nacidos, (34 con PAEG y 40 con PGEG), encontrando diferencia significativa en los niveles HOMA-IR en ambos grupos, siendo mayor en los de PGEG. ($p < 0.001$) [12]. Simental et al. (2012), evaluaron 107 neonatos (13, 72 y 22 con PBEG, PAEG y PGEG, respectivamente), donde el grupo de PGEG mostró una fuerte asociación con HOMA-IR (OR 3,54; IC 95%, 1,03-12,16; $p = 0,02$) [63].

Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas en los valores del HOMA-IR, de acuerdo a la antropometría. Lo que sugiere la necesidad de nuevos estudios con el fin de clarificar la relación existente entre los índices de resistencia a la glucosa y la antropometría neonatal.

De igual manera que lo reportado por Gesteiro, Sara Bastida y Sánchez (2013) [26], no encontramos diferencias significativas de HOMA-IR entre géneros.

Aunque de momento no se comprenden los mecanismos exactos del cómo la secreción de vaspina puede estar relacionada con el deterioro del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina; a partir de los datos previos sobre su mecanismo de acción, se puede postular que la vaspina inhibe una proteasa que desempeña un papel en la degradación de una hormona o molécula con efectos reductores directos o indirectos de la glucosa. Si bien la proteasa objetivo de vaspina aún no se ha identificado [9], se ha propuesto que estos beneficiosos efectos podrían estar mediados por la capacidad de vaspina para inhibir la calicreína 7 como una proteasa objetivo. Destacando que, al menos in vitro, la calicreína 7 es capaz de dividir y degradar la insulina en la cadena A y B. La vaspina inhibe la calicreína 7 mediante un mecanismo de serpina clásico con alta especificidad in vitro y, por lo tanto, puede contribuir a reducir la degradación de la insulina en la circulación. Además, se han detectado complejos vaspina-calicreína 7 en plasma humano y ambas proteínas se coexpresan en células b pancreáticas murinas. Por lo tanto, el metabolismo mejorado de la glucosa en el

tratamiento con vaspina podría estar mediado por el aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina [24].

En niños obesos se han observado concentraciones séricas elevadas de vaspina [66]; sin embargo, también se ha demostrado que la concentración sérica de la misma aumenta con el empeoramiento de la resistencia a la insulina y es negativamente contrarregulada de forma aguda después de la administración de glucosa en adolescentes con resistencia a la insulina, independientemente de la presencia de obesidad [67].

No obstante, la información publicada hasta el momento en recién nacidos, es escasa. Ahmet Akcay et al. (2012), evaluaron 82 neonatos (22, 30 y 30 de PBEG, PAEG y PGEG respectivamente), encontrando que los niveles de vaspina en el cordón umbilical fueron significativamente más altos en los neonatos con PBEG que en los recién nacidos con PAEG o PGEG [68]. George Kafalidis et al. (2013), estudiaron 97 neonatos (61 con PGEG y 36 con PAEG), reportando que los niveles de vaspina del cordón umbilical fueron significativamente más altos en los de PGEG en comparación con los recién nacidos con PAEG ($p = 0.021$) [28]. Ferhat Cekmez et al. (2011), evaluaron 74 recién nacidos, 34 con PAEG y 40 con PGEG, encontrando niveles de vaspina ligeramente elevados en el grupo de PGEG, en comparación con los del grupo de PAEG; aunque no se observó diferencia significativa [12].

Dichos resultados son contradictorios, por lo que es necesario seguir esta línea de investigación para poder fundamentar una declaración sobre el efecto que ejerce la vaspina en el peso del recién nacido, o si la secreción de ésta, esta asociada al peso del recién nacido, con el fin de esclarecer el rol que presenta y su asociación con el peso al nacimiento.

Se ha demostrado que la omentina potencia la acción de la insulina al estimular la captación de glucosa mediada por insulina tanto por tejido subcutáneo como por adipocitos de tejido omental in vitro [29]. Por lo tanto, a nivel local, dentro del depósito omental, omentina puede actuar como un factor paracrino para mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa

y así modular la distribución de la grasa corporal entre los depósitos de grasa visceral y subcutáneo [29].

Por otro lado, debido a que omentina circula en sangre, también puede actuar en sitios distantes, por ejemplo, músculo, hígado y grasa subcutánea para mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, y así desempeñar un papel más amplio en el almacenamiento y división de nutrientes; y dado que la grasa subcutánea contiene más del 80% del tejido adiposo en el cuerpo humano, el hecho de que omentina circule sistémicamente y potencie la acción de la insulina en la grasa subcutánea puede ser de importancia fisiológica y quizás fisiopatológica [29].

Estudios in vitro han demostrado que potencia la acción de la insulina, estimulando la captación de glucosa mediada por la insulina por vía subcutánea, así como los adipocitos epiloicos, [1, 5, 28] al aumentar la fosforilación de Proteína quinasa B en la vía de señalización celular de la insulina [29, 31], pero no tiene efecto sobre la captación basal de glucosa [31]. Hong-Yan Pan, Lin Guo y Qiang Li concluyeron que la disminución de los niveles de omentina-1 en suero observada en pacientes con regulación alterada de la glucosa puede causar una reducción de la captación de glucosa estimulada por la insulina en los adipocitos viscerales y subcutáneos u otros tejidos sensibles a la insulina; esto puede contribuir a la resistencia a la insulina y al desarrollo de diabetes [31]. En este sentido, omentina-1 puede estar implicada en la modulación de la sensibilidad a la insulina [1, 5, 28].

Bajos niveles de omentina-1 circulante se han asociado con diversos factores de riesgo metabólico, incluyendo presión arterial elevada, aumento de la circunferencia de la cintura, dislipidemia e intolerancia a la glucosa; así como síndrome de ovario poliquístico [69]. Estudios recientes han demostrado que los niveles plasmáticos de omentina-1 y su expresión génica se correlacionan negativamente con la obesidad, la resistencia a la insulina y el índice HOMA-IR, siendo descrita como un marcador que refleja la resistencia a la insulina [26]. A

su vez, ha sido correlacionado positivamente con los niveles de adiponectina y HDL (lipoproteína de alta densidad) [31, 32].

Así mismo, algunos autores demostraron también una correlación negativa entre la omentina sérica y el IMC [31, 70, 71, 72]; pero otros autores no, probablemente debido al hecho de que el IMC no es un predictor ideal de resistencia a la insulina. [26, 73, 74].

A pesar de tener conocimiento de que la expresión de omentina se reduce en la obesidad, y aunque no se dispone de información sobre el rol que desempeña en el crecimiento intrauterino, nuestros resultados en el presente estudio sugieren que los valores de omentina son menores en recién nacidos con PGEG, lo cual apoya lo reportado en algunos estudios realizados en pacientes adultos y niños de mayor edad, al correlacionar negativamente dicha adipocina con el IMC. Estos resultados son discrepantes con la idea de que una concentración alta de omentina en el feto puede ser crucial para potenciar un efecto de promoción del crecimiento a través de su acción sensibilizante a la insulina [75].

No obstante, el único estudio reportado en la literatura que evalúa niveles de omentina en cordón umbilical, es el realizado por George Kafalidis et al. (2013), el cual incluyó 97 neonatos (61 con PGEG y 36 con PAEG), encontrando niveles de omentina significativamente más altos en los de PGEG en comparación con los recién nacidos con PAEG [5].

En nuestro estudio encontramos una correlación positiva débil con los niveles de glucemia, contrario a lo reportado en estudios en adultos, donde se ha descrito una correlación negativa entre omentina y los niveles séricos de glucosa [31, 69]. Si bien es sabido que la omentina juega un papel de sensibilizador a la insulina sin efecto sobre la captación basal de glucosa, lo cual se ve reflejado en niveles bajos de glucosa sérica en pacientes adultos, nosotros hipotetizamos que este mecanismo podría estar ausente debido a que el nivel de glucemia por sí

mismo no es capaz de disminuir los niveles de omentina; siendo necesario un estado de inflamación crónica para contrarrestarlos.

En este sentido, sería interesante medir marcadores de inflamación y correlacionarlos con los niveles de omentina.

Sin embargo, las funciones fisiológicas de omentina-1 siguen siendo en gran medida desconocidas; y en cuanto a la fuente y la regulación de omentina en el feto y su implicación en los procesos patológicos aún no se ha esclarecido. Por lo tanto, los estudios de seguimiento serían de gran importancia.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

- No existe diferencia significativa entre los niveles de vaspina, glucosa e insulina en recién nacidos de término saludables de acuerdo a su peso para edad gestacional.
- No se encontraron diferencias significativas en los niveles de HOMA-IR en recién nacidos de acuerdo a antropometría.
- Existe una asociación significativamente estadística, aunque débil, con los niveles de vaspina y la talla al nacimiento.
- Los niveles séricos de vaspina son significativamente más altos en los pacientes masculinos que en los femeninos.
- Existe diferencia significativa en los niveles de omentina en recién nacidos de término saludables de acuerdo a su peso para edad gestacional, siendo mas bajos en los pacientes con PGEG.
- Existe una correlación negativa débil de la omentina con el peso, la talla y el perímetro cefálico al nacimiento.
- Existe una correlación positiva débil de omentina con los niveles de glucemia.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.1 Recolección de Datos

Fecha: _____

proyecto: "Diferencias en los niveles de apelina, vaspina, omentina, insulina, glucosa y factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 en recién nacidos de término saludables de acuerdo a peso para edad gestacional"

Nombre: _____

Registro: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Datos del menor			
Nacimiento en el "HU"	1. Si	2. No	
Género	1. Masculino	2. Femenino	
Tipo de nacimiento	1. Parto	2. Cesárea	
Semanas de gestación por capurro		Semanas	
Peso al nacer en gramos	grs		
Clasificación peso para edad gestacional	1. < -2 (Bajo)	2. -2 a 2 (Adecuado)	
	3. >2 (Alto)		
Longitud al nacer en centímetros	cms		
Clasificación longitud para edad gestacional	1. < -2 (Bajo)	2. -2 a 2 (Adecuado)	
	3. >2 (Alto)		
Perímetro Cefálico	cms		
Clasificación perímetro cefálico p/ edad	1. < -2 (Bajo)	2. -2 a 2 (Adecuado)	
	3. >2 (Alto)		
Enfermedades Intercurrentes (cualquiera)			

Tratamiento enfermedades intercurrentes	
---	--

Datos de la madre			
Edad en años			años
Estado Civil	1. Con compañero	2. Sin compañero	
Escolaridad	1. Analfabeta	2. Primaria	
	3. Secundaria y/o técnica	4. Profesional	
Ocupación	1. Hogar	2. Empleada	
Control Prenatal >= 5 Consultas c/ 1 US	1. Si	2. No	
Peso en kgs antes del embarazo			kgs
Talla en cms			cms
Peso en kgs al final del embarazo			kgs
Ganancia de peso durante el embarazo			kgs
Número de gesta		P: , A: , C:	
Antecedente de peso al nacimiento en otros hijos		Peso hijo 1	kgs
	1. Pretérmino	2. Término	
		Peso hijo 2	kgs
	1. Pretérmino	2. Término	
		Peso hijo 3	kgs
	1 Pretérmino	2. Término	
		Peso hijo 4	kgs
	1. Pretérmino	2. Término	
Estatus Socioeconómico	1. A/B	2. C +	
	3. D +	4. C	

	5. D	6. E	
Tabaquismo durante el embarazo (a partir de FUM)	1. Positivo	2. Negativo	
	1. Cantidad de cigarrillos al día		
Alcoholismo durante el embarazo (a partir de FUM)	1. Positivo	2. Negativo	
	1. Cantidad diaria/semanal/mensual		
Drogas/Medicamentos durante el embarazo (a partir de FUM)	1. Positivo	2. Negativo	
	1. Nombre		
	2. Indicación		
	3. Dosis		
	3. Fecha/tiempo		
Enfermedades Intercurrentes			
Tratamiento enfermedades intercurrentes			

Muestra disponible			
Muestra disponible	1. Si	2. No	
Número de alicuotas almacenadas			

Variables Hormonales		
Valor de apelina		
Valor de omentina		
Valor de vaspina		
Valor de glucosa		
Valor de insulina		
Valor de IGF-1		

9.2 Fotografías de muestras de laboratorio para análisis



CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Proença, A., et al., *New concepts in white adipose tissue physiology*. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2014. **47**(3): p. 192-205.
2. Sahin-Efe, A., F. Katsikeris, and C.S. Mantzoros, *Advances in adipokines*. Metabolism-Clinical and Experimental, 2012. **61**(12): p. 1659-1665.
3. Wozniak, S.E., et al., *Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article*. Digestive diseases and sciences, 2009. **54**(9): p. 1847-1856.
4. Kvido Smitka, Dana Marešová, *Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment*. Prague Medical Report, 2015. Vol. **116** (2015) No. 2, p. 87–111.
5. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2548-2556.
6. Klöting, N., Blüher, M., *Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome*. Rev Endocr Metab Disord, 2014 Dec;**15**(4): p. 277-87.
7. Fasshauer, M. and M. Blüher, *Adipokines in health and disease*. Trends in pharmacological sciences, 2015. **36**(7): p. 461-470.
8. El-Mesallamy, H.O., et al., *Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Metabolism-Clinical and Experimental, 2011. **60**(1): p. 63-70.
9. Blüher, M., *Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance*. Endocrine, 2012. **41**(2): p. 176-182.
10. Youn, B.-S., et al., *Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(2): p. 372-377.
11. Jie-Ming Nie and Hai-Feng Li, *Metformin in combination with rosiglitazone contribute to the increased serum adiponectin levels in people with type 2 diabetes mellitus*. Experimental and therapeutic medicine, 2017 Sep; **14**(3): p. 2521–2526.
12. Cekmez, F., et al., *Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance*. Cytokine, 2011. **56**(2): p. 387-391.
13. Aust, G., et al., *Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis*. Atherosclerosis, 2008. **204**(2009): p. 262–266.

14. Li, H., et al., *Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris*. Clin Chem Lab Med, 2011. **49**(9):p. 1547–1554.
15. Spiroglou et al., *Adipokines in Periaortic and Epicardial Adipose Tissue: Differential Expression and Relation to Atherosclerosis*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2010. **17**(2): p. 115-130.
16. C.H. Jung et al., *Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid- induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011. **413**(2): p. 264-9.
17. Kadoglou, N.P.E., et al., *Impact of atorvastatin on serum vaspin levels in hypercholesterolemic patients with moderate cardiovascular risk*. Regulatory peptides, 2011. **170**(1-3): p. 57-61.
18. Cho, J., Han, T., Kang, H., *Combined effects of body mass index and cardio/respiratory fitness on serum vaspin concentrations in Korean young men*. European Journal of Applied Physiology, 2010. **108**(2): p. 347-53.
19. Kim, S., et al., *Lifestyle modification increases circulating adiponectin concentrations but does not change vaspin concentrations*. Metabolism – Clinical and Experimental, 2011. **60**(9): p. 1294-9.
20. Jeong, E., et al., *Circadian Rhythm of Serum Vaspin in Healthy Male Volunteers: Relation to Meals*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010. **95**(4): p. 1869-75.
21. Brunetti, L., et al., *Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat*. Peptides, 2011. **32**(9): p 1866-71.
22. Klötting, N., et al., *Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects*. Diabetologia, 2011. **54**(7): p. 1819-23.
23. Youn, B. S., et al., *Serum Vaspin Concentrations in Human Obesity and Type 2 Diabetes*. Diabetes, 2008. **57**(2): p 372-7.
24. Heiker, J. T., et al., *Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2013. **70**(14): p. 2569–2583.
25. Schäffler, A., et al., *Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue*. Biochimica et Biophysica Acta, 2005. **1732**(1-3): p. 96-102.
26. Oswiecimska, J., et al., *Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity*. Physiological research, 2015. **64**(5): p. 701.
27. Kazama, K., et al., *Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells*. European Journal of Pharmacology, 2012. **686**(1-3): p. 116-23.
28. Kafalidis, G., et al., *Adipokines vaspin and omentin-1 are up-regulated in large for gestational age infants at term*. Cytokine, 2013. **62**(1): p. 70-74.
29. Yang, R. Z., et al., *Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2006. **290**(6): p. 1253-61.
30. Al-Daghri, N. M., et al., *Association between type 2 diabetes mellitus-related SNP variants and obesity traits in a Saudi population*. Molecular Biology Reports, 2006. **290**(6): p. 1253-61.
31. Hong-Yan Pan, Lin Guo and Qiang Li., *Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2010. **88**(1): p. 29-33.

32. Dr. Nanda, B., et al., *Study of Serum Omentin-1 in Relation to Insulin Resistance in Type II Diabetes Mellitus*. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 2015. **14**(12): p. 12-21.
33. Kern, PA., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L and Ranganathan, G., *Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2001. **280**(5): p. 745-51.
34. Du, Y., et al., *Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis*. Cardiovascular Diabetology, 2016. **28**;5: p 90.
35. Maruyama, S., et al., *Fat-derived Factor Omentin Stimulates Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization via Endothelial Nitric Oxide Synthase-dependent Mechanism*. The Journal of Biological Chemistry, 2012. **287**(1): p. 408-17.
36. Yamawaki, H., et al., *Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2011. **408**(2): p. 339-43.
37. Symonds, M.E., Mostyn, A., Pearce, S., Budge, H and Stephenson, T., *Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development*. The Journal of Endocrinology, 2003. **179**(3): p. 293-9.
38. Martos-Moreno, G.Á., et al., *Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism*. European Journal of Endocrinology, 2009. **161**(3): p. 381-389.
39. Körner, A., et al., *Adiponectin expression in humans is dependent on differentiation of adipocytes and down-regulated by humoral serum components of high molecular weight*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2005. **337**(2): p. 540-50.
40. Jousse, C., et al., *Perinatal protein malnutrition affects mitochondrial function in adult and results in a resistance to high fat diet-induced obesity*. Plos one, 2014. **9**(8): p. e104896.
41. Barrios, V., et al., *Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, and growth hormone binding protein in Spanish premature and full-term newborns*. Hormone Research, 1996. **46**(3): p. 130-7.
42. Ong, K., et al., *Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(11): p. 4266-4269.
43. M.B. B.S. Woods, K.A., M.D. Camacho-Hübner, C., M.D. Savage, M.O., and M.B.S.S. Clarck A.J.L., *Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene*. The New England Journal of Medicine, 1996. **335**(18): p. 1363-7.
44. Morison, I.M., Becroft, D.M., Taniguchi, T., Woods, C.G and Reeve, A.E., *Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II*. Nature Medicine, 1996. **2**(3): p. 311-6.
45. Klauwer, D., Blum, WF., Hanitsch, S., Rascher, W., Lee, PD and 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 Paediatrica, 1997. **86**(8): p 826-33.
46. Little, R.E. and Sing, C.F., *Genetic and Environmental Influences on Human Birth Weight*. American Journal of Human Genetics , 1987. **40**(6): p. 512–526.

47. Haig, D., *Altercation of generations: genetic conflicts of pregnancy*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1996. **35**(3): p. 226-32.
48. Verkauskiene, R., et al., *Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age*. *European Journal of Endocrinology*, 2007. **157**(5): p. 605-612.
49. Mu, M., et al., *Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis*. *Archives of cardiovascular diseases*, 2012. **105**(2): p. 99-113.
50. Rich-Edwards, J.W., et al., *Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women*. *Bmj*, 2005. **330**(7500): p. 1115.
51. Harder, T., et al., *Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis*. *American journal of epidemiology*, 2007. **165**(8): p. 849-857.
52. Schultz, N.S., et al., *Impaired leptin gene expression and release in cultured preadipocytes isolated from individuals born with low birth weight*. *Diabetes*, 2014. **63**(1): p. 111-121.
53. Briana, D.D. and A. Malamitsi-Puchner, *Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines*. *European Journal of Endocrinology*, 2009. **160**(3): p. 337-347.
54. Palatianou, M., et al., *Long-term metabolic effects of high birth weight: a critical review of the literature*. *Hormone and Metabolic Research*, 2014. **46**(13): p. 911-920.
55. Ray, J.G., Vermeulen, M.J., Shapiro, J.L. and Kenshole, A.B., *Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study*. *An International Journal of Medicine*, 2001. **94**(7): p. 347-56.
56. Kumari, A.S., *Pregnancy outcome in women with morbid obesity*. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2001. **73**(2): p. 101-7.
57. PHD Black, M.H., MD Sacks, D.A., PHD Xiang A.H and SCD, MPH, MSSA Lawrence, J.M., *The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG- Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(1): p. 56-62.
58. Persson, M., Pasupathy, D., Hanson. U., et al., *Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study*. *BMJ Open*, 2012. **2**(1): p. e000601.
59. Dessì, A., et al., *The biomarkers of fetal growth in intrauterine growth retardation and large for gestational age cases: from adipocytokines to a metabolomic all-in-one tool*. *Expert review of proteomics*, 2015. **12**(3): p. 309-316.
60. Boney, C.M., et al., *Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus*. *Pediatrics*, 2005. **115**(3): p. e290-e296.
61. Cetin, I., et al., *Fetal nutrition: a review*. *Acta Paediatrica*, 2005. **94**(s449): p. 7-13.
62. Ahmad, A., et al., *Indices of Glucose Homeostasis in Cord Blood in Term and Preterm Newborns*. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2016. **8**(3): p. 270-5.
63. Meral, C., et al., *The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2011. **24**(1): p. 166-170.
64. Simental-Mendía, L.E., et al., *Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term*. *BMC pediatrics*, 2012. **12**(1): p. 94.

65. Shashaj, B., et al., *Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians*. Acta Diabetologica, 2016. **53**(2): p. 251-60.
66. Suleymanoglu, S., et al., *Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children*. Diabetes research and clinical practice, 2009. **84**(3): p. 325-328.
67. Körner, A., et al., *Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children*. International Journal of Obesity, 2011. **35**(4): p. 578-86.
68. Akcay, A., et al., *Umbilical cord and fifth-day serum vaspin concentrations in small-, appropriate-, and large-for-gestational age neonates*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2013. **26**(7-8): p. 635-638.
69. Brandt, B., et al., *Omentin, an adipokine with insulin-sensitizing properties, is negatively associated with insulin resistance in normal gestation*. Journal of Perinatal Medicine, 2015. **43**(3): p. 325-31.
70. Souza, C., et al., *Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity*. Diabetes, 2007. **56**(6): p. 1655-61.
71. Moreno, J., et al., *Circulating omentin concentration increases after weight loss*. Nutrition & Metabolism, 2010. **9**;7: p. 27.
72. El-Mesallamy, H., et al., *Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease*. Diabetic Medicine, 2011. **28**(10): p. 1194-200.
73. Auguet, T., et al., *New adipokines vaspin and omentin*. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. BMC Medical Genetics, 2011. **12**: p. 60.
74. Prats-Puig, A., et al., *Toward an Early Marker of Metabolic Dysfunction: Omentin-1 in prepubertal Children*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(9): p. 1905-7.
75. Briana, D.D., et al., *Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies*. Metabolism-Clinical and Experimental, 2011. **60**(4): p. 486-490.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Citlalli Esther Hernández Rodríguez

Candidato para el Grado de Especialista en Pediatría

**TESIS: “DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE VASPINA, OMENTINA,
INSULINA Y GLUCOSA EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO SALUDABLES
DE ACUERDO A PESO PARA EDAD GESTACIONAL”**

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey Nuevo León el 20 de marzo de 1989, hija de Rafael Benjamín Hernández Benítez y Blanca Esthela Rodríguez Alcalá.

Educación: Egresada de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2014.

TABLAS

Tabla 1. Características Demográficas por Grupos de Estudio

		PBEG (n=30)	PAEG (n=12)	PGEG (n=34)	p
Género	Masculino n (%)	17 (56.7%)	6 (50%)	21 (61.6%)	0.766*
	Femenino n (%)	13 (43.3%)	6 (50%)	13 (38.2%)	
Tipo de nacimiento	Parto n (%)	16 (53.3%)	3 (25%)	9 (26.5%)	0.055*
	Cesárea n (%)	14 (46.7%)	9 (75%)	25 (73.5%)	
Edo. Civil	Con compañero n (%)	27 (90%)	9 (75%)	25 (73.5%)	0.226*
	Sin compañero n (%)	3 (10%)	3 (25%)	9 (26.5%)	
Ocupación (%)	Hogar n (%)	27 (90%)	11 (91.7%)	30 (88.2%)	0.734*
	Empleada n (%)	2 (6.7%)	1 (8.3%)	4 (11.8%)	
	Estudiante n (%)	1 (3.3)	0 (0%)	0 (0%)	
Control Prenatal	Si n (%)	21 (70%)	8 (66.7%)	27 (79.4%)	0.58*
	No n (%)	9 (30%)	4 (33.3%)	7 (20.6%)	
Edad Materna (años)	Media+-DE	23.43+- 5.23	26.83+-7-06	24.82+-4.9	0.184**
Número de Gesta		1.50 (1-7)	3 (1-5)	3 (1-6)	0.09***

* Prueba Chi2
 ** ANOVA
 *** Kruskal-Wallis

Tabla 2. Características Antropométricas de los recién nacidos por grupos de estudio

	PBEG (n=30)	PAEG (n=12)	PGEG (n=34)	p
Peso (gramos)	2608.67+- 241.94	3185.83+-519.99	4262.65+-324.62	<0.005*
Talla (centímetros)	48.07+-1.85	49.29+-2.26	52.91+-1.71	<0.005*
Perímetro Cefálico (centímetros)	33.33+-1.10	34.41+-1.29	36.10+-1.24	<0.005*

* ANOVA

Tabla 3. Valores sanguíneos de vaspina, omentina, insulina y glucosa en relación con la antropometría neonatal.

	PBEG	PAEG	PGEG	P
*Vaspina (ng/ml)	0.021 (0.010-1.890)	0.010(0.010-1.520)	0.051(0.010-5.64)	0.266
*Insulina (μUI/mL)	4.51(0.57-20.34)	12.20(1.36-22.41)	7(0.95-114.1)	0.055
Omentina (ng/ml)	328.17 ± 108.04	253.05 ± 98.25	250.91 ± 100.48	0.009*
**Glucosa (mg/dL)	79.50+-22.38	82+-34.17	69.67+-20.90	0.161

*Los datos se dan como medianas (mínimo-máximo). **Los datos se dan como medias ± desviación estándar. ***La diferencia significativa se establece en p<0.05.

Tabla 4. HOMA-IR (Índice de homeostasis de glucosa) por grupos de estudio

	PBEG (n=30)	PAEG (n=12)	PGEG (n=34)	P
HOMA mediana (mínimo-máximo)	0.95(0.06-7.18)	2.75(0.13-6.29)	1.00(0.07-18.03)	0.098

FIGURAS

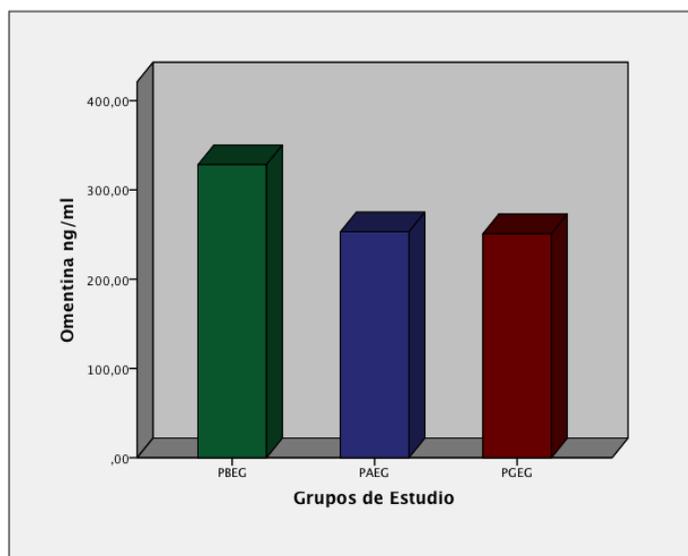


Figura 1. Niveles de omentina sanguínea en relación con la antropometría neonatal.

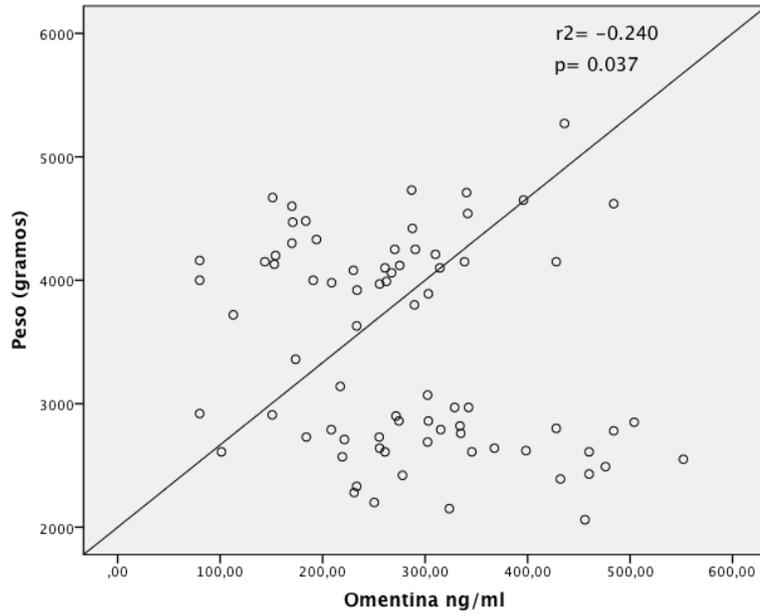


Figura 2. Correlación negativa entre omentina y peso en la población estudiada.

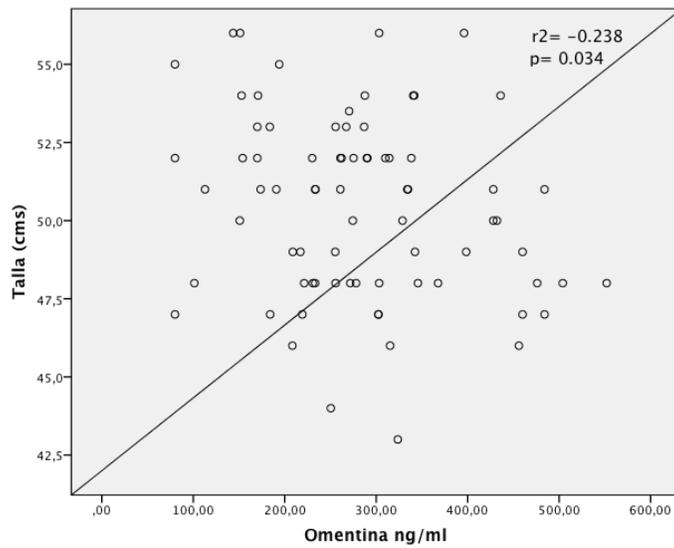


Figura 3. Correlación negativa entre omentina y talla en la población estudiada.

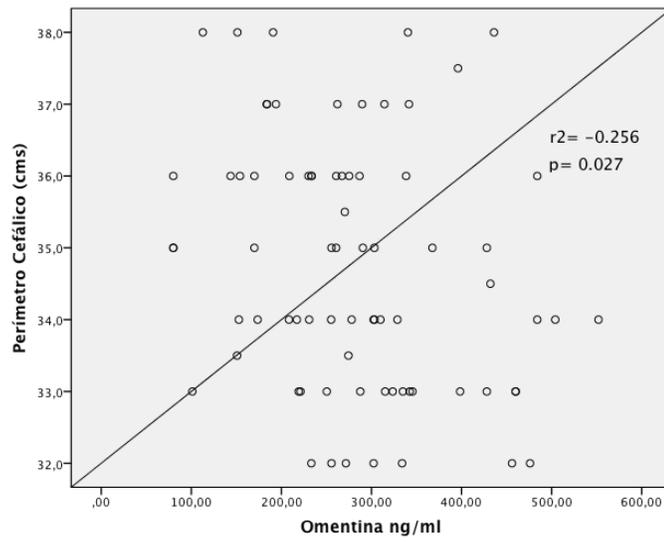


Figura 4. Correlación negativa entre omentina y perímetro cefálico en la población estudiada.

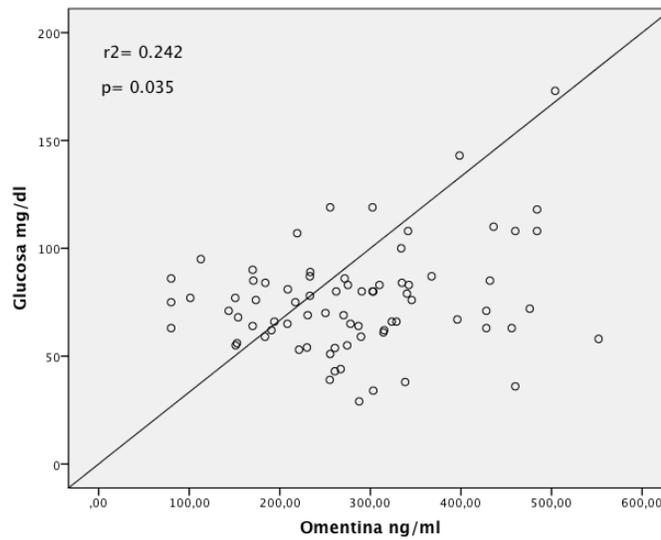


Figura 5. Correlación positiva entre omentina y glucosa en la población estudiada.

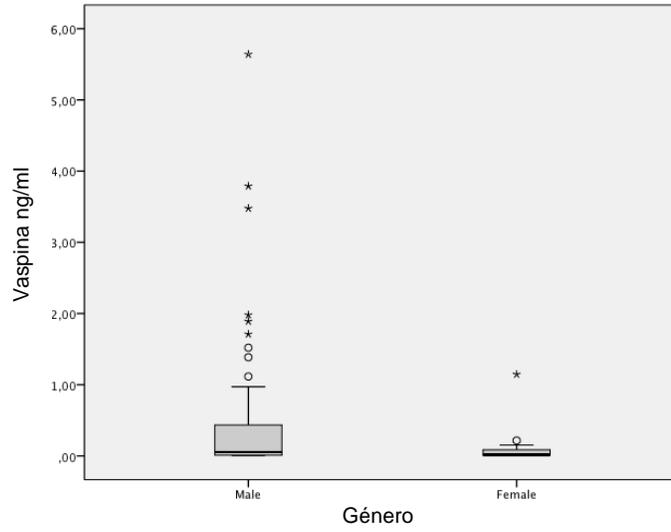


Figura 6. Concentraciones de vaspina en suero en recién nacidos de género masculino (n=44) y femenino (n=32).