

Editorial

Bajo peso al nacimiento y síndrome metabólico

M.V. MARCOS

Consorci Sanitari de Terrassa. Barcelona.

Se utilizan varios términos para describir un crecimiento intrauterino deficiente: retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), crecimiento intrauterino reducido (CIR), pequeño para la edad gestacional o *small-for-gestational age* (SGA), *small-for-date*, y otros, en referencia al retraso de talla, peso o ambos. Actualmente se prefiere utilizar el término hipocrecimiento prenatal (HP), que engloba todos los anteriores.

El crecimiento fetal no es una progresión uniforme de multiplicación celular, sino una serie de procesos anabólicos fundamentalmente distintos que se integran de una forma precisa. Se ha podido reconstruir una gráfica de crecimiento en longitud del feto que puede alcanzar los 100 cm/año. El diferente ritmo de las velocidades de crecimiento y de maduración de los órganos y tejidos fetales explica la heterogeneidad de las alteraciones encontradas en los recién nacidos con hipocrecimiento prenatal en función del momento, la intensidad y la duración del proceso nocivo. Otra particularidad de este período del desarrollo humano es la existencia de la placenta, órgano endocrino que produce hormonas propias y duplica las funciones adrenales e hipofisarias, ya que la mayoría de las hormonas maternas que promueven el crecimiento y la maduración no atraviesa la placenta.

El hipocrecimiento prenatal¹⁻⁴ se define como el peso o la talla de un recién nacido inferiores a los esperados para una edad gestacional determinada. En general, aunque no hay un consenso aceptado internacionalmente, se considera que existe un HP real cuando el recién nacido de edad gestacional entre 37 y 42 semanas tiene un peso igual o inferior a 2.500 g. La valoración de los múltiples trabajos publicados sobre el tema requiere un análisis cuidadoso de los criterios de selección utilizados en cada uno de ellos.

El HP es una patología subestimada si se valoran sólo los datos auxométricos al nacimiento, ya que

pueden pasar desapercibidas alteraciones del crecimiento fetal en períodos medios y tardíos de la gestación. Su frecuencia es variable según el grado de desarrollo del país, y oscila entre un 36% en India y un 8,6% en EE.UU.⁵. En la actualidad se ha producido un incremento paralelo a la mejora de la asistencia perinatal. El estudio de las alteraciones del crecimiento fetal es difícil y ofrece resultados incompletos debido a la combinación de dos factores: métodos de diagnóstico no adecuados y gran variedad étnica de la población. Probablemente la valoración del flujo de la arteria umbilical mediante un estudio Doppler permitirá un mejor seguimiento del crecimiento fetal⁶.

Existen múltiples trabajos publicados en la mayoría de los países desarrollados en los cuales se ha establecido un seguimiento del crecimiento longitudinal espontáneo de estos pacientes, desde el nacimiento hasta la talla final²⁻⁴. El 87% de los pacientes con HP realiza un crecimiento recuperador o *catch-up* antes de los dos años de vida, de tal manera que Hokken et al⁷ han demostrado que este crecimiento recuperador se presenta de forma similar en niños nacidos a término y pretérmino, por lo cual todo paciente con HP que no haya recuperado un percentil 3 a los dos años debe ser estudiado. Posteriormente, los niños pueden recuperar un crecimiento normal bajo en un 2-3% de los casos y los demás serán adultos de talla igual o inferior a -2 SDS⁷.

Se conoce con el término síndrome metabólico, o simplemente síndrome X, un conjunto de trastornos y alteraciones analíticas muy frecuentes en la vida adulta, que comprende: hiperinsulinemia (que evoluciona a intolerancia a la glucosa y posteriormente a diabetes mellitus tipo 2), hipertensión arterial, dislipemia y obesidad central. Posteriormente se han añadido alteraciones de la coagulación, hiperuricemia y microalbuminuria. Esta denominación fue iniciada por Raven y publicada en 1988, aunque se lo conoce también como cuarteto de la muerte por ser la principal causa de muerte en Occidente^{8,9}. Los criterios clínicos y analíticos que definen la presencia de un síndrome metabólico fueron ampliamente descritos por Timar et al¹⁰.

La asociación de bajo peso al nacimiento y mortalidad aumentada en la vida adulta por enfermedad cardiovascular fue publicada por Barker et al¹¹ en un gru-

Correspondencia: Dra. M.V. Marcos Salas.
Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital de Terrassa.
Ctra. de Torrebonica, s/n. 08227 Terrassa.

Manuscrito recibido el 10-6-2002; aceptado para su publicación el 17-6-2002.

po de adultos de 64 años en el Reino Unido. Disponía de dos registros auxométricos de 25.000 recién nacidos. En uno de ellos, de la maternidad de Sheffield de los años 1907-1925, sobre 1.586 varones, encontraron que las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular se reducían a medida que aumentaban el peso, el perímetro craneal y el índice ponderal (peso/longitud³) al nacimiento. En el segundo registro, del condado de Hertfordshire en los años 1911-1930, sobre 5.654 varones hallaron una tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular casi tres veces más alta entre quienes tenían un bajo peso al nacimiento y mantenían un peso al año de vida inferior a 8,2 kg en comparación con los que tenían un peso al año de vida superior a 12,3 kg¹¹.

Trabajando sobre los datos auxológicos de 8.000 individuos se ha establecido que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) era de uno cuando los adultos habían tenido un peso al nacer bajo y habían recuperado al año un peso de 13,3 kg, y esta prevalencia se incrementaba a 8,2 cuando el peso al año de vida era inferior a 8,1 kg. Posteriormente, el mismo autor publicó que la prevalencia de DM2 era de un 40% cuando el peso al nacer era inferior a 2.500 g y que esta prevalencia se reducía a un 14% cuando el peso al nacer era igual o superior a 3.500 g y era independiente del grado de obesidad, tabaquismo o las condiciones socioeconómicas al nacimiento y en la edad adulta. Recientemente el mismo grupo ha publicado que el riesgo relativo de desarrollar el síndrome X en la vida adulta se incrementa de 1 a 18 cuando el peso al nacer era inferior a 2,4 kg. En un grupo más reducido de varones y mujeres con una edad media de 52 años han encontrado que la reducción del perímetro abdominal al nacer se relacionaba con niveles plasmáticos elevados de colesterol LDL y apolipoproteína B. Inicialmente los estudios se limitaron a los varones, a quienes era más fácil seguir por no cambiar de apellidos al casarse; recientemente se ha completado el registro sobre 5.585 mujeres nacidas entre 1923-1930 con resultados similares^{12,13}.

En resumen, este grupo de investigadores¹¹⁻¹³ ha publicado que un bajo ritmo de crecimiento fetal y durante el primer año de vida produce en la vida adulta aumento de la presión arterial, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la coagulación y aumento de la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Otro grupo en San Antonio, sobre una población mixta hispanoamericana de 564 adultos, encontró que el riesgo de desarrollar el síndrome X aumentaba 1,7 veces por cada 10 percentiles que se redujese el peso al nacer y que este riesgo era independiente de raza, sexo y condición socioeconómica¹⁴.

Un tercer grupo independiente en confirmar estos hallazgos epidemiológicos ha sido Phoenix (Arizona, EE.UU.), que estudió a un grupo de indios pima, etnia con gran prevalencia de DM2. La prevalencia del desarrollo de diabetes era de un 30% cuando el peso al nacer era inferior a 2.500 g; con un peso intermedio se

reducía a un 17% y se incrementaba de nuevo al 32% cuando el peso al nacer era superior a 4.500 g¹⁵.

Estos hallazgos epidemiológicos han sido publicados en muchos países¹⁶⁻¹⁸ y sobre diferentes etnias, de tal manera que en la actualidad se habla del nacimiento de una nueva ciencia conocida como Barkerología.

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

Hofman et al¹⁹, mediante la infusión endovenosa de glucosa y posterior administración de tolbutamida, han valorado la respuesta aguda de insulina y el índice de sensibilidad a la misma y han comparado la respuesta en un grupo de niños de talla baja de edades comprendidas entre 7 y 10 años, unos con antecedentes de HP y otros con adecuado peso al nacer. Los niños con antecedentes de HP mostraban una respuesta de insulina exagerada y una sensibilidad reducida. En otro estudio, en un grupo de niños con antecedentes de bajo peso al nacer, se demostró hiperinsulinismo en niños y niñas tanto prepuberales como puberales²⁰.

Otros autores han demostrado que los niños con mayor recuperación en talla y peso eran los que tenían una sensibilidad a la insulina más reducida, mayor elevación de la presión arterial sistólica y mayor aumento de las concentraciones plasmáticas de LDL, y que esta resistencia a la insulina se hacía más evidente durante la pubertad²¹⁻²³.

Ibáñez et al han estudiado a un amplio grupo de niñas con pubarquia prematura (PP), definida como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años, seguidas durante la infancia y la adolescencia, y han demostrado que a medida que se reduce el peso al nacimiento expresado en SDS aumentan las alteraciones endocrinometabólicas. Durante la infancia se detecta la presencia de hiperinsulinemia, con aumento de la glucemia y la insulina media, en el test de tolerancia oral a la glucosa. Durante la adolescencia se presentan hiperandrogenismo ovárico funcional (oligo o amenorrea, hirsutismo y exagerada respuesta a los agonistas de la gonadolibarina), dislipemia (gran concentración de triglicéridos, elevada relación LDL/HDL), cifras elevadas de IGFBP-1 y mayor número de ciclos anovulatorios. El tratamiento con sensibilizantes de la acción de la insulina ha conseguido revertir gran parte de estas alteraciones endocrinometabólicas²⁴⁻²⁷.

Todavía no existe un consenso internacional para el estudio de la resistencia a la insulina durante la infancia y la adolescencia²⁸. Actualmente se utiliza la prueba de tolerancia a la glucosa oral como método de cribado para el estudio de la resistencia a la insulina en adolescentes con hiperandrogenismo ovárico funcional²⁹.

Las adolescentes con antecedentes de HP tienen tendencia a presentar una pubertad adelantada, con menarquia a una edad media de 11,3 años³⁰.

Es un hecho conocido desde hace años que un útero de tamaño reducido puede alterar el crecimiento fetal.

Practicando ecografías pélvicas a un grupo de adolescentes con antecedentes de HP y a un grupo control se encontró que las adolescentes con HP tienen útero y volumen ovárico reducidos y estos ovarios no presentan morfología de poliquistosis. Estudiando el contenido plasmático de folitropina (FSH) en adolescentes con antecedentes de HP, se lo encontró elevado, indicando la repercusión del retraso del crecimiento intrauterino en los genitales internos y la celularidad ovárica³¹.

En el varón la función gonadal también puede verse afectada cuando se han producido unas condiciones adversas en el período fetal, y estas alteraciones pueden trascender a la vida adulta. El HP se asocia a una reducción del tamaño testicular y a un aumento de gonadotropinas. Posteriormente se ha demostrado que los adultos con antecedentes de HP tienen una mayor prevalencia de subfertilidad inexplicada y que los niños con hipospadias tienen un bajo peso al nacimiento. Recientemente ha sido descrito un aumento de la FSH en niños y niñas lactantes con bajo peso al nacer, en un intento de relacionar el crecimiento fetal reducido y la fertilidad en la vida adulta³².

Sobre el eje GH-IGF-I, la deficiencia aislada de somatotropina (GH) es más frecuente en el HP que en los niños con peso adecuado al nacimiento. El grado de resistencia a la hormona del crecimiento en niños con HP ha sido cuantificada en un 20% en comparación con pacientes con deficiencia aislada de GH y peso adecuado al nacimiento, y esta resistencia a la GH es inferior a la observada en niñas con síndrome de Turner. El tratamiento con GH durante largos períodos en la infancia ha permitido a estos pacientes recuperar un carril de crecimiento prácticamente normal³³.

Las alteraciones provocadas al reducir la dieta energética en animales de experimentación son conocidas desde hace varias décadas³⁴. Las hipótesis utilizadas para explicar la relación existente entre la reducción del crecimiento fetal en el hombre y el desarrollo de una resistencia a la acción de la insulina en la vida adulta han sido varias.

1. Causa ambiental: hipótesis del fenotipo ahorrador. Sugiere que el crecimiento fetal reducido produce unas alteraciones cuantitativas y cualitativas en los órganos y tejidos implicados en beneficio de otros, de tal manera que para preservar el crecimiento cerebral el feto se ve

en la obligación de reducir la sensibilidad a la insulina en otros tejidos y órganos, fundamentalmente hígado, músculo, tejido adiposo, etc., y estos cambios estructurales y funcionales programados *in utero*, posteriormente se aplican en la vida adulta. A escala molecular se han publicado diferentes lugares de lesión celular³⁵⁻³⁸. La deficiencia de GH en el adulto se acompaña de una serie de alteraciones endocrinometabólicas muy similares a las descritas en el síndrome metabólico. Es posible que la deficiencia real o parcial (resistencia) de GH encontrada con frecuencia en el HP sea una de las causas desencadenantes del síndrome X³⁹.

2. Causa genética: hipótesis fetal. Todas las alteraciones metabólicas halladas en el adulto con antecedentes de HP tendrán su causa en la presencia de genes que determinan una insulinoresistencia del feto, y estos genes, que son favorables para la supervivencia del feto en situación de restricción energética, se convierten en genes nocivos para la misma población en condiciones de exceso de alimentación⁴⁰.

Sabemos que existen enfermedades monogénicas en las que está implicado el gen del receptor de la insulina en las que hay insulinoresistencia y grave retraso del crecimiento intrauterino. Hay otros genes candidatos, pero hasta la actualidad no son bien conocidos⁴¹.

3. Causa mixta. Como ocurre en otras patologías complejas, lo más probable es que la suma de situaciones desarrolle un *gradiente de patologías* en función del tipo de hecho nocivo, la duración, la intensidad, el momento, etc., que unido a la variabilidad del crecimiento fetal hacen del HP y sus "secuelas" uno de los temas de investigación más interesantes en la actualidad. El hallazgo reciente de una hormona que relaciona la resistencia a la insulina con el incremento de la adiposidad es uno de ellos⁴².

Los estudios epidemiológicos han servido para lanzar una llamada de atención sobre las graves repercusiones en las expectativas de vida que puede producir una alteración del crecimiento y la maduración fetal, y ante una situación tan compleja las medidas terapéuticas más eficaces son de índole preventiva: evitar la malnutrición materna previa y durante la gestación; mejorar las técnicas de estudio del crecimiento fetal para establecer medidas correctoras de forma precoz; utilizar GH durante la infancia y posiblemente durante la vida adulta; normas de alimentación (lactancia materna con suplementos de calcio y fósforo, o bien lactancia artificial con fórmulas enriquecidas con estos minerales, similares a las utilizadas en los pretérminos hasta recuperar los tres kilos); evitar el sobrepeso en todos los pacientes con antecedentes de HP; y estimular energicamente el ejercicio físico y evitar el sedentarismo. La instauración de tratamientos con sensibilizantes de la acción de la insulina y otros fármacos específicos en personas con alto riesgo de desarrollar un síndrome metabólico podría ser considerada en estudios multicéntricos⁴³⁻⁴⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albertsson-Wikland K, Kalberg J. Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr* 1994;399(Suppl):64-70.
2. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vibbergsson G, Rosberg S Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82: 438-43.
3. Kalberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small for gestational age infant: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995;38:733-9.
4. Vicens-Calvet E, Espadero R, Carrascosa A, on behalf of Spanish SGA Collaborative Group Longitudinal Study of pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 381-8.
5. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:340-7.
6. Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:111-5.
7. Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Lemmen RJ, Den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SMPF Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38:267-71.
8. Reaven GM Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
9. Reaven GM Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med Suppl* 1994;736:13-22.
10. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X. A review. *Can J Cardiol* 2000;16:779-89.
11. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
12. Osmond C, Barker DJP, Winter PD Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;306:472-6.
13. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentration in adult life. *BMJ* 1993;307:1524-7.
14. Keith MG, Barker DJP Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):1344-52.
15. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Benett PH Low birthweight type II diabetes in Pima Indians. *Diabetologia* 1993;36(Suppl 1):A4.
16. Chatelain P Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): Long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul* 2000;33:33-6.
17. Léger J, Lévy-Marchal C, Bloch M, Czernichow P. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 1997;315:341-7.
18. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc* 2000;59:257-65.
19. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-6.
20. Potau N, Gussinyé M, Sánchez-Ufarte C, Riqué S, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Hyperinsulinemia in pre- and post-pubertal children born small for gestational age. *Horm Res* 2001;56: 146-50.
21. Bavdekar A, Yajnik C, Fall C, Bapat S, Pandit AN, Deshande V, et al Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children. Small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 1999;48: 2422-9.
22. Chiarelli F, Di Ricco L, Mohn A, De Martino A, Verrotti A. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1999;428:62-5.
23. Cianfarani S, Geremia C, Germani D, Scire G, Maiorana A, Boemi S. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Horm Res* 2001;55(Suppl):7-10.
24. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-62.
25. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4739-41.
26. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 2000;53:523-7.
27. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of low-birthweight effect. *Clin Endocrinol* 2001;55:667-72.
28. Kahn R. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998;21:310-4.
29. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans JS, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-23.
30. Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez F, De Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birthweight. *Pediatrics* 2000;106:e72.
31. Ibáñez L, Potau N, De Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2624-7.
32. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, de Zegher F. Hypersecretion of FSH in infant boys and girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1986-8.
33. De Zegher F, Francois I, Van Helvoirt M, Beckers D, Ibáñez L, Chatelain P. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *TEM* 1998;9:234-7.
34. Widdowson EM. Immediate and long-term consequences of being large or small at birth: a comparative approach. En: Elliott K, Knight J, editors. *Size at birth*. Ciba Symposium. Amsterdam: Elsevier, 1974; p. 65-82.
35. Hales CN Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:184-7.
36. Henriksen T. Foetal nutrition, foetal growth restriction and health later in life. *Acta Paediatr Suppl* 1999;429:4-8.
37. Jaquet D, Vidal H, Hankard R, Czernichow P, Levy-Marchal C. Impaired regulation of glucose transporter 4 gene expression in insulin resistance associated with in utero undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3266-71.
38. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Raven GM Insulin resistance as predictor of age-related disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3574-8.
39. Johannsson G, Bengtsson BA. Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 1999;22:41-6.
40. Hattersley AT, Tooke M. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-92.
41. Jeanpierre M. Gènes et retards de croissance intra-utérins. *Arch Pédiatr* 1998;5(Suppl):332-7.
42. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown J, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
43. Granberry M, Fonseca V. Insulin resistance syndrome: Options for treatment. *South Med J* 1999;92:2-15.
44. Roberts K, Dunn K, Jean S, Lardinois CK. Syndrome X: Medical nutrition therapy. *Nutr Rev* 2000;58:154-60.
45. Stevens-Simon C, Orleans M Low-birthweight prevention programs: The enigma of failure. *Birth* 1999;26:184-91.