



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Programa de Doctorado en Biomedicina

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DEL PERFIL  
METABÓLICO, INFLAMATORIO Y  
OXIDATIVO DE NIÑOS PREPUBERALES  
CON ANTECEDENTES DE  
PREMATURIDAD Y RETRASO DEL  
CRECIMIENTO EXTRAUTERINO**

**EVALUATION OF THE METABOLIC, INFLAMMATORY AND  
OXIDATIVE PROFILE IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH A  
HISTORY OF PREMATURITY AND EXTRA-UTERINE  
GROWTH RESTRICTION**

Dirigida por  
Mercedes Gil Campos  
Juan Luis Pérez Navero

**MARIA DOLORES ORDÓÑEZ DÍAZ**

Córdoba, 02 Abril de 2022

TITULO: *EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO, INFLAMATORIO Y OXIDATIVO DE NIÑOS PREPUBERALES CON ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO*

AUTOR: *María Dolores Ordóñez Díaz*

---

© Edita: UCOPress. 2022  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/ucopress@uco.es>

---



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**  
**Programa de Doctorado de Biomedicina**

**TESIS DOCTORAL**

**EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO,  
INFLAMATORIO Y OXIDATIVO DE NIÑOS  
PREPUBERALES CON ANTECEDENTES DE  
PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO  
EXTRAUTERINO**

**EVALUATION OF THE METABOLIC, INFLAMMATORY AND  
OXIDATIVE PROFILE IN PREPUBERTAL CHILDREN WITH A  
HISTORY OF PREMATURITY AND EXTRA-UTERINE GROWTH  
RESTRICTION**

**Directores**

**Prof. Dra. Mercedes Gil Campos**

**Prof. Dr. Juan Luis Pérez Navero**

**MARIA DOLORES ORDÓÑEZ DÍAZ**

**Córdoba, 02 de Abril de 2022**





## TITULO DE LA TESIS

# EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO, INFLAMATORIO Y OXIDATIVO DE NIÑOS PREPUBERALES CON ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO

**DOCTORANDO/A: Maria Dolores Ordoñez Diaz**

## INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

La doctoranda Maria Dolores Ordóñez Díaz ha cumplido en tiempo y de forma excelente todos los objetivos planteados. Estos han sido abordados progresivamente y actualmente se han publicado tres artículos para la tesis programada por compendio de artículos publicados en JCR con índice de impacto Q1-JCR.

Además, ha participado en cursos de formación, y en múltiples actividades complementarias tanto en investigación como en docencia completando sobradamente su programa de formación. Destaca su participación en varios congresos nacionales con comunicaciones relativas a la temática de su programa de doctorado. Por tanto, el progreso ha sido excelente.

Se ha realizado un trabajo de tesis doctoral exhaustivo y de gran calidad. La doctoranda ha aprendido metodología de la investigación, con aprendizaje de pruebas de campo y abordando distintas tecnologías aplicables a su ámbito profesional y de conocimiento. Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

**Córdoba, 14 Marzo de 2022**

**Firma del/de los director/es**

GIL CAMPOS  
MARIA  
MERCEDES -  
44286271R

Firmado digitalmente por GIL CAMPOS  
MARIA MERCEDES - 44286271R  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,  
serialNumber=IDCES-44286271R,  
givenName=MARIA MERCEDES,  
sn=GIL CAMPOS, cn=GIL CAMPOS  
MARIA MERCEDES - 44286271R  
Fecha: 2022.04.02 19:02:46 +02'00'

**Fdo.: PROF.DRA. MERCEDES  
GIL CAMPOS**

PEREZ NAVERO JUAN  
LUIS - 30060508Z

Firmado digitalmente por PEREZ NAVERO JUAN LUIS -  
30060508Z  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,  
serialNumber=IDCES-30060508Z, givenName=JUAN LUIS,  
sn=PEREZ NAVERO, cn=PEREZ NAVERO JUAN LUIS -  
30060508Z  
Fecha: 2022.03.16 09:08:18 +01'00'

**Fdo.: PROF. DR. JUAN LUIS  
PÉREZ NAVERO**



**“El eco de lo que hacemos ahora, resuena en la eternidad”**  
**—Marco Aurelio, Meditaciones Libro VII—**



*A Jesús y Elenita*



## **Agradecimientos**

En primer lugar, agradecer a la Dra. Mercedes Gil por haber confiado en mi persona para realizar esta Tesis y haber transmitido la ilusión del pediatra investigador. Eres un ejemplo de dedicación, amor y afán por tu trabajo. Ha sido un gran honor haber compartido contigo estos años de enseñanza y aprendizaje. Gracias por guiarme, corregirme, y por tu paciencia.

Al Dr. Juan Luis Pérez, por representar la figura de pediatra, jefe y director perseverante, trabajador y con capacidad para conseguir todo aquello que te propone. Gracias por tu empeño constante y comprometido con la innovación, la investigación y el desarrollo de la Pediatría.

A la Dra. Katherine Flores, que con gran ímpetu ha dado sostén a la base del estudio y nos ha transmitido su alto nivel científico nutricional. Gracias por tu ayuda, una y otra vez.

A Maria Carmen Villanueva, por su gran soporte y esfuerzo en perfeccionar toda la estadística de la Tesis Doctoral, y por el tiempo robado en las madrugadas.

A las Dras. Concepción María Aguilera y Josune Olza, que con esfuerzo y excelencia han proporcionado los resultados y mediciones necesarias para la realización de este trabajo.

A la Dra. Maria José de la Torre, por su contribución desinteresada y su capacidad para transmitir su conocimiento en la investigación. Gracias por dedicarme tus horas y enseñarme que todo lo que se trabaja se consigue.

Al Dr. Ángel Gil, por su disponibilidad constante y colaboración. Su apoyo, revisiones y correcciones han sido fundamentales para poder finalizar esta Tesis Doctoral.

Gracias a vosotros, autores de la Tesis, por haber permitido que este gran reto se alcance. Y gracias a vuestras familias por el tiempo robado.

*A mis PADRES... que con su sacrificio y esfuerzo, me han regalado la posibilidad de vivir la vida que tengo. Jamás podré saldarles esa deuda.*

*A mi PADRE...todo es CORAZÓN. Gracias por ser un ejemplo con tu bondad, por enseñarnos que en la vida todo se consigue con afán, perseverancia y trabajo, y sin hacer daño. Gracias por cuidarnos, y por lo que renunciaste para que nada nos faltase. Te quiero mucho PAPÁ.*

*A mi MADRE...que con sus ojos dispara ALEGRÍA e ilumina nuestra familia. Gracias por tu optimismo y entusiasmo, por plantar siempre esperanza cuando algo duele, por ahuyentar lo malo, y transmitirnos que la vida hay que vivirla con ilusión. Gracias por tu dedicación y procurar siempre nuestro bien. Te quiero mucho MAMÁ.*

*A mis hermanas GENOVEVA y MARTA...por todo lo vivido juntas. Gracias por brindarme tan buenos momentos y recuerdos de mi infancia. Gracias por estar siempre ahí, por apoyarme cuando lo he necesitado, y por acompañarme en todo lo bueno que me dio la vida. Sin vosotras, nada sería igual. Estoy orgullosa de vosotras, os quiero mucho HERMANAS.*

*A mis queridos ABUELOS, a mi suegro RAFAEL y al resto de familiares amados que se han ido... están en otro mundo, en otra vida, pero a nuestro lado.*

*A MARIA ANGUSTIAS..., que me regala todo su tiempo cuando lo necesito, y si no lo tiene lo fabrica para mí. Gracias por enseñarnos a hacer familia y a tener constancia para conseguir los logros.*

*A mis cuñados y cuñadas y resto de familiares, que siempre están a nuestro lado aún en la distancia. A mis entrañables sobrinos y sobrinas, por ser la alegría de la familia. Estaré siempre para vosotros.*

*A mi amigo-hermano JOAQUÍN, compañero desde hace más de veinte años. Gracias por escuchar siempre mi desahogo, y alegrarte más que yo de mis golpes de suerte. Te mereces todo lo mejor de la vida.*

*A mis compañeras/os de la unidad de Neonatología, por las horas de trabajo y alegrías compartidas, por vuestro apoyo y ánimo constante. Gracias Maria José, Mariola, Pilar, Inés, Lorena, Raquel, Lola, Mercedes, Jesús, y Maria Victoria, a la que agradezco los momentos de risas en esta odisea del Doctorado.*

*Al resto de profesionales de la unidad de Neonatología, mi segunda casa, donde me siento tan querida y valorada. A Vanesa Cabrera, excelente compañera y amiga, que no dudó en colaborar fotografiando a nuestros protagonistas.*

*A los demás compañeros y residentes del hospital. El destino quiso que me rodeara de los mejores pediatras.*

*Y como no, a mi esposo JESÚS...por ser mi ángel de la guarda. Desde que te conocí, todo lo que me ha pasado es bueno. Gracias por tu paciencia, tu amor incondicional, por saber adaptarte a mi entorno y trabajo, por apoyarme siempre en mis dediciones, y por animarme en los momentos difíciles. Sin tu ayuda, este trabajo no se habría terminado. Te quiero VIDA MÍA.*

*A ELENITA...es mi vida y mucho más. Gracias por aliviar mis problemas con tu sonrisa y la ternura de tus ojos, por sacar lo mejor de mí, por ser mi luz cada día. Perdóname por los momentos perdidos, que recuperaremos. Te quiero MI NIÑA.*

*Y, finalmente, quiero dar las gracias a todos los NIÑOS y FAMILIAS implicadas en la realización de esta Tesis Doctoral. Gracias eternamente por vuestra colaboración y permitir que, con cada pasito, avancemos en la andanza de la Neonatología. También quiero agradecer a "nuestros neonatos" protagonistas de las fotografías, y a sus padres. Enhorabuena por vuestra lucha y ejemplo de fortaleza.*



---

**ÍNDICE**

<b>1. Abreviaturas .....</b>	<b>19</b>
<b>2. Resumen .....</b>	<b>21</b>
<b>3. Summary .....</b>	<b>25</b>
<b>4. Introducción .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1. Prematuridad y sus consecuencias .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2. Crecimiento fetal retrasado .....</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Crecimiento extrauterino retrasado .....</b>	<b>36</b>
<b>4.4. Tejido adiposo, adipoquinas e inflamación .....</b>	<b>38</b>
<b>4.5. Estrés oxidativo y sistema antioxidante .....</b>	<b>42</b>
<b>5. Hipótesis de trabajo.....</b>	<b>47</b>
<b>6. Objetivos .....</b>	<b>51</b>
<b>6.1. Objetivo general .....</b>	<b>53</b>
<b>6.2. Objetivos específicos .....</b>	<b>53</b>
<b>7. Material y métodos.....</b>	<b>55</b>
<b>7.1. Diseño experimental .....</b>	<b>57</b>
<b>7.2. Participantes .....</b>	<b>57</b>
<b>7.3. Evaluación clínica .....</b>	<b>59</b>
<b>7.4. Antropometría, exploración física y medición de tensión arterial .....</b>	<b>60</b>
<b>7.5. Valoración nutricional y de la actividad física .....</b>	<b>61</b>
<b>7.6. Muestreo y análisis bioquímico general .....</b>	<b>62</b>
<b>7.7. Biomarcadores de inflamación .....</b>	<b>62</b>
<b>7.8. Adipoquinas .....</b>	<b>63</b>
<b>7.9. Antioxidantes enzimáticos endógenos .....</b>	<b>63</b>
<b>7.10. Antioxidantes no enzimáticos exógenos .....</b>	<b>64</b>
<b>7.11. Análisis estadístico .....</b>	<b>65</b>
<b>8. Resultados y discusión .....</b>	<b>67</b>
<b>8.1. Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children .....</b>	<b>71</b>

8.2. Plasma Adipokines Profile in Prepubertal Children with a History of Prematurity or Extrauterine Growth Restriction .....	83
8.3. Impaired Antioxidant Defence Status Is Associated With Metabolic-Inflammatory Risk Factors in Preterm Children With Extrauterine Growth Restriction: The BIORICA Cohort Study .....	101
9. Producción científica adicional derivada de la tesis doctoral .....	117
9.1. Publicaciones científicas adicionales.....	119
9.2. Comunicaciones en congresos y reuniones científicas .....	119
10. Premios y financiación .....	121
11. Conclusiones .....	125
11.1. Conclusión general .....	127
11.2. Conclusiones específicas .....	127
12. Bibliografía .....	129

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1. Tasas estimadas de nacimientos prematuros mundiales en 2014 ..</b>	<b>31</b>
<b>Figura 2. Ratios de riesgo ajustados para la mortalidad por todas las causas desde el nacimiento hasta los 45 años por edad gestacional al nacer en comparación con el nacimiento a término .....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 3. Ratios de riesgos ajustados e intervalo de confianza del 95 % para las asociaciones entre el parto prematuro y los resultados de salud a las edades de 18 a 45 años en comparación con el parto a término .....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 4. La hipótesis de la insulina fetal y el riesgo de enfermedad metabólica .....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 5. Hipótesis sobre la programación metabólica .....</b>	<b>36</b>
<b>Figura 6. Estrés oxidativo, antioxidantes, enfermedades mediadas por radicales libres y biomarcadores .....</b>	<b>44</b>



## 1. ABREVIATURAS

**AEUG:** Adequate extrauterine growth

**CAT:** Catalasa

**FGR:** Fetal growth restriction

**ECV:** Enfermedad cardiovascular

**EG:** Edad gestacional

**EO:** Estrés oxidativo

**ERNS:** Especies reactivas de nitrógeno

**EROs:** Especies reactivas de oxígeno

**EPM:** Edad postmenstrual

**EUGR:** Extrauterine growth restriction

**GGT:** Gamma-glutamil transferasa

**GPx:** Glutación peroxidasa

**GR:** Glutación reductasa

**GSH:** Glutación reducido.

**GSSG:** Glutación oxidado

**HTA:** Hipertensión arterial

**IL1- $\beta$ :** Interleuquina 1 beta

**IL-6:** Interleuquina 6

**IL-8:** Interleuquina 8

**IMC:** Índice de masa corporal

**IMIBIC:** Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba

**IUGR:** Intrauterine growth restriction

**HDL-c:** High-density lipoprotein cholesterol

**HGF:** Factor de crecimiento hepatocitario

**HURS:** Hospital Universitario Reina Sofía

**HOMA-IR:** homeostatic model assessment of insulin resistance

**LDL-c:** Low-density lipoprotein cholesterol

**MCPI:** Marcador quimioattractivo de los macrófagos tipo 1

**NGF:** Factor de crecimiento neural

**P3:** Percentil 3

**P10:** Percentil 10

**PAI1:** Inhibidor del factor activador del plasminógeno 1

**PCR:** Proteína C reactiva

**PEG:** Pequeños para la edad gestacional

**RL:** Radicales libres

**RN:** Recién nacidos

**SM:** síndrome metabólico

**SOD:** Superóxido dismutasa

**TA:** Tensión arterial

**TAD:** Tensión arterial diastólica

**TAS:** Tensión arterial sistólica

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa

## 2. RESUMEN

### Introducción

El crecimiento extrauterino retrasado (EUGR: extrauterine growth restriction) es una condición adversa frecuente en los recién nacidos (RN) muy prematuros, definida mayoritariamente como la presencia de un peso inferior al percentil 3 (P3) o P10 a las 36 semanas de edad gestacional (EG) corregida y/o al alta domiciliaria. Aunque hoy en día se conoce que el EUGR se relaciona como el deterioro del crecimiento posterior o resultados neurológicos adversos, hay muy pocos datos disponibles sobre la influencia del EUGR en otros ámbitos como el estado inflamatorio o el nivel de estrés oxidativo, estrechamente relacionados con el desarrollo de enfermedades crónicas. Se conoce que los niños con crecimiento fetal retrasado (FGR: fetal growth restriction) pueden asociar morbilidades metabólicas y un mayor nivel de inflamación relacionadas con cambios en la adiposidad y un estado antioxidante deteriorado. De manera similar, el desarrollo del tejido adiposo y los mecanismos antioxidantes pueden verse comprometidos en niños prematuros con EUGR, y producir efectos permanentes a largo plazo.

### Hipótesis de trabajo

Los niños con antecedente de prematuridad (nacidos a las  $\leq 32$  semanas de EG) y afectados de un EUGR, comparados con niños nacidos prematuros con crecimiento postnatal adecuado y con los niños nacidos a término sanos, pueden mostrar valores diferentes en biomarcadores metabólicos e inflamatorios, así como déficits en el estado de defensa antioxidante, en edades precoces de la vida como en la etapa prepuberal. Estos cambios podrían condicionar un mayor riesgo metabólico y cardiovascular en edades posteriores.

### Objetivo

Evaluar el perfil de biomarcadores inflamatorios y de adipocinas así como el estado antioxidante enzimático en niños prepúberes con antecedentes de prematuridad sin FGR, con y sin EUGR, en comparación con un grupo de niños sanos nacidos a término.

## **Metodología**

En total, 211 niños prepuberales fueron reclutados y clasificados en tres grupos: 38 niños con antecedentes de prematuridad y EUGR (Grupo EUGR); 50 con antecedentes de prematuridad y crecimiento extrauterino adecuado (Grupo AEUG); y 123 niños control nacidos a término sanos (Grupo control).

Se evaluaron los parámetros antropométricos y la tensión arterial (TA). Se cuantificaron los niveles de marcadores bioquímicos generales, enzimas hepáticas, perfil lipídico y marcadores del metabolismo hidrocarbonado como la insulina o la resistencia a la insulina (IR), calculada con la evaluación del modelo homeostático de IR (HOMA-IR). También se determinó la concentración plasmática de las adipoquinas adiponectina, resistina y leptina y las citoquinas proteína C reactiva (PCR), interleuquina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, factor de crecimiento hepatocitario (HGF), factor de crecimiento neural (NGF), marcador quimioatractivo de los macrófagos tipo 1 (MCP1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e inhibidor del factor activador del plasminógeno 1 (PAI1). El sistema de defensa antioxidante se evaluó con las mediciones de las actividades de catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR) en eritrocitos lisados, y de los niveles plasmáticos de los antioxidantes  $\alpha$ -tocoferol, retinol y  $\beta$ -caroteno.

## **Resultados**

Los niños EUGR mostraron un mayor riesgo de retraso ponderoestatural que los niños AEUG, y puntuaciones Z de índice de masa corporal (IMC) más bajas en comparación con los niños de control, así como valores más altos de TA y mayor porcentaje de hipertensión arterial (HTA) en relación con los otros niños. Los grupos EUGR y AEUG presentaban valores más bajos de HDL-colesterol (HDL-c) y más altos de gamma glutamil transferasa (GGT) que los niños del grupo control. Además, se encontraron valores más altos de glucosa en los niños EGUR, y de LDL-colesterol (LDL-c), HOMA-IR e insulina en niños prematuros con AEUG.

Se observaron niveles más altos de TNF- $\alpha$ , HGF y MCP-1 en el grupo EUGR en comparación con los otros dos grupos, y valores más altos de PAI-1 en el grupo AEUG en comparación con los otros niños. Adicionalmente, los niños prematuros, con y sin EUGR, mostraron valores más altos de PCR e IL-8 que los niños control.

En relación con los niveles de adipoquinas, los niños EUGR exhibieron los niveles más bajos de adiponectina y los niveles más altos de resistina. Los niños del

grupo AEUG también mostraron valores más bajos de adiponectina y más altos de resistina que los niños control, y elevación en los niveles de leptina en comparación con los niños de los otros grupos.

En cuanto a la evaluación de las enzimas antioxidantes, los niños prematuros con antecedente de EUGR tenían menor actividad CAT que los otros dos grupos y menor actividad GPx que los niños control. Además, se detectaron actividades más bajas de SOD, GPx y GR en el grupo de niños prematuros con AEUG en comparación con los controles. Sin embargo, las concentraciones de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -caroteno y retinol fueron más altas en los grupos niños de los grupos EUGR y AEUG que en los niños a término. El análisis de correlación mostró que las adipoquinas, las actividades antioxidantes enzimáticas y los antioxidantes plasmáticos se relacionaron significativamente con la mayoría de las variables metabólicas y con los biomarcadores proinflamatorios especialmente en los niños prematuros, con y sin EUGR.

### Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio fueron que los niños con antecedentes de prematuridad y EUGR exhibieron peores tasas de crecimiento, cifras de TA más altas y un perfil de adipoquinas más desfavorable que los niños prematuros sin EUGR y los controles. Además, los niños del grupo EUGR tuvieron una elevación en las concentraciones de la mayoría de las citoquinas proinflamatorias analizadas y una disminución en la actividad enzimática antioxidante, correlacionados a su vez con varios componentes del síndrome metabólico (SM).

De acuerdo con la hipótesis de los orígenes del desarrollo, la prematuridad y la desnutrición intrauterina resultante en un crecimiento fetal deficiente, pueden programar morbilidades posteriores como la HTA, la diabetes, obesidad o SM. Los factores implicados en esta programación no están completamente dilucidados. El desequilibrio entre los mecanismos de pro y antioxidación observados en los sujetos afectados de FGR podría participar a la patogenia de la obesidad y las comorbilidades asociadas al SM. Además, la activación de la inflamación relacionada con cambios en el adipocito y un mayor acumulo de tejido adiposo visceral observada en los niños pequeños para la edad gestacional tras un FGR puede contribuir a reducir aún mas la capacidad antioxidante y aumentar la producción de radicales libres, incrementado así el riesgo de

complicaciones metabólicas, la enfermedad cardiovascular y otras patologías relacionadas con el estrés oxidativo.

Teniendo en cuenta la premisa de que los insultos en la vida temprana del organismo pueden conllevar respuestas adaptativas, el EUGR, presente con una frecuencia variable pero generalmente alta en los RN más prematuros, puede compartir vías fisiopatológicas comunes con el FGR y hacerlos particularmente susceptibles al desarrollo de complicaciones en etapas posteriores. Sin embargo, la influencia de este retraso del crecimiento postnatal en los resultados metabólicos, nivel de inflamación y antioxidantes en los niños prematuros ha sido poco evaluada. Igualmente, se necesitan estudios que aclaren si la interacción entre la inflamación de bajo grado y un perfil adverso de adipoquinas relacionados con la disrupción del un tejido adiposo aberrante en los niños prematuros con EUGR, puede contribuir en los resultados metabólicos adversos.

### **Conclusiones**

El deterioro del crecimiento neonatal durante la hospitalización en niños nacidos prematuros aumenta el riesgo de hipocrecimiento posterior e hipertensión arterial.

El retraso del crecimiento extrauterino conduce a cambios adversos en el perfil de adipoquinas, una elevación en los biomarcadores proinflamatorios y una deficiencia en el sistema enzimático antioxidante en la edad prepuberal.

El estrés metabólico postnatal en los niños prematuros con deterioro del crecimiento puede condicionar la persistencia de estos hallazgos en etapas posteriores de la vida y repercutir negativamente en la salud cardiometabólica.

Sobre la base de nuestros hallazgos, consideramos que es necesario realizar más investigaciones y programas de seguimiento en poblaciones de niños prematuros con retraso del crecimiento extrauterino para predecir la homeostasis metabólica y prevenir el riesgo cardiovascular en el adulto.

### 3. Summary

#### Introduction

The extrauterine growth restriction (EUGR) is a common adverse condition of very preterm infants, mostly defined as the presence of a weight-for-age less than the 3rd percentile (P3) or P10 at 36 36-weeks' postmenstrual age (PMA) and /or at hospital discharge. Although it is widely known that EUGR is associated with a posterior impaired growth or adverse neurological outcomes, few data are available on the influence of the EUGR on other areas such as the inflammatory state or the level of oxidative stress, closely related with the development of chronic diseases. Children with fetal growth restriction (FGR) may associate metabolic morbidities and a higher level of inflammation related with changes in adiposity and an impaired antioxidant status. Similarly, the development of the adipose tissue and antioxidant mechanisms may be compromised in preterm infants with EUGR, leading to permanent long-term effects.

#### Hypothesis

Children with a history of prematurity (born at  $\leq 32$  weeks GA) and affected by an EUGR, compared to children born preterm with adequate postnatal growth and with healthy infants born at term, may show different values in metabolic and inflammatory biomarkers, as well as deficits in the state of antioxidant defense, at early ages of life such as at the prepubertal stage. These changes could condition a higher metabolic and cardiovascular risk at later ages.

#### Aim

To evaluate the profile of inflammatory and adipokine biomarkers as well as the enzyme antioxidant status in prepubertal children with a history of prematurity without FGR, with and without EUGR, compared to a group of healthy term children.

#### Methodology

In total, 211 prepubertal children were recruited and classified into three groups: 38 children with a history of prematurity and EUGR (EUGR group); 50 with a history of prematurity and adequate extrauterine growth (AEUG group); and 123 healthy full-term children (Control group).

Anthropometric parameters and blood pressure (BP) were evaluated. The levels of general biochemical markers, liver enzymes, the lipid profile and markers of the hydrocarbon metabolism such as insulin or insulin resistance (IR) were quantified, calculated with the IR homeostatic model assessment (HOMA-IR). The plasma concentration of the adipokines adiponectin, resistin and leptin and the cytokines C-reactive protein (CRP), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, hepatocyte growth factor (HGF), factor growth hormone (NGF), macrophage chemoattractant marker type 1 (MCP1), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and plasminogen activator factor inhibitor 1 (PAI1). The antioxidant defense system was evaluated by measuring the activities of catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione reductase (GR) in lysed erythrocytes, and plasma levels of the antioxidants  $\alpha$ -tocopherol, retinol and  $\beta$ -carotene.

### Results

EUGR children showed a higher risk of weight-height delay than AEUG children, and lower body mass index (BMI) Z-scores compared to control children, as well as higher BP values and a higher percentage of arterial hypertension in relation to the other children. The EUGR and AEUG groups had lower values of HDL-cholesterol (HDL-c) and higher values of gamma glutamyl transferase than the children of the control group. In addition, higher values of glucose were found in EUGR children, and of LDL-cholesterol (LDL-c), HOMA-IR and insulin in preterm children with AEUG.

Higher levels of TNF- $\alpha$ , HGF and MCP-1 were observed in the EUGR group compared to the other two groups, and higher values of PAI-1 in the AEUG group compared to the other children. Additionally, preterm children, with and without EUGR, showed higher CRP and IL-8 values than control children.

Regarding adipokine levels, EUGR children exhibited the lowest levels of adiponectin and the highest levels of resistin. Children in the AEUG group also showed lower adiponectin and higher resistin values than control children, and higher leptin levels compared to children of the other groups.

In relation to the evaluation of antioxidant enzymes, premature children with a history of EUGR had lower CAT activity than the other two groups and lower GPx activity than control children. Furthermore, lower activities of SOD, GPx and GR were detected in the group of preterm children with AEUG compared to controls. However,

the concentrations of  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotene and retinol were higher in the EUGR and AEUG groups than in term children.

Correlation analysis showed that adipokines, enzymatic antioxidant activities, and plasma antioxidants were significantly related to the most metabolic variables and proinflammatory biomarkers, especially in preterm children, with and without EUGR.

## Discussion

The main findings of the present study were that children with a history of prematurity and EUGR had poorer growth rates, higher BP levels, and a more unfavorable adipokine profile than preterm children without EUGR and controls. In addition, the children of the EUGR group had an increase in the concentrations of most of the proinflammatory cytokines analyzed and a decrease in antioxidant enzyme activity, which were correlated with several components of the metabolic syndrome (MS).

According to the hypothesis of the origins of the development, prematurity and the intrauterine malnutrition resulting in a poor fetal growth, could program later morbidities such as hypertension, diabetes, obesity or MS. The factors involved in this programming are not fully elucidated. The imbalance between the pro- and anti-oxidation mechanisms observed in subjects affected by a FGR could participate in the pathogenesis of the obesity and the comorbidities associated with the MS. In addition, the activation of inflammation related to adipocyte changes and an increased accumulation of visceral adipose tissue observed in small-for-gestational-age infants after a FGR, may contribute to the further reduced antioxidant capacity and increased free radical production. These outcomes, at turn, could increase the risk of metabolic complications, cardiovascular disease and other pathologies related to the oxidative stress.

Considering the premise that insults in the early life of the organism could lead to adaptive responses, the EUGR condition, often described in preterm newborns, may share common pathophysiological pathways with the FGR and make them particularly susceptible to the development of complications in later ages. However, the influence of this postnatal growth restriction on the metabolic outcomes, level of inflammation and antioxidants in preterm children has been poorly evaluated. Similarly, studies are needed to clarify whether the interaction between low-grade inflammation and an

adverse adipokine profile related to aberrant adipose tissue disruption in preterm children with EUGR may contribute to adverse metabolic outcomes.

### Conclusions

Impairment of the neonatal growth during hospitalization of infants born preterm increases the risk of a posterior growth retardation and arterial hypertension.

The extrauterine growth restriction condition leads to adverse changes in the adipokine profile, an elevation in proinflammatory biomarkers, and a deficiency in the antioxidant enzyme system in prepubertal age.

The postnatal metabolic stress in preterm children with an impaired growth may condition the persistence of these findings later in life and have a negative impact on cardiometabolic health.

Based on our findings, we propose that further research and follow-up programs are needed in populations of preterm children with extrauterine growth restriction to predict the posterior metabolic homeostasis and prevent the cardiovascular risk in adults.

# Introducción

---





## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1. Prematuridad y sus consecuencias

El parto prematuro, definido como el parto antes de las 37 semanas de gestación, representa aproximadamente el 11% de todos los nacimientos del mundo, y constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población neonatal (Chawanpaiboon et al., 2019) (Figura 1).

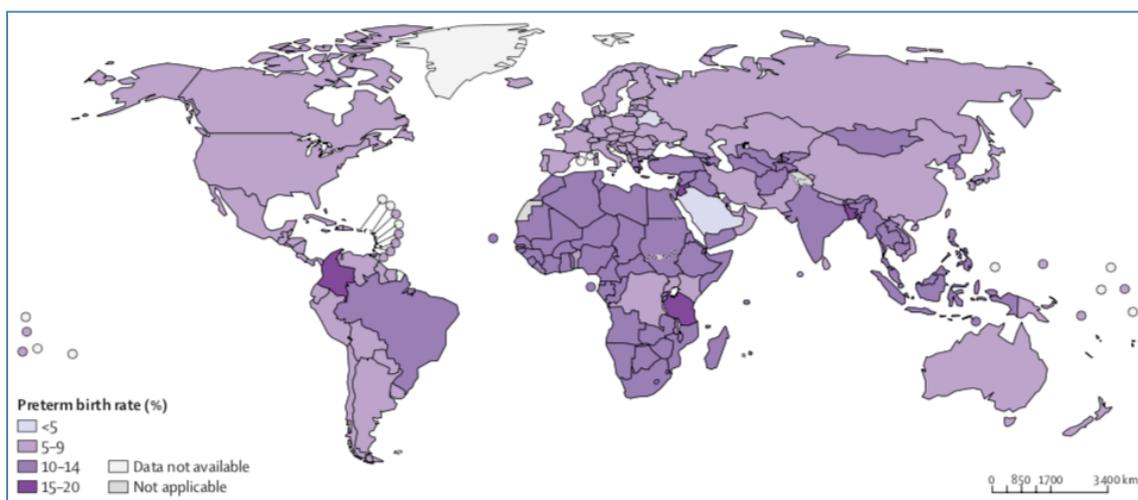


Figura 1: Tasas estimadas de nacimientos prematuros mundiales en 2014. Tomado de Chawanpaiboon et al., 2019.

A pesar de las mejoras en la calidad en los cuidados perinatales, la prematuridad sigue siendo un importante problema de salud debido su relación con tasas de crecimiento deficientes (Van de Pol et al., 2020), deterioro en el neurodesarrollo (Hee Chung et al., 2020) y un mayor riesgo de mortalidad desde la infancia hasta la edad adulta media (Crump et al., 2020). La mortalidad, así como la incidencia y gravedad de estas complicaciones, aunque variables entre diferentes países, aumentan con la disminución de la edad gestacional (EG) y el peso al nacer, siendo más marcadas en los recién nacidos (RN) muy prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, es decir, en los nacidos con EG <32 semanas y/o peso <1500 g, y especialmente en los extremadamente prematuros (nacidos con EG < 28 semanas y/o peso < 1000 g) (Younes et al., 2021) (Figura 2).

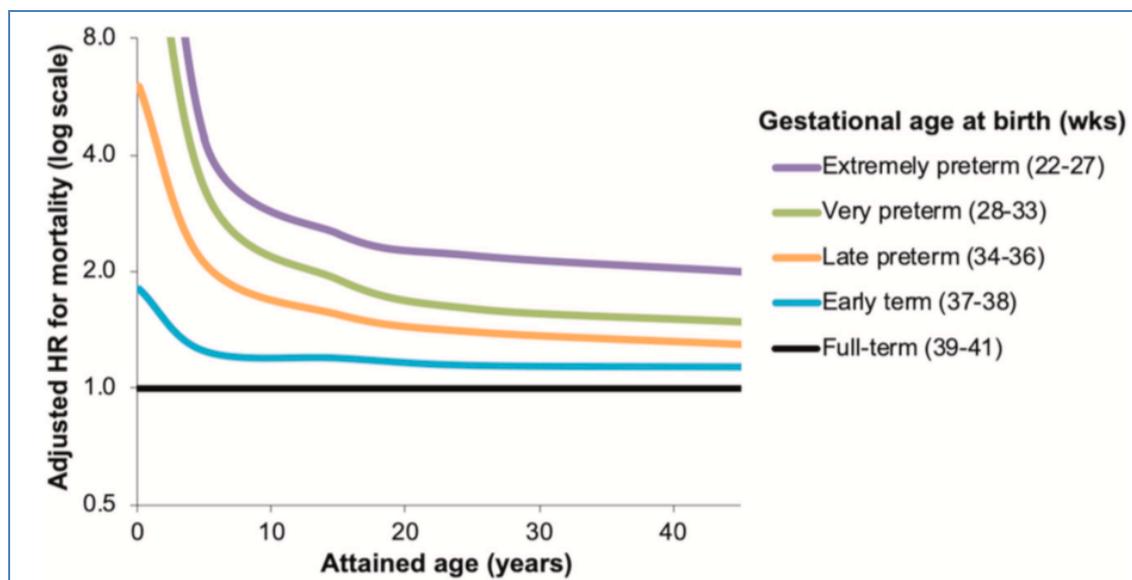


Figura 2. Ratios de riesgo ajustados para la mortalidad por todas las causas desde el nacimiento hasta los 45 años por edad gestacional al nacer en comparación con el nacimiento a término. Tomado de Crump et al., 2020.

Adicionalmente, un número creciente de autores han investigado las secuelas de salud a largo plazo de la prematuridad (Crump, *Early Hum Dev*, 2020; de Mendonça et al., 2020). La evidencia ha demostrado consistentemente que los adultos sobrevivientes de un parto prematuro tienen un mayor riesgo de trastornos crónicos que involucran a varios sistemas orgánicos, como son la hipertensión (HTA) (Guarner-Lans et al., 2020; Chatmethakul et al., 2019), la diabetes tipo 1 y 2 (Crump et al., 2020), el síndrome metabólico (SM) (de Mendonça et al., 2020; Markopoulou et al., 2019; Sipola-Leppänen et al., 2015), la obesidad (Kopeck et al., 2017), y en definitiva, una mayor vulnerabilidad al desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) (Markopoulou et al., 2019; Sipola-Leppänen et al., 2015) y reducción en la esperanza de vida (Crump, *J Perinatology*, 2020) (Figura 3). Algunos de estos trastornos se manifiestan por primera vez en la edad adulta, pero otros pueden estar ya presentes en la infancia o la niñez, y persistir hasta etapas posteriores (Heikkilä et al., 2021; Yun et al., 2021; Ou-Yang et al., 2020).

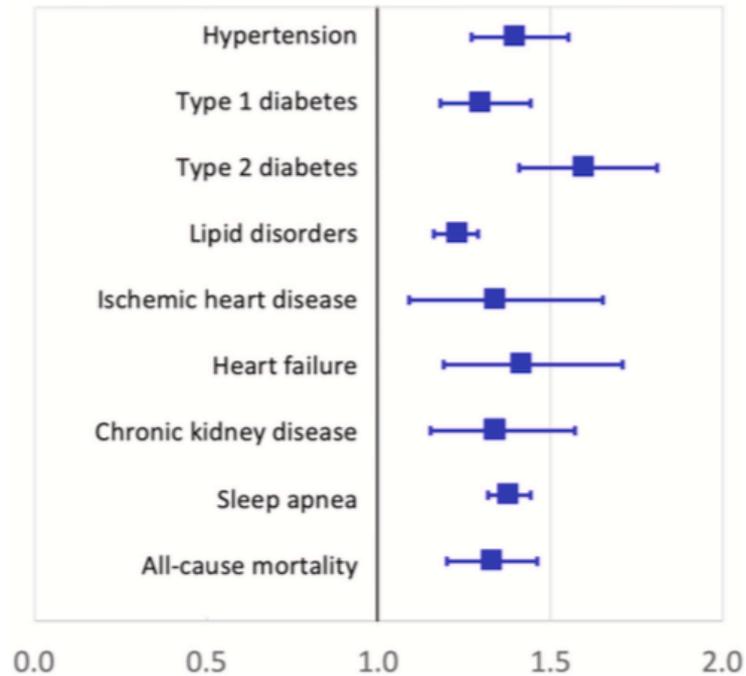


Figura 3. Ratios de riesgos ajustados e intervalo de confianza del 95 % para las asociaciones entre el parto prematuro y los resultados de salud a las edades de 18 a 45 años en comparación con el parto a término. Tomado de Crump, 2020.

En la actualidad, las vías fisiopatológicas implicadas en el origen perinatal o “programación” de estas enfermedades crónicas no transmisibles no se conocen con total claridad (Nobile et al., 2022; Nuyt et al., 2017). Aún así, los procesos epigenéticos relacionados con la disrupción en el tejido adiposo (Strydom et al., 2019) y en la composición corporal (Parlapani et al., 2018), un mayor nivel de inflamación o el desequilibrio entre el estrés oxidativo (EO) y los sistemas antioxidantes, (Bavineni et al., 2021; Rodríguez-Rodríguez et al., 2018; Nuyt et al., 2017; Guarner-Lans et al., 2016) han sido sugeridos como mecanismos vinculantes de la prematuridad con la aparición de complicaciones cardiometabólicas tardías. (Figuras 4).

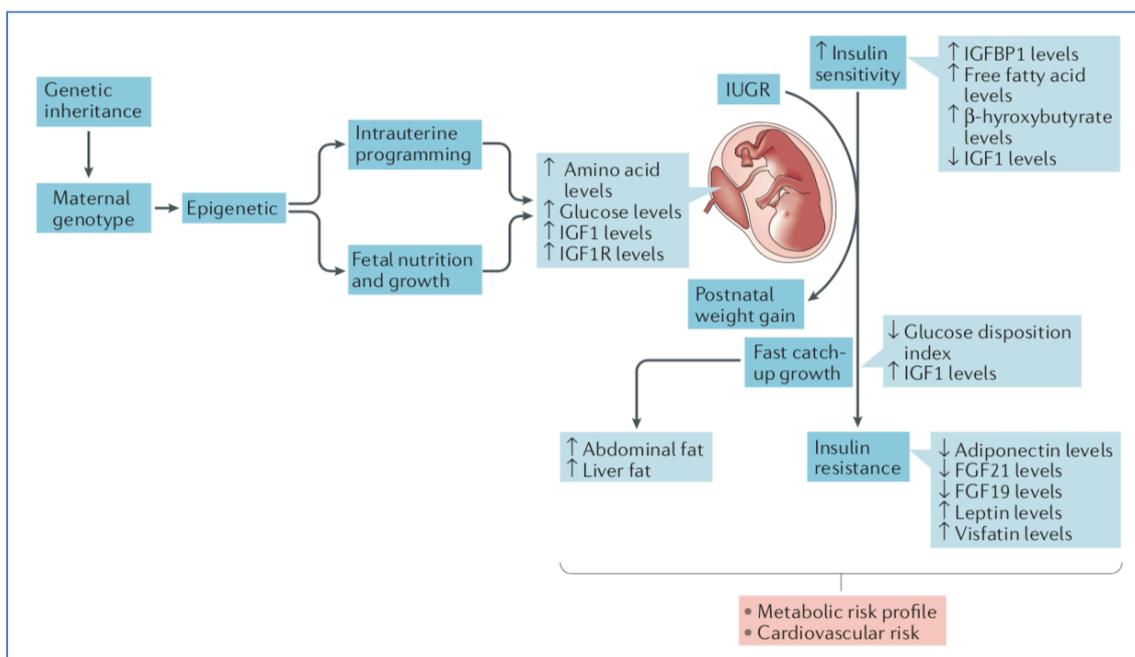


Figura 4. La hipótesis de la insulina fetal y el riesgo de enfermedad metabólica. El crecimiento y desarrollo fetal saludables están mediados por la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1) y su receptor (IGF1R). Un mecanismo compensatorio en respuesta al retraso del crecimiento fetal podría inducir cambios para promover la entrada de aminoácidos y glucosa a través de la placenta al feto. Después del nacimiento, ocurre un período de aumento de la sensibilidad a la insulina, que disminuye gradualmente en relación con el aumento de peso posnatal (crecimiento de recuperación). Estos cambios podrían, a su vez, estar asociados con una composición corporal adversa y un mayor riesgo cardiovascular. FGF19, factor de crecimiento de fibroblastos 19; FGF21, factor de crecimiento de fibroblastos 21; IGFBP1, proteína de unión a IGF 1; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino. Tomado de Mericq et al., 2017.

Actualmente se han evaluado los posibles factores influyentes en esta programación. Así, hoy en día se conoce que la respuesta adaptativa a los insultos intrauterinos o en períodos precoces de la vida pueden alterar el desarrollo de los órganos en etapas críticas y conducir a un impacto persistente en edades posteriores (Nobile et al., 2022; Nuyt et al., 2017). En este sentido, la desnutrición intrauterina o durante la etapa postnatal temprana, resultantes en un crecimiento fetal retrasado (FGR: fetal growth restriction) o en un crecimiento extrauterino retrasado (EUGR: extrauterine growth restriction) respectivamente han sido estudiados, y podrían tener efectos

negativos permanentes en la salud cardiovascular y metabólica (Grey et al., 2021; Van de Pol et al., 2020; Parlapani et al., 2018).

#### 4.2. Crecimiento Fetal Retrasado

El retraso del crecimiento intrauterino (IUGR: intrauterine growth restriction), más correctamente denominado en el momento actual como FGR, es un trastorno multifactorial y complejo que afecta el desarrollo fetal, y ha sido definido recientemente por un comité de expertos internacionales en medicina fetal con los parámetros únicos de un peso fetal estimado < P3, medición de la circunferencia abdominal <P3 o ausencia de flujo telediastólico de la arteria umbilical (Gordijn et al., 2016). Estudios y revisiones recientes han demostrado que el FGR es una de las principales causas de morbilidad perinatal, y puede resultar en múltiples complicaciones neonatales tanto a corto como a largo plazo (Galán Arévalo et al., 2021; Colella et al., 2018).

En este sentido, publicaciones recientes evidencian que el retraso del crecimiento fetal, debido a la insuficiencia placentaria o la desnutrición materna, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de morbilidades más adelante en la vida, como la disfunción pulmonar, HTA, la obesidad, el SM, enfermedad renal, disfunción endotelial y la ECV (de Mendoça et al., 2020; Chatmethakul et al., 2019; Hoogenboom et al., 2021; Kesavan et al., 2019; Kopec et al., 2017; Mericq et al., 2017). Los niños con antecedente de FGR muestran una mayor susceptibilidad a alteraciones metabólicas, HTA, obesidad, diabetes o el SM incluso desde edades tempranas (Lin, 2018; Hong et al., 2018).

Los mecanismos subyacentes a este vínculo entre la desnutrición perinatal y la salud cardiovascular permanecen aún en estudio. Parece ser que la redistribución hemodinámica y la remodelación cardiovascular con un aumento del grosor arterial, la inflamación perinatal o la alteración en la adipogénesis como respuesta a la adaptación de una nutrición insuficiente, a menudo seguía de una velocidad de crecimiento o catch-up incrementado, podrían estar implicados en esta programación. (Ikenoue et al., 2021; Nguyen et al., 2015). (Figura 5).

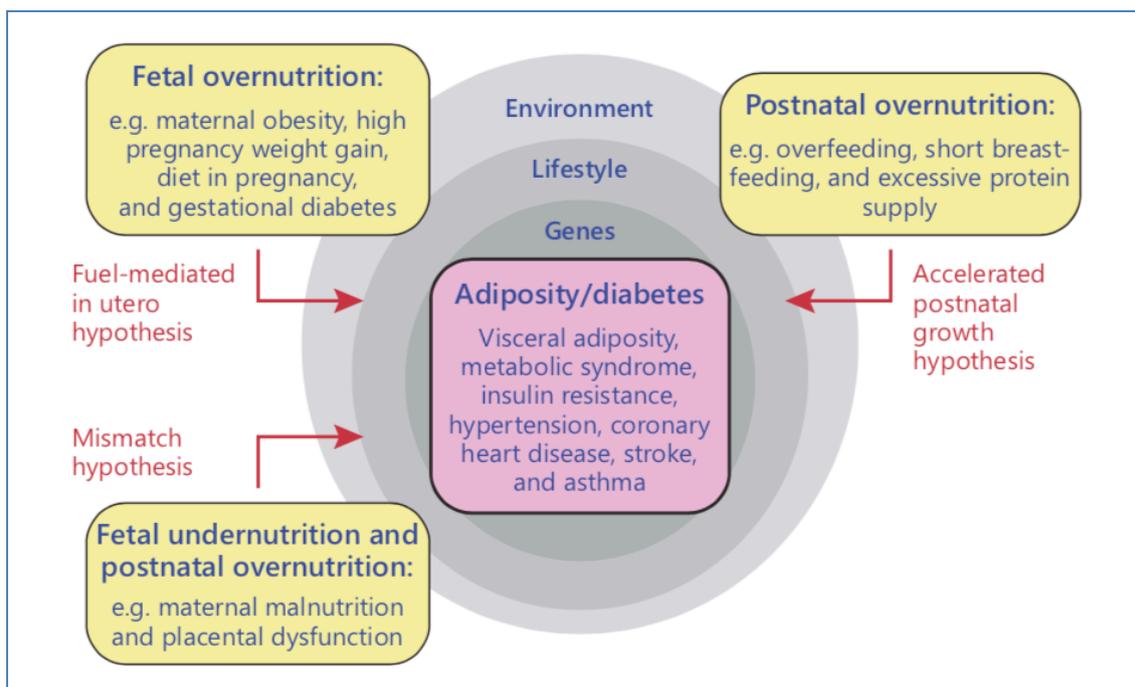


Figura 5. Hipótesis sobre la programación metabólica. Las hipótesis clave actuales sobre la programación metabólica temprana de la adiposidad y las enfermedades relacionadas incluyen la hipótesis in utero mediada por la nutrición, la hipótesis del crecimiento posnatal acelerado y la hipótesis del desajuste de las trayectorias de crecimiento pre y postnatal. Tomado de Koletzko et al., 2014.

### 4.3. Crecimiento Extrauterino Retrasado

Desafortunadamente, y a pesar de la mejora global en la supervivencia de los RN más prematuros (Bell et al., 2022), los avances en cuidados intensivos neonatales han sido insuficientes para mejorar su tasa de crecimiento. El objetivo recomendado por la Academia Americana de Pediatría de que el crecimiento postnatal del RN prematuro avance en forma paralela al crecimiento de los fetos de la misma EG (Kleinman et al., 2014) es difícil de lograr.

Los RN prematuros, especialmente aquellos con una EG y un peso más bajo al nacer, tienen un alto riesgo de desarrollar un déficit nutricional y un crecimiento deficiente, ya que muchos de ellos desarrollan enfermedades con altos requerimientos calóricos precisamente cuando se espera un crecimiento más rápido (Khasawneh et al.,

2020). El concepto de EUGR representa fundamentalmente este fracaso de los RN muy prematuros para alcanzar su potencial de crecimiento y, actualmente sigue siendo una complicación frecuente en las unidades neonatales (Figueras-Aloy et al., 2020; El Rafei et al., 2021).

En los últimos años se han utilizado múltiples definiciones de EUGR entre los RN recién nacidos de muy bajo peso al nacer o menores de 1500 g, siendo la presencia de un peso inferior al percentil 10 (P10) o P3 a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM) y/o al alta hospitalaria la más extendida (Zozaya et al., 2018; Peila et al., 2020). Puesto que esta condición puede estar presente tanto en RN prematuros con peso adecuado para la EG, como en los RN nacidos pequeños para la EG (PEG), recientemente algunos autores han preferido usar la caída significativa en 1 o 2 desviaciones estándar en el Z-score de peso entre el nacimiento y el alta como la definición de EUGR (Yang, 2022), o usar el término de EUGR verdadero, referido sólo a aquellos prematuros que, naciendo con percentil de peso > del P10 (y por tanto no afectados de un FGR) están por debajo del mismo en el momento del alta (Figueras-Aloy et al., 2020).

Actualmente es sabido que el EUGR en los RN prematuros puede asociarse con tasas de crecimiento posteriores desfavorables tanto en la infancia (Figueras Aloy et al., 2020, Peila et al., 2020), como en la adolescencia e incluso en la edad adulta (Van de Pol et al., 2020), así como con resultados adversos en el neurodesarrollo, incluyendo un rendimiento motor y nivel cognitivo deteriorados (Alcántara et al., 2021; Hsu et al., 2022; De Rose et al., 2021). Por ello, en las últimas décadas, se han enfatizado y recomendado ampliamente intervenciones nutricionales mejoradas y más agresivas en los primeros días de vida para prevenir el fallo en el crecimiento de los RN muy prematuros (Ruys et al., 2021).

El deterioro en crecimiento posnatal precoz después de un parto prematuro podría simular el resultado cardiovascular desfavorable de la condición de FGR (o IUGR) comentado con anterioridad, especialmente si se asocian otros factores adversos, como una alteración progresiva del metabolismo lipídico y/o de carbohidratos. Los efectos negativos de la condición EUGR reforzarían el enfoque de que los primeros

1000 días (desde la concepción hasta los 2 años) es un período crítico para el desarrollo humano y el crecimiento (Koletzko et al., 2014), y que la desnutrición en la vida temprana es una adversidad asociada con una mayor ocurrencia de enfermedades crónicas en la edad adulta (Ferreira et al., 2018).

Sin embargo, las consecuencias metabólicas e inflamatorias de este retraso en el crecimiento temprano han sido poco estudiadas. Una revisión reciente ha puesto en relieve que el EUGR en los RN prematuros puede conllevar comorbilidades y alteraciones en ciertos marcadores de riesgo cardiometabólico a la edad prepuberal (Martínez-Jiménez et al., 2020), pero no está claro si estos resultados podrían depender del retraso del crecimiento posnatal per se y/o de la prematuridad.

#### **4.4. Tejido Adiposo, Adipoquinas e Inflamación**

El tejido adiposo es un órgano endocrino que produce y secreta varias adipoquinas, y está involucrado en funciones fisiológicas como el balance energético, la sensibilidad a la insulina, respuestas inflamatorias e inmunes, regulación del apetito y el equilibrio del sistema vascular, entre otras (Farkhondeh et al., 2020; Mancuso, 2016; Fietta, 2013). Mayoritariamente se encuentra en el tejido adiposo visceral, seguido del subcutáneo y de la médula ósea. Las adipoquinas más relevantes a nivel metabólico son la adiponectina, resistina, leptina y visfatina, y son secretadas en respuesta a cambios en el almacenamiento de glicerol de los adipocitos y la inflamación (Farkhondeh et al., 2020). También son consideradas adipoquinas las citoquinas: factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleuquinas 6 (IL-6), IL-8, IL-1 $\beta$ , proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI1) o el factor de crecimiento hepatocitario (HGF), entre otras. La sobreexpresión de estas citoquinas, junto con otros biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), pueden conducir a la instauración de una inflamación sistémica crónica o de bajo grado (Rana et al., 2022; Zatterale et al., 2020; Mancuso, 2016).

La adiponectina es la adipocina más conocida y abundante en el suero humano y juega un papel beneficioso importante en el metabolismo glucolipídico, inhibiendo la producción hepática de glucosa y mejorando la sensibilidad a la insulina y la oxidación

de ácidos grasos. Además, tiene efecto antiaterogénico endotelial, reduciendo la inflamación sistémica y tisular (Jung et al., 2021).

La leptina es considerada como un marcador de la grasa total por la estrecha relación de sus niveles con la cantidad de tejido adiposo. A pesar de que participa en la regulación del peso corporal modulando el apetito y el gasto energético, el aumento en los niveles de leptina parece inhibir la secreción de insulina, inducir la producción de varias citoquinas proinflamatorias como el TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12 y MCP1, mediadores de lípidos y leucotrienos, y aumentar la producción de intermediarios reactivos del oxígeno. Consecuentemente, la hiperleptinemia se ha considerado un factor de riesgo para la resistencia a la insulina, disfunción endotelial, estrés oxidativo, inflamación, hipertrofia y proliferación del músculo liso, además de activar la agregación plaquetaria y ser aterogénica y protrombótica. (Farkhondeh et al., 2020; Mancuso, 2016)

La resistina, secretada fundamentalmente por los monocitos en el tejido adiposo, inhibe la adipogénesis y antagoniza la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Además, al igual que la leptina, aumenta la activación de las células endoteliales y promueve moléculas de adhesión y citoquinas vasculares proinflamatorias (Taouis et al., 2021; Farkhondeh et al., 2020; Mancuso, 2016).

Con un tejido adiposo normofuncionante y en un estado metabólico normal, existe un equilibrio de adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (Jung et al., 2021; Fietta, 2013). Una amplia literatura ha evidenciado como el desequilibrio de las mismas, con niveles bajos de la adiponectina y aumento de leptina y resistina, puede desempeñar un papel fundamental en la progresión de la inflamación (Rana et al. 2022, Farkhondeh et al., 2020; Zatterale et al., 2020; Mancuso, 2016) y en el desarrollo enfermedades crónicas como el SM, HTA, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y ECV en edad adulta (Kim et al., 2022; Samsamshariat et al., 2019; Landecho et al., 2019). La asociación del riesgo metabólico con estos biomarcadores específicos de inflamación y daño endotelial también ha sido descrita a nivel pediátrico (Rupérez et al., 2018; Olza et al., 2015), especialmente en poblaciones de niños obesos (Frithioff-Bøjsøe et al., 2020; Paltoglou et al., 2017). Sin embargo, la evaluación de los niveles de estas adipo-

citoquinas y su interacción con la disfunción metabólica en cohortes de niños prematuros ha sido menos analizada.

En este sentido, algunos estudios han puesto de manifiesto como los valores de las adipoquinas se correlacionan positivamente con la EG y el peso al nacimiento, y concentraciones más bajas de adiponectina, leptina y resistina han sido demostradas en RN prematuros en comparación con los nacidos a término en sangre de cordón umbilical (Han et al., 2021; Wang et al., 2021; Yeung et al., 2015). Sin embargo, la investigación sobre adipoquinas más allá del nacimiento en niños prematuros ha sido limitada y controvertida. Algunos autores han descrito que los niveles de adiponectina pueden persistir significativamente disminuidos en los niños prematuros frente a los a término (Nakano et al., 2016), mientras que los valores de leptina (Hernandez et al., 2018; Yun et al., 2021) y resistina pueden verse incrementados (Martos-Moreno et al., 2009; Yeung et al., 2015), en correlación con una mayor adiposidad (Duncan et al., 2017). Igualmente, un aumento en la concentración de citoquinas ligadas a la inflamación crónica, como IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- $\alpha$  ó IL-1 $\beta$ , ha sido observado en RN prematuros comparados con RN a término (Denson et al., 2017, Otsubo et al., 2017; Perrin et al., 2018). El incremento en estos niveles se ha asociado clásicamente al desarrollo de morbilidades neonatales (Otsubo et al., 2017), pero también con un mayor riesgo de obesidad en la primera infancia (Perrin et al., 2018) u otras patologías a largo plazo (Humberg et al., 2020; Hoogenboom et al., 2021; Bavineni et al., 2019). Sin embargo, la información sobre la influencia del crecimiento postnatal en estos resultados ha sido escasa y contradictoria (Denson et al., 2017; Nagasaki et al., 2016).

Es sabido que la perturbación de la nutrición y el crecimiento durante períodos críticos de la vida, como el tercer trimestre del embarazo, puede afectar a la expresión de adipoquinas y al nivel de inflamación, y conferir un mayor riesgo para complicaciones en el futuro (Kuiper-Makris et al., 2021; Hoogenboom et al., 2021; Nguyen et al., 2015). De hecho, una producción anómala de adipoquinas (Han et al., 2021; Stawerska et al., 2016; Joo Turoni et al., 2016; Giapros et al., 2017) y un aumento en los valores de ciertas citoquinas (Joo Turoni et al., 2016; Lausten-Thomsen et al., 2014) ha sido descrita en RN y niños PEG o con antecedente de FGR/IUGR, los cuáles, a su vez, pueden tener un mayor riesgo de presentar enfermedades inflamatorias crónicas (Nobile et al., 2022; Kesavan et al., 2019; Yong et al., 2018; Kopec et al.,

2017). La alteración en la regulación de la adipogénesis intrauterina relacionada con el estrés fetal, consecuente de cambios morfológicos y funcionales del tejido adiposo y en la composición corporal, ha sido propuesta como mecanismo implicado en esta programación (Ikenoue et al., 2021; Moreno-Méndez et al., 2020).

Del mismo modo, el período hasta la edad equivalente a término en los RN prematuros puede ser clave para el desarrollo del tejido adiposo. La alteración en el crecimiento postnatal de RN prematuros ha sido relacionada con cambios en la concentración de adipoquinas (Hossain et al., 2019; Blakstad et al., 2016; Flexeder et al., 2014), que podría representar un factor de riesgo para el desarrollo de morbilidad posterior. La desnutrición en los prematuros, a menudo seguida de una rápida recuperación del peso, puede vincularse con un aumento en la masa grasa (Möllers et al., 2021; Ou-Yang et al., 2020) y disrupción en el tejido adiposo, condicionando un perfil de adipoquinas adverso y una inflamación sostenida (Nakano et al. 2020; Humberg et al., 2020; Duncan et al., 2017). Sin embargo, no existe consenso en estos resultados (Mihatsch et al., 2021; Van de Pol et al., 2020; Korhonen et al., 2015; Yanni et al., 2013).

Recientemente, Ortiz-Espejo et al. demostraron que los niños prematuros con antecedente de un crecimiento extrauterino deficiente exhibían, a la edad prepuberal, cifras más bajas de adiponectina y más altas de resistina, así como elevación en múltiples citoquinas proinflamatorias, en comparación con los niños sanos nacidos a término, concluyendo que la desnutrición posnatal precoz podría programar el tejido adiposo (Ortiz-Espejo et al., 2013 y 2014). Sin embargo, es preciso dilucidar la influencia tanto de la prematuridad como de la condición de EUGR en estos hallazgos.

Igualmente, se necesitan investigaciones que clarifiquen si la conexión entre una mayor inflamación de bajo grado y un perfil adverso de adipoquinas relacionados con un tejido adiposo aberrante en los niños prematuros con un crecimiento postnatal deteriorado, puede jugar un papel importante en los resultados metabólicos adversos.

#### **4.5. Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante**

El EO se produce como consecuencia del desequilibrio homeostático entre la producción de oxidantes y los sistemas antioxidantes que conduce a un aumento en los radicales libres (RL). Los RL son moléculas con electrones desapareados que incluyen especies reactivas de oxígeno (EROs), especies reactivas de nitrógeno (ERNs) y radicales centrados en azufre, y son generados durante el metabolismo aeróbico normal y como consecuencia de diversos procesos endógenos y exógenos como la hipoxia, asfixia, isquemia, isquemia-reperfusión, inflamación, hiperoxia, activación de neutrófilos y macrófagos o disfunción mitocondrial, entre otros (Rahal et al., 2014).

Los antioxidantes, producidos de manera endógena o exógena, pueden contrarrestar la producción de RL neutralizando o eliminando directamente las EROs/ERNs y reparando el daño celular inducido por dichas especies. Cuando el nivel de RL supera la capacidad antioxidante, ya sea por un aumento en su producción o por un déficit en la concentración o actividad antioxidativa, como ocurre en los RN prematuros o nacidos PEG, el EO consecuente puede provocar alteraciones en el funcionamiento celular y comprometer de manera irreversible el desarrollo de varios órganos y sistemas. Los antioxidantes más comunes y de primera línea en el sistema de defensa contra los RL incluyen las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR), así como vitaminas (incluyendo retinol,  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -tocoferol), coenzima Q10, minerales y tioles de molécula pequeña como el glutatión reducido (GSH), entre otros (Lembo et al., 2021). (Figura 6).

La SOD representa la primera enzima de desintoxicación contra los RL. Cataliza la reducción de EROs a través de la dismutación del anión superóxido a oxígeno molecular ordinario y peróxido de hidrógeno, éste último también prooxidativo y cuya producción requiere de otras enzimas, como la CAT y GPx, para conseguir el equilibrio celular. La actividad de SOD se puede medir en los eritrocitos lisados mediante técnicas espectrofotométricas (Perrone et al., 2020)

La catalasa (CAT) es una enzima antioxidante citoprotectora común, ubicada principalmente en los peroxisomas, pero ausente en las mitocondrias, que cataliza la

conversión del peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Su actividad enzimática se puede evaluar mediante ensayos colorimétricos/espectrofotométricos (Lembo et al, 2021; Perrone et al., 2020).

La GPx es una enzima intracelular importante que también reduce el peróxido libre en agua, y descompone los peróxidos de lípidos en sus correspondientes alcoholes principalmente en las mitocondrias, a través de la oxidación del glutatión GSH. Finalmente, la GR regenera GSH catalizando la reducción del disulfuro de glutatión a glutatión reducido, una molécula fundamental para eliminar los RL y mantener el entorno reductor de la célula. De esta manera, la relación glutatión reducido GSH/glutatión oxidado (GSSG) regula el equilibrio del estado redox citoplasmático, y por ende del metabolismo celular, y es considerado como uno de los biomarcadores más valiosos para evaluar el EO (Perrone et al., 2020).

Las enzimas antioxidantes son inducidas en las últimas semanas de gestación como mecanismo defensivo frente al aumento de la presión parcial de oxígeno inmediato al nacimiento (Lembo et al., 2021). Tras un parto prematuro, la interrupción temprana de esta transferencia placentaria puede conducir a un deterioro de las capacidades antioxidantes (Davis et al., 2010). Adicionalmente, varios autores han descrito una relación positiva entre los valores de algunas enzimas antioxidantes y la EG o el peso al nacer (Ahmed et al., 2017). Por lo tanto, es esperable detectar niveles o actividades de las enzimas antioxidantes más bajas en los RN prematuros en comparación con los RN a término. De hecho, algunos autores han confirmado en muestras de sangre cordón umbilical que los prematuros muestran un perfil antioxidante reducido, caracterizado por niveles bajos de SOD, CAT, GPx, sistema de glutatión, vitamina A y E, entre otros factores plasmáticos protectores (Ahmed et al., 2017; Abdel Ghany et al., 2016; El-Masry et al., 2015).

Este sistema de defensa antioxidante deficitario e inmaduro del prematuro, junto con la transición de un entorno intrauterino a un entorno extrauterino más rico en oxígeno, exacerbado por maniobras y tratamientos intensivos como la ventilación mecánica, la nutrición parenteral o las transfusiones, puede predisponer a la generación de RL y a un mayor nivel de EO en los RN prematuros (Lembo et al., 2021). Las

consecuencias de este mayor nivel de EO incluyen un mayor riesgo de desarrollar patologías neonatales llamadas "enfermedades del RN relacionadas con los RL", como son la enterocolitis necrosante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP), ductus arterioso persistente (DAP), pero también un mayor riesgo de daño cerebral y deterioro del desarrollo neurológico, entre otras complicaciones neonatales (Martini et al., 2021). La implicación del EO en la patogenia de estas enfermedades mediadas se ha demostrado mediante la cuantificación de diversos biomarcadores que evalúan los niveles de subproductos de proteínas, lípidos y daños en el ADN (Figura 6).

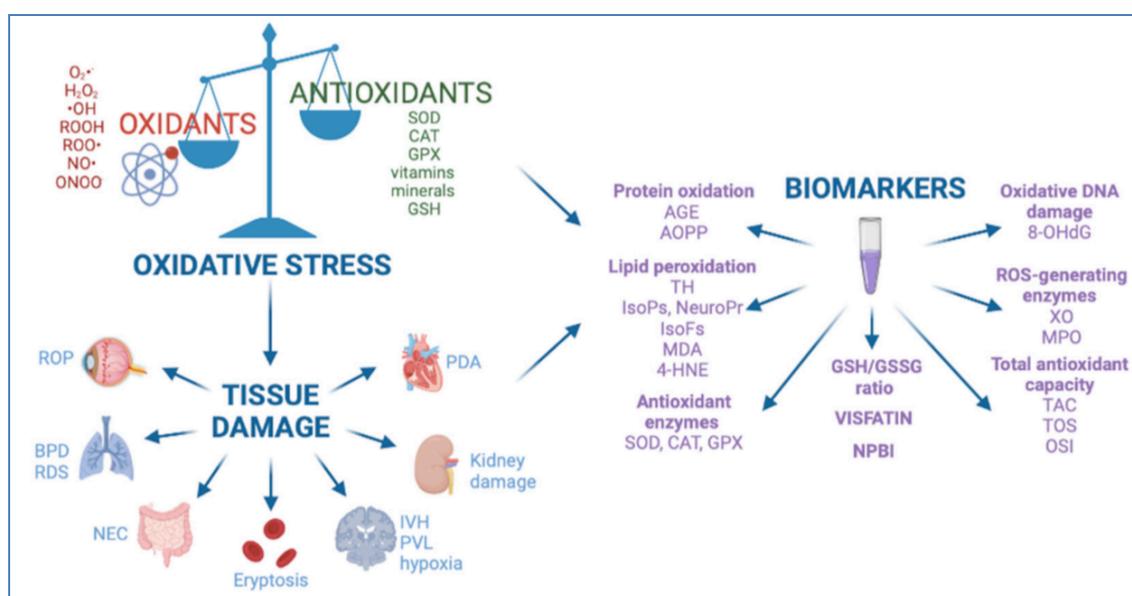


Figura 6. Estrés oxidativo, antioxidantes, enfermedades mediadas por radicales libres y biomarcadores. Abreviaturas: BPD: displasia broncopulmonar, ROP: retinopatía del prematuro, NEC: enterocolitis necrosante, IVH: hemorragia intraventricular, PVL: leucomalacia periventricular, RDS: síndrome de dificultad respiratoria, PDA: conducto arterioso permeable, AGE: producto final glicosilado avanzado, AOPP: avanzado productos de proteínas de oxidación, TH: hidroperóxido total, IsoPs: isoprostanos, IsoFs: isofuranos, NeuroPr: neuroprostanos, MDA: malondialdehído, 4-HNE: 4-hidroxi-2-nonenal, SOD: superóxido dismutasa, CAT: catalasa, GPX: glutatión peroxidasa, GSH: glutatión, GSSG: disulfuro de glutatión, NPBI: hierro no unido a proteínas, 8-OHdG: 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, XO: xantina oxidasa, MPO: mieloperoxidasa, TAC: capacidad antioxidante total, TOS: estado antioxidante total, OSI: índice de estrés oxidativo. Tomada de Lembo et al., 2021.

En el momento actual se conoce que el desequilibrio entre el EO y el sistema antioxidante, en consonancia con la inflamación de bajo grado aséptica relacionada con el tejido adiposo y alteraciones inmunitarias, juega un papel relevante en la aparición y progresión de una serie de patologías inflamatorias o degenerativas en la edad adulta de los prematuros, como son enfermedades cardiovasculares (HTA, arteriosclerosis, disfunción endotelial), metabólicas (sobrepeso/obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2) o morbilidades renales (Hoogenboom et al., 2021; Bavineni et al., 2019; Nguyen et al., 2015). En comparación con los estudios llevados a cabo en adultos, la literatura sobre la relación del sistema antioxidante con los resultados cardiometabólicos en la infancia es escasa, aún más en los prematuros. Los estudios en Pediatría han estado centrados especialmente en niños o adolescentes obesos (Rupérez et al., 2020; Paltoglou et al. 2015).

Por otro lado, el déficit del sistema de defensa antioxidante también ha sido descrito en RN nacidos PEG debido al FGR (Perrone et al., 2020; Dede et al., 2017; Ferencz et al., 2015), y la gravedad del retraso del crecimiento prenatal se ha correlacionado significativamente con los niveles de EO al nacer (Ashina et al., 2021). Además, se ha observado un estado de oxidación/antioxidantes alterado en niños prepuberales con antecedente de FGR (Mohn et al., 2007), que a su vez son más propensos a complicaciones como la HTA, diabetes o el SM incluso desde edades tempranas (Guarner-Lans et al., 2020; Lin, 2018; Hong et al., 2018; Mericq et al., 2017; Kopec et al., 2017). La implicación del EO y del déficit de mecanismos antioxidativos en la programación de estas morbilidades tardías en sujetos nacidos PEG ha sido ampliamente debatida (Rodríguez-Rodríguez et al., 2018) y algunos autores han descrito como la interrelación del EO con alteraciones metabólicas está ya presente en niños prepuberales con antecedente de FGR (Chiavaroli et al., 2009).

De manera similar al FGR, un déficit nutricional en la vida temprana y un retraso del crecimiento postnatal significativo en los niños prematuros podrían disminuir aún más las actividades de las enzimas antioxidantes, así como los niveles de antioxidantes no enzimáticos, y contribuir a una mayor susceptibilidad al EO. De hecho, la presencia de ambientes adversos de manera precoz, como la exposición acumulada a complicaciones perinatales, estados de malnutrición (Solmi et al., 2016) o el

hipocrecimiento (Mohn et al., 2005), han sido asociados de forma independiente con un sistema antioxidante deteriorado y niveles más altos de peroxidación lipídica en niños y adolescentes (Mansur et al., 2017). A su vez, estudios recientes apoyan que un crecimiento reducido se relaciona con un mayor nivel de EO, en términos de mayor daño o niveles reducidos de antioxidantes (Smith et al., 2016), y que la antioxidación mejora paralelamente a la secreción acentuada de la hormona del crecimiento (Paltoglou et al., 2015).

Hasta el momento, existe poca información disponible sobre los niveles de actividad antioxidante enzimática en niños prematuros, con y sin EUGR, más allá del período neonatal o de la primera infancia (Kicinski et al., 2019; Nassi et al., 2009). Igualmente, la relación entre este déficit del sistema de defensa antioxidante con el desarrollo de problemas metabólicos posteriores en los sujetos prematuros ha sido escasamente evaluada. En este sentido, Ortiz et al. observaron como una cohorte de niños prematuros con antecedentes de EUGR, en comparación con niños sanos nacidos a término, exhibían concentraciones menores de CAT y GPx, a su vez correlacionadas con parámetros metabólicos de riesgo y biomarcadores inflamatorios (Ortiz-Espejo et al., 2014). Sin embargo, el estudio no discernió si los resultados podrían depender de la prematuridad o del retraso en el crecimiento posnatal, ya que ambas condiciones pueden estar involucradas en un estado antioxidante deficiente. Por tanto, son necesarios nuevos estudios que ayuden a dilucidar si la perturbación en los mecanismos de antioxidación puede ser un factor de programación potencial en los niños prematuros, especialmente aquellos con EUGR, que confiera una mayor susceptibilidad a los trastornos crónicos relacionados con el EO en la edad adulta.

# Hipótesis de trabajo

---





## **5. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los niños con antecedente de prematuridad (nacidos a las  $\leq 32$  semanas de EG) y afectados de un EUGR, comparados con niños nacidos prematuros con crecimiento postnatal adecuado y con los niños nacidos a término sanos, pueden mostrar valores diferentes en biomarcadores metabólicos e inflamatorios, así como alteraciones en el estado de defensa antioxidante, ya en edades precoces de la vida como en la etapa prepuberal. Estos cambios podrían condicionar un mayor riesgo cardiovascular en edades posteriores.



# Objetivos

---





## 6. OBJETIVOS

### 6.1. Objetivo general

El objetivo general fue evaluar la influencia de la prematuridad y de la condición de EUGR sobre el estado metabólico, inflamatorio y antioxidante en la edad prepuberal.

### 6.2. Objetivos específicos

1. Describir, a la edad prepuberal, los datos demográficos, antropométricos, los valores de TA, perfil lipídico y marcadores del metabolismo hidrocarbonado en niños nacidos prematuros con antecedente de EUGR (Grupo EUGR), y compararlos con niños nacidos prematuros, pero con un adecuado crecimiento extrauterino adecuado (Grupo AEUG) y con niños nacidos a término sanos (Grupo Control).
2. Determinar parámetros de inflamación plasmáticos como la PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, HGF, factor de crecimiento neural (NGF), MCP1, TNF- $\alpha$  y PAI1 en estos grupos y compararlos entre ellos.
3. Analizar los niveles plasmáticos de las principales adipoquinas, específicamente adiponectina, leptina y resistina, en estos grupos y compararlos entre ellos.
4. Dilucidar el estado de defensa antioxidante en niños prepuberales con antecedentes de prematuridad, con y sin CER, en comparación con los niños del grupo control. Con este fin, se evaluaron las actividades enzimáticas antioxidantes de los glóbulos rojos (SOD, CAT, GPx, GR) y los antioxidantes no enzimáticos del plasma (tocoferol $\alpha$ , retinol y  $\beta$ -caroteno) en todos los grupos.
5. Correlacionar los valores de los biomarcadores proinflamatorios, adipoquinas y las actividades enzimáticas cada uno de ellos entre sí, y con los componentes del síndrome metabólico, para así intentar clarificar las vías potenciales involucradas en el mayor riesgo cardiometabólico de los pacientes con antecedente de prematuridad.



# Material y métodos

---





## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1. Diseño experimental

El estudio BIORICA (BIOmarcadores de Riesgo Cardiovascular) es un estudio de cohorte unicéntrico, prospectivo, descriptivo, observacional y analítico llevado a cabo en la Unidad de Gestión Clínica de Pediatría del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba. El Servicio de Análisis Clínicos del mismo centro, y el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Granada han contribuido en su elaboración, así como el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Este estudio se realizó de acuerdo con los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki aprobada en 1964 y revisada por la World Medical Association en 2013 (World Medical Association, 2013), y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital (protocolo n.º 228, ref. 2466; versión 1; 8 de abril de 2014). Los sujetos seleccionados se incorporaron al estudio tras obtener el consentimiento informado por escrito de uno de los padres o tutores legales de los niños. El consentimiento verbal de los niños fue presenciado y registrado formalmente. El acceso a los datos médicos se realizó de acuerdo con los estándares éticos del hospital y se protegió la confidencialidad de toda la información personal.

### 7.2. Participantes

La muestra del estudio estuvo compuesta por 211 niños caucásicos reclutados del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), hospital de tercer nivel comúnmente referente a nivel comunitario para la asistencia de patologías pediátricas y neonatales, nacidos entre 1996 y 2008, evaluados en el estadio prepuberal (Tanner 1 y según analítica hormonal) y a la edad escolar. Se establecieron tres grupos de estudio, y los niños se clasificaron en cada uno de ellos atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión.

El primer grupo, identificado como el Grupo CER, incluyó a niños prepúberes con los siguientes criterios: i) antecedentes de prematuridad, naciendo a las  $\leq 32$  semanas de EG; ii) un peso por encima del P10 para la EG al nacer y sin el diagnóstico prenatal de FGR según el consenso internacional de Ultrasound Obstetrics and Gynecology (Gordijn et al., 2016); iii) el desarrollo de una restricción del crecimiento posnatal o “un verdadero EUGR”, según las definiciones propuestas en la literatura, esto es, presencia de un percentil de peso inferior al P3 a las 36 semanas de EPM y al alta de la unidad neonatal (Figueras-Aloy et al., 2020). El número inicial de niños CER reclutados fue de 55. Posteriormente, 11 niños fueron excluidos por carecer del consentimiento informado, y otros 6 candidatos fueron retirados por encontrarse en etapa pubertad tras el examen físico y/o la obtención de los datos hormonales. Así, finalmente se seleccionaron un total de 38 niños en el Grupo CER.

El segundo grupo fue el Grupo CEA, que incluía a 50 niños en etapa prepuberal con los siguientes criterios: i) prematuros nacidos con una EG  $\leq 32$  semanas; ii) con un peso superior a P10 para EG al nacer y sin diagnóstico de FGR; iii) presencia de un crecimiento posnatal adecuado definido como la presencia de un peso  $\geq P3$  a las 36 semanas de EPM y alta de la unidad neonatal.

Tanto los niños CER como los niños CEA se reclutaron a partir de una base de datos general de niños prematuros nacidos en nuestra institución hospitalaria, y que estaban carentes de enfermedad aguda o crónica no controlada en el momento de la valoración a la edad puberal.

El tercer Grupo Control incluyó un total de 123 niños prepuberales sanos nacidos a término (38-42 semanas de EG) con un peso adecuado para la EG (2500-3500 g), sin antecedentes perinatales de enfermedad, y nacidos en el mismo período de reclutamiento que los niños de los otros dos grupos. Estos niños control fueron seleccionados tras ser evaluados por sospecha de una enfermedad leve o menor que requirió un análisis de sangre, pero que fue descartada posteriormente por normalidad tanto en la evaluación física como en los resultados analíticos. No hubo exclusiones ni abandonos de los grupos CEA y control.

### 7.3. Evaluación Clínica

Los datos clínicos perinatales y la historia de salud personal y familiar de todos los niños se registraron retrospectivamente a partir de la historia clínica.

La EG se calculó utilizando la fecha del último periodo menstrual en las mujeres con ciclos regulares y/o mediante examen ecográfico. El crecimiento fetal de los niños se midió utilizando percentiles antropométricos para la EG de 24 a 42 semanas (Yudkin et al. 1987), y se excluyeron aquellos niños con diagnósticos prenatales de FGR (Gordijn et al., 2016), IUGR y/o los niños nacidos PEG (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

En todos los niños se recogieron los datos perinatales más relevantes como fueron la edad materna, presencia de patología materna pregestacional o gestacional (preeclampsia, diabetes, obesidad...), tipo y número de embarazo, fecha y tipo de parto, procedimientos prenatales como la administración de corticoides o antibioterapia, eventos durante el parto, puntuación del test de Apgar del RN al nacimiento y tipo de reanimación, entre otros. Adicionalmente, en los niños prematuros de los grupos EUGR y CEA, se recopiló información referente a la etapa posnatal precoz durante su estancia en la unidad de Neonatología. Específicamente, se detalló la presencia de morbilidades neonatales como la enfermedad de membrana hialina, DAP, ECN, hemorragia intraventricular, sepsis, DBP y ROP. También se describieron las intervenciones más relevantes llevadas a cabo en el período neonatal, como el tipo terapia respiratoria, la administración de surfactante o corticoides postnatales, la necesidad de cirugía para las patologías ROP, DAP o ECN, así como la transfusión de hemoderivados, infusión de aminas vasoactivas u otro tipo de terapia/medicamento de interés. Finalmente, se recopiló información relativa al aporte nutricional.

Todos los participantes prematuros recibieron cuidados neonatales similares por el mismo equipo médico y de enfermería, y el mismo protocolo de nutrición parenteral establecido en la Unidad de Neonatología. La nutrición parenteral estuvo compuesta por las cantidades recomendadas de macro y micronutrientes y vitaminas/minerales, e individualizadas según las variables de EG, peso, días de vida, evolución clínica y

parámetros bioquímicos nutricionales (Muñoz et al., 2007). Dichos prematuros también recibieron un protocolo de nutrición enteral similar, inicialmente con alimentación trófica y posteriormente alimentación completa con leche materna propia fortificada y/o fórmula para RN prematuros.

### 7.4. Antropometría, Exploración Física y Medida de la Tensión Arterial

Los parámetros antropométricos estudiados al nacimiento fueron peso, longitud vértice-talón, perímetro craneal y perímetro torácico, determinados en las primeras 24 horas de vida. En los niños nacidos prematuros, también se evaluó el peso a las 36 semanas de EPM y al alta de la unidad neonatal, quedando así clasificados en los grupos EUGR y AEUG según las tablas de percentiles de peso por edad, sexo y EG de Carrascosa y colaboradores (Carrascosa et al., 2008).

Se realizó una exploración física completa a todos los participantes en edad prepuberal, incluyendo el peso y la longitud, que se midieron de acuerdo con protocolos estándar con un estadiómetro HEALTH SCALE® ADE RGT-200 stadiometer (ADE, Hamburg Germany), con sujetos descalzos y con ropa mínima. El retraso ponderal o en la talla se definió como un percentil de peso o de talla  $\leq$  al P10 en el momento de la evaluación. Se definió el retraso peso-talla como la presencia de un percentil tanto de peso como de talla  $\leq$  al P10 en el momento de la evaluación.

El IMC se calculó como peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m). Las puntuaciones Z de peso, longitud e IMC se calcularon utilizando las tablas de percentiles de crecimiento estándar para la población española (Hernández et al., 1988). La obesidad se definió como un percentil de IMC  $>$ p 97 en la etapa prepuberal, según Cole et al. (Cole et al., 2000), y específico por edad y sexo. Adicionalmente, se registró el perímetro abdominal en cm, definido como el diámetro intermedio entre la última costilla y la cresta ilíaca superior, medido con una cinta métrica flexible al final de la espiración.

En el examen físico se evaluó la madurez sexual según las etapas de Tanner (Bornstein et al., 2018). Todos los niños incluidos en el presente estudio presentaban un estado prepuberal (Tanner 1), confirmado por la exploración física y la medición de

hormonas sexuales en sangre (hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol y testosterona).

La TA sistólica (TAS) y la TA diastólica (TAD) fueron medidas en milímetros de mercurio (mmHg) con un esfigmomanómetro digital de cero aleatorio (Dinamap V-100) dos veces por el mismo observador. Los sujetos permanecieron en posición supina durante  $\geq 5$  min y se colocó un manguito pediátrico alrededor del brazo izquierdo. Se calcularon los percentiles de TAS y TAD, según edad y sexo del participante. La HTA se definió como niveles de TA  $\geq$  percentil 95 (P95) y la prehipertensión como P90-94 (National High Blood Pressure Education Program Working Group et al., 2004).

### **7.5. Valoración Nutricional y de Actividad Física**

Para evaluar los patrones alimentarios y la ingesta de nutrientes, a todos los participantes en la edad prepuberal se les aplicó un cuestionario estandarizado de frecuencia de alimentos, basado en el consumo de alimentos durante el último año, y un recordatorio de la dieta de 24 h durante tres días consecutivos. La estimación de la energía diaria, la ingesta de fibra y la composición de macronutrientes de la dieta se realizó mediante el programa informático “ODIMET®” (Organizador Dietético Metabólico)” diseñado por el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (España 2008). Ninguno de los niños recibió suplementos vitamínicos. La información dietética obtenida se comparó con las tablas incluidas en la Guía de Hábitos Alimentarios Saludables diseñada por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (Gil, 2017).

Los datos sobre la actividad física (AF) se recogieron mediante un cuestionario estandarizado (Pianta et al., 2007), validado para niños prepuberales. Se obtuvo información sobre diferentes patrones de AF y su frecuencia (no AF, AF una vez a la semana, dos, tres o más de tres veces a la semana). Igualmente, dicha información se comparó con las recomendaciones estandarizadas (World Health Organization, 2010).

## **7.6. Muestreo y Análisis Bioquímico General**

Se recogieron muestras de sangre a todos los niños a las 09.00 h en el HURS, después de un ayuno nocturno de 12.00 h y en reposo, utilizando una vía venosa permanente (vena cubital mediana) para extraer 3 ml de sangre usada para la obtención de suero y plasma. Se extrajo otra muestra de 3 ml en un tubo con EDTA-Na<sub>2</sub> (ácido etilendiaminotetraacético sódico, como anticoagulante) y se centrifugó a 3.500 x g durante 10 min. El plasma y la capa leucocitaria se extrajeron en diferentes tubos Eppendorf, y los eritrocitos se lavaron tres veces con NaCl (0,9 %) y se lisaron con agua fría. Se realizó un proceso de centrifugación a 3.500 rpm durante 10 min para permitir la separación del suero. Las muestras de suero se analizaron dentro de las 2 h posteriores a la recolección, mientras que el resto de las muestras se dividieron en alícuotas y se congelaron a -80 °C hasta su análisis.

Los parámetros bioquímicos generales evaluados fueron el colesterol sérico total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y triglicéridos. Los marcadores del metabolismo de los carbohidratos fueron la glucosa y la insulina. La resistencia a la insulina se calculó mediante el índice de evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR =  $\text{insulina (mU/l)} \times \text{glucosa (mmol/l)} / 22,5$ ). También se analizaron las hormonas sexuales, incluidas la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante, el estradiol y la testosterona.

El análisis de estos parámetros bioquímicos se llevó a cabo en el Laboratorio de Bioquímica Clínica del HURS, mediante métodos de laboratorio estandarizados y con controles de calidad externos e internos de acuerdo con los protocolos del hospital. Se utilizaron los autoanalizadores Architect c16000 e i2000SR (Abbott Diagnostics®, Madrid España).

## **7.7. Biomarcadores de Inflamación**

Los biomarcadores inflamatorios se midieron en plasma. Los niveles de PCR se cuantificaron utilizando el autoanalizador Architect c16000 (Abbott Diagnostics®,

Abbott Laboratories) mediante inmunoensayo turbidimétrico con partículas de látex. Los parámetros HGF, IL-6, IL-8, IL 1- $\beta$ , MCP-1, NGF, TNF-  $\alpha$  y PAI-1 se midieron utilizando el citómetro Luminex 200 (Tecnología Luminex® X MAP™ (Labscan™ 100), Luminex Corporation, Austin, TX, EE. UU) con los kits Milliplex™ MAP de Millipore® HADK2-61KB y HADK1-61KA (Human adipokine Panel B y A respectivamente).

### 7.8. Adipoquinas

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de las adipoquinas adiponectina, resistina y leptina (Cat. HADK2– 61K-B), usando los kits LINCOpex de anticuerpos monoclonales humanos (Linco Research, St Charles, MO , EE. UU.) en el sistema Luminex 200 (Tecnología Luminex® X MAP™ (Labscan™ 100), Luminex Corporation, Austin, TX, EE. UU.). Dicho sistema detecta de manera simultánea múltiples analitos con un citómetro con placas de filtro de 96 pocillos. Cada kit utilizado se validó en cuanto a sensibilidad, recuperación, linealidad, precisión y especificidad. Se realizó un inmunoensayo en la superficie de microesferas codificadas con fluorescencia de polietileno. Esta superficie se cubre con un anticuerpo de captura específico que se une selectivamente a la adipoquina investigada, introduciendo simultáneamente un anticuerpo de detección marcado. Esta mezcla de reacción se incuba y, mediante una señal de diodo láser de cada microesfera, se identifica y cuantifica. Todos los analitos se probaron individualmente y en combinación para garantizar su compatibilidad con el sistema multiplex, según los protocolos técnicos de Millipore®.

### 7.9. Antioxidantes Enzimáticos Endógenos

Las actividades de las enzimas antioxidantes CAT, GR, GPx y SOD se analizaron en eritrocitos lisados mediante técnicas espectrofotométricas y utilizando un lector de microplacas BIO-TEK Synergy HT® (BioTek Instruments, Inc., Winooski, Vermont, EE. UU.).

La actividad de CAT se midió evaluando la descomposición del peróxido de hidrógeno en agua a 240 nm (x30) y se expresó como kat/gHb.

La actividad de GR se cuantificó espectrofotométricamente mediante el análisis a 340 nm para medir la reducción de glutatión oxidado a glutatión reducido (x31). Los resultados se expresan como  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{gHb}$ .

La actividad de GPx se determinó evaluando el glutatión oxidado producido en la reacción catalizada por esta peroxidasa a 340nm (x32), y su actividad se expresa como  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{gHb}$ .

Se realizó un análisis dicromático (415/450 nm) para determinar la actividad SOD, usando xantina y xantina oxidasa para producir radicales superóxido usando una curva estándar. Los resultados se expresan como U/gHb.

### 7.10. Antioxidantes No Enzimáticos Exógenos

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de retinol,  $\beta$ -caroteno y  $\alpha$ -tocoferol, mediante extracción con solventes y cromatografía líquida de ultra alta presión acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS) (x33). El procedimiento de medida consistió en precipitar, brevemente, 100  $\mu\text{l}$  de plasma con 300  $\mu\text{l}$  de isopropanol, para su posterior centrifugación a 11 200 g durante 10 min. A continuación, se inyectaron 5  $\mu\text{l}$  del sobrenadante en una columna ACQUITY UPLCr BEH C18 de 50 mm con un diámetro interno de 2,1 mm y un tamaño de partícula de 1,7  $\mu\text{m}$  a 50 °C (Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.), obteniendo así la concentración de los antioxidantes.

El retinol, el  $\beta$ -caroteno y el  $\alpha$ -tocoferol se diluyeron utilizando ácido fórmico al 0,1 % en metanol como disolvente a un caudal de 0,600 ml/min.

El espectrómetro de masas acoplado al UHPLC fue un XEVO-TQS (Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.) utilizado las siguientes condiciones: polaridad API+, corriente eléctrica de descarga de aguja corona (uA): 0,54; temperatura de la fuente: 123°C; temperatura de la sonda: 500°C; flujo de gas del cono: 147 L/h; flujo de gas de desolvatación: 704 L/h; y caudal de gas de colisión: 0,17 ml/min.

### 7.11. Análisis Estadístico

Se consideraron candidatos al estudio todos los niños con antecedentes de prematuridad nacidos en la unidad neonatal del HURS durante el período de tiempo mencionado (1996-2008) con los criterios de inclusión descritos anteriormente.

Para determinar de tamaño de la muestra se asumió una diferencia del 30% en los valores medios de las principales variables de estudio, un error  $\alpha$  de 0,05, un error  $\beta$  de 0,1 en un contraste de hipótesis bilateral y una pérdida de seguimiento del 15-20%. Atendiendo a estas condiciones, el tamaño muestral para realizar el estudio fue de 185, estimándose 37 niños para el grupo EUGR, 37 niños para el grupo AEUG, y 111 niños control (1:1:3). Todos los resultados se ajustaron al sexo, peso al nacer y edad en el momento de la evaluación en la etapa prepuberal.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo utilizando el software PASW statistics 18 (IBM SPSS, Inc.) y el software SPSS v25 (IBM SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) con la colaboración de la Unidad de Apoyo Metodológico a la Investigación del IMIBIC del HURS.

El estudio estadístico incluyó:

a) Análisis descriptivo para las variables cuantitativas mediante la estimación de la media y desviación estándar (DE), o la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas se evaluaron mediante recuentos (n) y porcentajes (%).

b) Determinación de la normalidad de la distribución de los datos usando la prueba de Shapiro-Wilk, así como de la homogeneidad de las varianzas mediante la prueba de Levene. Se aplicaron test paramétricos si las muestras seguían una distribución normal y las varianzas eran homogéneas, y test no paramétricos en caso contrario.

c) Comparación de las variables categóricas entre los grupos mediante pruebas chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para tablas de contingencia.

d) Comparación de las variables cuantitativas entre los tres grupos mediante el análisis de varianza (prueba paramétrica) o la prueba de Kruskal-Wallis (prueba no paramétrica). Se utilizó la prueba t de Student (prueba paramétrica) o la prueba U de Mann-Whitney (prueba no paramétrica) para las comparaciones de las variables cuantitativas entre dos grupos.

e) Cálculo de los coeficientes de correlación r de Pearson (correlaciones paramétricas) y rho de Spearman (correlaciones no paramétricas) para evaluar la asociación entre las variables recolectadas.

f) La asociación entre las condiciones de EUGR y AEUG con las variables demográficas, antropométricas, TA y parámetros metabólicos, inflamatorios, adipoquinas y antioxidantes en la edad prepuberal se estudió mediante un modelo de regresión logística, estimando los valores de odds ratio (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las variables que mostraron asociación con un valor de  $P < 0,25$  se utilizaron para el análisis de regresión logística múltiple. Mediante la selección del método hacia atrás, las variables con valores de  $P \geq 0.15$  para el estadístico de Wald fueron eliminadas una a una del modelo hasta obtener la estimación de la OR ajustada.

En todas las pruebas estadísticas se consideraron valores significativos aquellos cuyo nivel de confianza fue superior al 95%, es decir, un error alfa inferior a 0,05 ( $P < 0,05$ ).

# Resultados y discusión

---





## **8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En este apartado se anexan los artículos originales publicados derivados de la presente tesis doctoral presentada por compendio de artículos revisados por pares, indicando los índices de calidad. En cada uno se detallan los apartados específicos expuestos, y se muestran los resultados y la discusión derivados del estudio.



### 8.1. Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children

Maria D. Ordóñez-Díaz<sup>1</sup>, Juan L. Pérez-Navero<sup>1,2\*</sup>, Katherine Flores-Rojas<sup>3</sup>,  
Josune Olza-Meneses<sup>4</sup>, Maria C. Muñoz-Villanueva<sup>5</sup>, Concepción M. Aguilera-García<sup>4</sup>  
and Mercedes Gil-Campos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Maimónides Biomedical Research Institute, Reina Sofía University Hospital, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

<sup>2</sup>Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER-ISCIH), Madrid, Spain.

<sup>3</sup>Unit of Metabolism and Paediatric Research, Maimónides Biomedical Research Institute, Reina Sofía University Hospital, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

<sup>4</sup>Laboratory 123, Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Centre of Biomedical Research, Institute of Nutrition and Food Technology, University of Granada, Granada, Spain.

<sup>5</sup>Unit of Methodological Support to Research, Maimónides Biomedical Research Institute, Córdoba, Spain

\*Corresponding author

**Artículo publicado el 21 de Abril de 2020 en la revista *Frontiers in Pediatric* (ISSN: 2296-2360; EISSN: 2296-2360)**

Ordóñez-Díaz MD, Pérez-Navero JL, Flores-Rojas K, Olza-Meneses J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, Gil-Campos M. Prematurity With Extrauterine Growth Restriction Increases the Risk of Higher Levels of Glucose, Low-Grade of Inflammation and Hypertension in Prepubertal Children. *Front Pediatr.* 2020;8:180. doi: 10.3389/fped.2020.00180.

#### Índices de Calidad en 2020

Q1 JCR; Factor de impacto: 3.418

Categoría: Pediatrics; Posición: 24/129



## 8.2. Plasma Adipokines Profile in Prepubertal Children with a History of Prematurity or Extrauterine Growth Restriction

María Dolores Ordóñez-Díaz<sup>1</sup>, Mercedes Gil-Campos<sup>2,3,\*</sup>, Katherine Flores-Rojas<sup>2,3</sup>, María Carmen Muñoz-Villanueva<sup>4</sup>, Concepción María Aguilera-García<sup>3,5</sup>, María Jose de la Torre-Aguilar<sup>2</sup> and Juan Luis Pérez-Navero<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Unit of Neonatology, Department of Paediatrics, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC), Reina Sofía Hospital, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

<sup>2</sup> Unit of Metabolism and Paediatric Research, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC), Reina Sofía University Hospital, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

<sup>3</sup> Biomedical Research Center—Pathophysiology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

<sup>4</sup> Unit of Methodology in Investigation, Maimonides Institute for Biomedical Research (IMIBIC), Córdoba, Spain.

<sup>5</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology, Center of Biomedical Research, Lab 123, University of Granada, Spain.

<sup>6</sup> Biomedical Research Center—Rare Diseases (CIBERER), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

\* Corresponding author

**Artículo publicado el 24 de Abril de 2020 en la revista *Nutrients* el 24 de abril de 2020 (ISSN: N/A; EISSN: 2072-6643)**

Ordóñez-Díaz MD, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, Torre-Aguilar MJ, Pérez-Navero JL. Plasma Adipokines Profile in Prepubertal Children with a History of Prematurity or Extrauterine Growth Restriction. *Nutrients*. 2020;12:1201. doi: 10.3390/nu12041201.

### Índices de Calidad en 2020

Q1 JCR; Factor de impacto: 5.719

Categoría: NUTRITION & DIETETICS; Posición: 17/88



### 8.3. Impaired Antioxidant Defence Status Is Associated With Metabolic-Inflammatory Risk Factors in Preterm Children With Extrauterine Growth Restriction: The BIORICA Cohort Study

María Dolores Ordóñez-Díaz<sup>1</sup>, Mercedes Gil-Campos<sup>2,3\*</sup>, Katherine Flores-Rojas<sup>2,3</sup>, María Carmen Muñoz-Villanueva<sup>4</sup>, María Dolores Mesa<sup>5,6</sup>, María José de la Torre-Aguilar<sup>2</sup>, Ángel Gil<sup>3,5,6</sup> and Juan Luis Pérez-Navero<sup>2,7</sup>

<sup>1</sup>Unit of Neonatology, Department of Paediatrics, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba, Reina Sofia Hospital, University of Córdoba, Córdoba, Spain.

<sup>2</sup>Unit of Metabolism and Paediatric Research, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba, Reina Sofia University Hospital, University of Córdoba, Spain.

<sup>3</sup>Biomedical Research Center-Pathophysiology of Obesity and Nutrition, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

<sup>4</sup>Unit of Methodology in Investigation, Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba, Córdoba, Spain.

<sup>5</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Center of Biomedical Research, Institute of Nutrition and Food Technology, University of Granada, Spain.

<sup>6</sup>Granada Biosanitary Research Institute (ibs.Granada), Granada, Spain,

<sup>7</sup>Biomedical Research Center–Rare Diseases (CIBERER), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

\* Corresponding author

**Artículo publicado el 21 de Diciembre de 2021 en la revista *Frontiers in Nutrition* (ISSN: 2296-861X; EISSN: 2296-861X)**

Ordóñez-Díaz MD, Gil-Campos M, Flores-Rojas K, Muñoz-Villanueva MC, Mesa MD, de la Torre-Aguilar MJ, Gil Á, Pérez-Navero JL. Impaired Antioxidant Defence Status Is Associated With Metabolic-Inflammatory Risk Factors in Preterm Children With Extrauterine Growth Restriction: The BIORICA Cohort Study. *Front Nutr.* 2021;8:793862. doi: 10.3389/fnut.2021.793862.

#### Índices de Calidad en 2020

Q1 JCR; Factor de impacto: 6.576

Categoría: NUTRITION & DIETETICS; Posición: 12/88



# Producción científica adicional derivada de la Tesis Doctoral

---





## **9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA ADICIONAL DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL**

### **9.1. Publicaciones científicas adicionales**

**MD Ordóñez Díaz**, J Olza Meneses, K Flores Rojas, MC Muñoz Villanueva, JL Pérez Navero, M Gil Campos. EVALUACIÓN DEL ESTADO METABÓLICO-INFLAMATORIO DE LOS NIÑOS PREPUBERALES CON ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2017;8 Suppl(1): 113-114.

**M.D. Díaz Ordóñez**, J. Olza Meneses, K. Flores Rojas, M.C. Muñoz Villanueva, J.L. Pérez Navero, M. Gil Campos. EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO, INFLAMATORIO Y OXIDATIVO DE NIÑOS PREPUBERALES PREMATUROS Y CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO. Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación 2017;73(4):277

### **9.2. Comunicaciones presentadas en congresos y reuniones científicas**

**M.D. Ordóñez Díaz**, J. Olza Meneses, K. Flores Rojas, M.C. Muñoz Villanueva, J.L. Pérez Navero, M. Gil Campos. EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO, INFLAMATORIO Y OXIDATIVO DE NIÑOS PREPUBERALES PREMATUROS Y CON RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO. XVII Congreso de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría. Madrid, España. 2017.

M.V. Rodríguez Benítez, **M.D. Ordóñez Díaz**, K. Flores Rojas, M.C. Muñoz Villanueva, J.L. Pérez Navero, M. Gil Campos. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO ANTROPOMÉTRICO, METABÓLICO E INFLAMATORIO DE NIÑOS PREPUBERALES CON ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO. XXVI Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal. Zaragoza, España. 2017

**Maria Dolores Ordóñez Díaz**, J. Olza Meneses, K. Flores Rojas, M.C. Muñoz Villanueva, J.L. Pérez Navero, M. Gil Campos. EVALUACIÓN DEL ESTADO METABÓLICO-INFLAMATORIO DE LOS NIÑOS PREPUBERALES CON ANTECEDENTES DE PREMATURIDAD Y RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO EXTRAUTERINO. 39 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Málaga, España. 2017

**MD Ordóñez Díaz**, K Flores Rojas, J Olza Meneses, MC Muñoz Villanueva, JL Pérez Navero, M Gil Campos. Evaluation of the metabolic and inflammatory status in prepuberal children with a history of Extrauterine Growth Restriction or Prematurity. VIII Jornadas de Jóvenes Investigadores. Córdoba, España, 2017.

**MD Ordóñez Díaz**, K Flores Rojas, J Olza Meneses, MC Muñoz Villanueva, JL Pérez Navero, M Gil Campos. Evaluation of the metabolic and inflammatory status in prepuberal children with a history of prematurity and Extrauterine Growth Restriction. 2nd Congress of Joint European 2017. Valencia, España, 2017.

# Premios y financiación

---





## 10. PREMIOS Y FINANCIACIÓN

El estudio de la presente tesis recibió el Premio Ángel Ballabriga por parte de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría en 2017.

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada gracias a la financiación por el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica, Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo de España (número de proyecto PI13/01245), así como por la Consejería de Innovación y Ciencia, Junta de Andalucía, España (número de proyecto PI-0480-2012).



# Conclusiones

---





## 11. CONCLUSIONES

### 11.1. Conclusión general

El presente estudio respalda la hipótesis de que un retraso posnatal precoz del crecimiento en los recién nacidos prematuros, puede promover riesgo de hipertensión y alteraciones metabólicas en la edad prepuberal. En los niños con antecedentes de retraso del crecimiento extrauterino el vínculo entre una mayor inflamación de bajo grado y un perfil adverso de adipocinas relacionados con un tejido adiposo aberrante, unido a un estado antioxidante inapropiado, puede jugar un papel importante en esta programación cardiometabólica y en el desarrollo de riesgo cardiovascular en el adulto. Por ello, este estudio brinda nuevos conocimientos para el desarrollo de enfoques preventivos y de intervención específica y posibles dianas terapéuticas para el manejo de las consecuencias adversas para la salud a largo plazo en los niños con antecedentes de prematuridad y retraso del crecimiento postnatal.

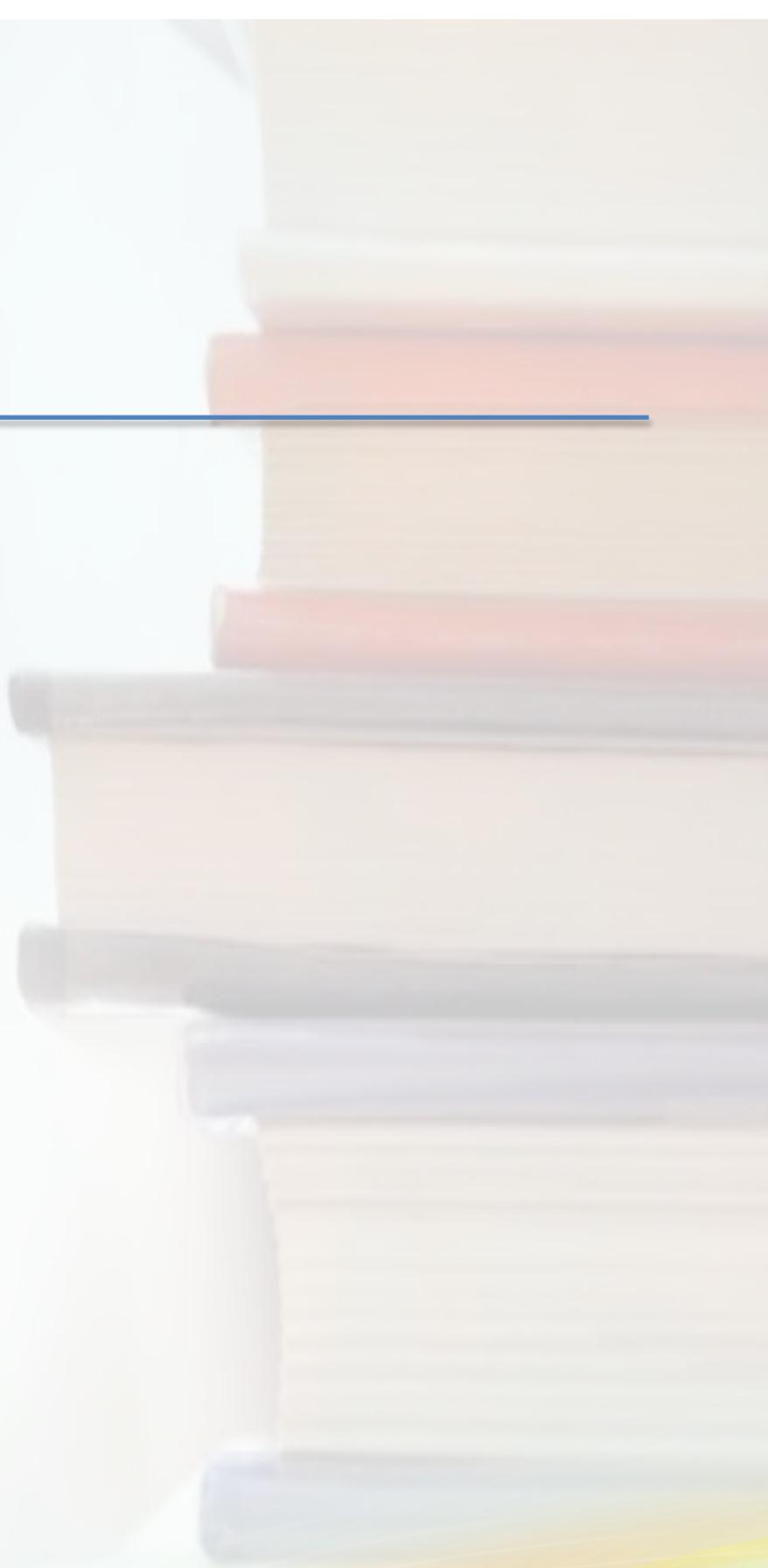
### 11.2. Conclusiones específicas

1. La asociación de prematuridad con un crecimiento postnatal deficiente, conlleva a mayor riesgo de hipertensión y cambios adversos en el perfil lipídico e hidrocarbonado ya desde la infancia. La persistencia de estas anomalías en el tiempo puede aumentar la posibilidad de complicaciones cardiometabólicas en edades posteriores de la vida.
2. Los niños con antecedentes de prematuridad expuestos a un ambiente de crecimiento extrauterino desfavorable podrían desarrollar, por el estrés metabólico, una programación del tejido adiposo postnatal precoz, con cambios en su composición corporal que favorezcan la concentración de adipocitoquinas proinflamatorias y un déficit de las antiinflamatorias. Este hallazgo podría desempeñar un papel fundamental en la patogenia de patologías crónicas a largo plazo y riesgo cardiovascular.
3. El retraso del crecimiento extrauterino significativo en los niños nacidos prematuros induce un mayor deterioro del sistema de defensa antioxidante en la edad prepuberal, pudiendo contribuir en la mayor susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo en la edad adulta.



# Bibliografía

---





## 12. BIBLIOGRAFÍA

Abdel Ghany EA, Alsharany W, Ali AA, Youness ER, Hussein JS. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36:134–40. doi: 10.1179/2046905515Y.0000000017

Ahmed AE, Abd-Elmawgood EA, Hassan MH. Circulating protein carbonyls, antioxidant enzymes and related trace minerals among preterms with respiratory distress syndrome. *J Clin Diagn Res*. 2017;11:BC17–21. doi: 10.7860/JCDR/2017/29085.10310

Alcántara L, Fernández-Baizán C, González-García L, García-López E, González-López C, Arias JL, et al. Neuropsychological Development and New Criteria for Extrauterine Growth Restriction in Very Low-Birth-Weight Children. *Children (Basel)*. 2021;8:955. doi: 10.3390/children8110955.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol*. 2019, 133, 97–109.

Ashina M, Kido T, Kyono Y, Yoshida A, Suga S, Nakasone R, et al. Correlation between Severity of Fetal Growth Restriction and Oxidative Stress in Severe Small-for-Gestational-Age Infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:10726. doi: 10.3390/ijerph182010726.

Bavineni M, Wassenaar TM, Agnihotri K, Ussery DW, Lüscher TF, Mehta JL. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. *Eur Heart J*. 2019;40:1107-1112. doi: 10.1093/eurheartj/ehz025.

Blakstad EW, Moltu SJ, Nakstad B, Veierød MB, Strømmen K, Júlíusson PB, et al. Enhanced nutrition improves growth and increases blood adiponectin concentrations in very low birth weight infants. *Food Nutr Res*. 2016;60:33171. doi: 10.3402/fnr.v60.33171.

Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327:248-263. doi: 10.1001/jama.2021.23580.

Bornstein MH. Tanner stages. In: Bornstein MH, editor. *The SAGE encyclopedia of lifespan human development*. Thousand Oaks: SAGE Publications, Inc.; 2018.

Carrascosa AL, Ferrández AL, Yeste DF, García-Dihinx JV, Romo AM, Copil AC, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: weight and height values in newborns of 26–42 weeks of gestational age. *An Pediatr*. 2008;68:544–51. doi: 10.1157/13123286

Chatmethakul T, Roghair RD. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. *J Endocrinol*. 2019;242:T21-T32. doi: 10.1530/JOE-18-0687.

Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37-e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.

Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, Mohn A. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics*. 2009;124:695–702. doi: 10.1542/peds.2008-3056.

Cole, T.J.; Bellizzi, M.C.; Flegal, K.M.; Dietz, W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 2000;320, 1240–1243.

Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14:212-218. doi: 10.2174/1573396314666180712114531.

Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol.* 2020;40:833-843. doi: 10.1038/s41372-019-0563-y.

Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev.* 2020;150:105187. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105187.

Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia.* 2020;63:508–18. doi: 10.1007/s00125-019-05044-z

Davis JM, Auten RL. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:191– 5. doi: 10.1016/j.siny.2010.04.001

Dede H, Takmaz O, Ozbasli E, Dede S, Gungor, M. Higher level of oxidative stress markers in small for gestational age newborns delivered by cesarean section at term. *Fetal Pediatr Pathol.* 2017;36:232– 9. doi: 10.1080/15513815.2017.1303860

de Mendonça ELSS, de Lima Macêna M, Bueno NB, de Oliveira ACM, Mello CS. Premature birth, low birth weight, small for gestational age and chronic non-communicable diseases in adult life: A systematic review with meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2020;149:105154. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105154.

De Rose DU, Cota F, Gallini F, Bottoni A, Fabrizio GC, Ricci D, et al. Extra-uterine growth restriction in preterm infants: neurodevelopmental outcomes according to different definitions. *Eur J Paediatr Neurol* 2021;33:135e45.

Denson LA, McDonald SA, Das A, Schendel DE, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Early Elevation in Interleukin-6 is Associated with Reduced Growth in Extremely Low Birth Weight Infants. *Am J Perinatol.* 2017;34:240-247. doi: 10.1055/s-0036-1585419.

Duncan AF, Frankfurt JA, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers of adiposity are elevated in preterm very-low-birth-weight infants at 1, 2, and 3 y of age. *Pediatr Res*. 2017;81:780-786. doi: 10.1038/pr.2017.11.

El-Masry HM, Nasr AA, Al Kabeer AM, Amin HH, Eldeeb HM. Nitric oxide and antioxidant enzyme levels in blood of respiratory distress syndrome– Egyptian preterms and their mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28:41–5. doi: 10.3109/14767058.2014.900039.

El Rafei R, Jarreau PH, Norman M, Maier RF, Barros H, Reempts PV, et al. Variation in very preterm extrauterine growth in a European multicountry cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021;106:316-323. doi: 10.1136/archdischild-2020-319946.

Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020;25:5218. doi: 10.3390/molecules25215218.

Ferencz A, Orvos H, Hermes E. Major differences in the levels of redox status and antioxidant defence markers in the erythrocytes of pre- and full-term neonates with intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol*. 2015;53:10–14

Ferreira HDS, Junior AFSX, Assunção ML, Uchôa TCC, Lira-Neto AB, Nakano RP. Developmental origins of health and disease: a new approach for the identification of adults who suffered undernutrition in early life. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:543-551. doi: 10.2147/DMSO.S177486.

Flexeder C, Thiering E, Kratzsch J, Klümper C, Koletzko B, Müller MJ, et al. Is a child's growth pattern early in life related to serum adipokines at the age of 10 years? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68:25-31. doi: 10.1038/ejcn.2013.213.

Fietta, P.; Delsante, G. Focus on adipokines. *Theor. Biol. Forum*. 2013, 106, 103–129.

Figueras-Aloy J, Palet-Trujols C, Matas-Barceló I, Botet-Mussons F, Carbonell-Estrany X. Extrauterine growth restriction in very preterm infant: etiology, diagnosis, and 2-year follow-up. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1469-1479. doi: 10.1007/s00431-020-03628-1.

Frithioff-Bøjsøe C, Lund MAV, Lausten-Thomsen U, Hedley PL, Pedersen O, Christiansen M, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity. *Pediatr Diabetes.* 2020;21:194-202. doi: 10.1111/pedi.12964.

Galán Arévalo MS, Mahillo-Fernández I, Esteban LM, Andeyro-García M, Piñeiro Pérez R, Saénz de Pipaón M, et al. Perinatal Adverse Effects in Newborns with Estimated Loss of Weight Percentile between the Third Trimester Ultrasound and Delivery. The GROWIN Study. *J Clin Med.* 2021;10:4643. doi: 10.3390/jcm10204643.

Giapros V, Vavva E, Siomou E, Kolios G, Tsabouri S, Cholevas V, et al. Low-birth-weight, but not catch-up growth, correlates with insulin resistance and resistin level in SGA infants at 12 months. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;30:1771-1776. doi: 10.1080/14767058.2016.1224838.

Gil Hernández, A. Chapter 2, Ingestas Dietéticas de Referencia, Objetivos Nutricionales y Guías; Chapter 9, Nutrición del Niño de 1–3 Años, Preescolar y Escolar; Tratado de Nutrición, Tomo 3, Nutrición Humana en el Estado de Salud, 3rd ed.; Panamericana: Madrid, Spain, 2017.

Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016, 48:333–9. doi: 10.1002/uog.15884.

Grey K, Gonzales GB, Abera M, Lelijveld N, Thompson D, Berhane M, et al. Severe malnutrition or famine exposure in childhood and cardiometabolic non-

communicable disease later in life: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6:e003161. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003161.

Guarner-Lans V, Ramírez-Higuera A, Rubio-Ruiz ME, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Pérez-Torres I. Early programming of adult systemic essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1203. doi: 10.3390/ijms21041203

Han L, Li B, Xu X, Liu S, Li Z, Li M, Wang D. Umbilical Cord Blood Adiponectin, Leptin, Insulin, and Ghrelin in Premature Infants and Their Association With Birth Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:738964. doi: 10.3389/fendo.2021.738964.

Hee Chung E, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S3-S8. doi: 10.21037/tp.2019.09.10.

Heikkilä K, Pulakka A, Metsälä J, Alenius S, Hovi P, Gissler M, Sandin S, Kajantie E. Preterm birth and the risk of chronic disease multimorbidity in adolescence and early adulthood: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16:e0261952. doi: 10.1371/journal.pone.0261952.

Hernandez MI, Rossel K, Peña V, Garcia M, Cavada G, Avila A, et al. Patterns of Infancy Growth and Metabolic Hormonal Profile Are Different in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants Born Small for Gestational Age Compared to Those Born Appropriate for Gestational Age. *Horm Res Paediatr*. 2018;89:233-245. doi: 10.1159/000487994.

Hernández, M.; Castellet, J.; Narvaiza, J.L.; Rincón, J.M.; Ruiz, I.; Sánchez, E.; Sobradillo, B.; Zurimendi, A. *Growth Curves and Tables*; IICD, Instituto de Investigación Sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo: Bilbao, Spain, 1988; pp. 1–29.

Hong YH, Chung S. Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23:4–8. doi: 10.6065/apem.2018.23.1.4

Hossain M, Nahar B, Haque MA, Mondal D, Mahfuz M, Naila NN, et al. Serum Adipokines, Growth Factors, and Cytokines Are Independently Associated with Stunting in Bangladeshi Children. *Nutrients*. 2019;11:1827. doi: 10.3390/nu11081827.

Hoogenboom LA, Wolfs TGAM, Hütten MC, Peutz-Kootstra CJ, Schreuder MF. Prematurity, perinatal inflammatory stress, and the predisposition to develop chronic kidney disease beyond oligonephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:1673-1681. doi: 10.1007/s00467-020-04712-2.

Hsu YC, Pan CY, Lin YH, Lin MC, Wang TM. The association between duration of postnatal weight loss and neurodevelopment outcomes in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2022;63:33e40.

Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. 2020;42:451-468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2.

Ikenoue S, Kasuga Y, Endo T, Tanaka M, Ochiai D. Newer Insights Into Fetal Growth and Body Composition. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:708767. doi: 10.3389/fendo.2021.708767.

Joo Turoni C, Chaila Z, Chahla R, Bazán de Casella MC, Peral de Bruno M. Vascular Function in Children with Low Birthweight and Its Relationship with Early Markers of Cardiovascular Risk. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:396-405. doi: 10.1159/000445949.

Jung HN, Jung CH. The Role of Anti-Inflammatory Adipokines in Cardiometabolic Disorders: Moving beyond Adiponectin. *Int J Mol Sci*. 2021;22:13529. doi: 10.3390/ijms222413529.

Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:403-423. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.009.

Khasawneh W, Khassawneh M, Mazin M, Al-Theiabat M, Alquraan T. Clinical and Nutritional Determinants of Extrauterine Growth Restriction Among Very Low Birth Weight Infants. *Int J Gen Med.* 2020;13:1193-1200. doi: 10.2147/IJGM.S284943.

Kicinski P, Malachowska B, Wyka K, Gach A, Jakubowski L, Gulczynska E. The level of extracellular superoxide dismutase in the first week of life in very and extremely low birth weight infants and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2019;47:671–6. doi: 10.1515/jpm-2018-0418

Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2022;27:334. doi: 10.3390/molecules27020334.

Kleinman RE, Greer FR. American Academy Paediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. In *Pediatric Nutrition*. 7th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC: American Academy of Pediatrics (2014). p. 83–110.

Koletzko B, Brands B, Chourdakis M, Cramer S, Grote V, Hellmuth C, et al. The Power of Programming and the EarlyNutrition project: opportunities for health promotion by nutrition during the first thousand days of life and beyond. *Ann Nutr Metab.* 2014;64:187-96. doi: 10.1159/000365017.

Kopec G, Shekhawat PS, Mhanna MJ. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:285-295. doi: 10.2147/DMSO.S115890.

Korhonen PH, Suursalmi PH, Kopeli T, Nieminen R, Lehtimäki L, Luukkaala T, et al. Inflammatory activity at school age in very low birth weight bronchopulmonary

dysplasia survivors. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Jul;50:683-90. doi: 10.1002/ppul.23038.

Kuiper-Makris C, Selle J, Nüsken E, Dötsch J, Alejandre Alcazar MA. Perinatal Nutritional and Metabolic Pathways: Early Origins of Chronic Lung Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:667315. doi: 10.3389/fmed.2021.667315.

Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2019;11:2664. doi: 10.3390/nu11112664.

Lausten-Thomsen U, Olsen M, Greisen G, Schmiegelow K. Inflammatory markers in umbilical cord blood from small-for-gestational-age newborns. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33:114-8. doi: 10.3109/15513815.2013.879239.

Lembo C, Buonocore G, Perrone S. Oxidative Stress in Preterm Newborns. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:1672. doi: 10.3390/antiox10111672.

Lin YJ. Metabolic syndrome in children and adolescents born premature and small-for-gestational age: A scenario of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Neonatol.* 2018;59:109-110. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.02.009.

Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016;5:47-56. doi: 10.2147/ITT.S73223.

Mansur RB, Cunha GR, Asevedo E, Zugman A, Rios AC, Salum GA, et al. Perinatal complications, lipid peroxidation, and mental health problems in a large community pediatric sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26:521-9. doi: 10.1007/s00787-016-0914-6.

Martínez-Jiménez MD, Gómez-García FJ, Gil-Campos M, Pérez-Navero JL. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in

preterm infants: a scoping review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1255-1265. doi: 10.1007/s00431-020-03613-8.

Martini S, Castellini L, Parladori R, Paoletti V, Aceti A, Corvaglia L. Free Radicals and Neonatal Brain Injury: From Underlying Pathophysiology to Antioxidant Treatment Perspectives. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:2012. doi: 10.3390/antiox10122012.

Martos-Moreno GA, Barrios V, Sáenz de Pipaón M, Pozo J, Dorronsoro I, Martínez-Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* 2009 Sep;161:381-9. doi: 10.1530/EJE-09-0193.

Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:50-62. doi: 10.1038/nrendo.2016.127.

Mihatsch W, Dorronsoro Martín I, Barrios-Sabador V, Couce ML, Martos-Moreno GÁ, Argente J, et al. Bone Mineral Density, Body Composition, and Metabolic Health of Very Low Birth Weight Infants Fed in Hospital Following Current Macronutrient Recommendations during the First 3 Years of Life. *Nutrients.* 2021;13:1005. doi: 10.3390/nu13031005.

Mohn A, Marzio D, Giannini C, Capanna R, Marcovecchio M, Chiarelli F. Alterations in the oxidant-antioxidant status in prepubertal children with growth hormone deficiency: effect of growth hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:537-42. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02378.x.

Mohn A, Chiavaroli V, Cerruto M, Blasetti A, Giannini C, Bucciarelli T, et al. Increased oxidative stress in prepubertal children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1372-8. doi: 10.1210/jc.2006-1344.

Moreno-Mendez E, Quintero-Fabian S, Fernandez-Mejia C, Lazo-de-la-Vega-Monroy ML. Early-life programming of adipose tissue. *Nutr Res Rev.* 2020;33:244-259. doi: 10.1017/S0954422420000037.

Möllers LS, Yousuf EI, Hamatschek C, Morrison KM, Hermanussen M, Fusch C, et al. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res.* 2021. doi: 10.1038/s41390-021-01566-8. Epub ahead of print. PMID: 34040160.

Muñoz PG, Lopez LG, Costa CM, Villares JM, Giner CP, Maristany CP, et al. Consensus on paediatric parenteral nutrition: a document approved by SENPE/SEGHNP/SEFH. *Nutr Hosp.* 2007;22:710–9.

Nagasaki H, Ohta T. Extrauterine growth and adipocytokines in appropriate-for-gestational-age preterm infants. *Pediatr Int.* 2016;58:584-588. doi: 10.1111/ped.12896.

Nakano Y, Itabashi K, Dobashi K, Mizuno K. Longitudinal changes in adiponectin multimer levels in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2016;95:29-33. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.01.022.

Nakano Y. Adult-Onset Diseases in Low Birth Weight Infants: Association with Adipose Tissue Maldevelopment. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27:397-405. doi: 10.5551/jat.RV17039. Epub 2019 Dec 20.

Nassi N, Ponziani V, Becatti M, Galvan P, Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int.* 2009;51:183–7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02662.x

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114, 555–576.

Nguyen MU, Wallace MJ, Pepe S, Menheniott TR, Moss TJ, Burgner D. Perinatal inflammation: a common factor in the early origins of cardiovascular disease? *Clin Sci (Lond)*. 2015;129:769-84. doi: 10.1042/CS20150045.

Nobile S, Di Sipio Morgia C, Vento G. Perinatal Origins of Adult Disease and Opportunities for Health Promotion: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2022;12(2):157. doi: 10.3390/jpm12020157.

Nuyt AM, Lavoie JC, Mohamed I, Paquette K, Luu TM. Adult Consequences of Extremely Preterm Birth: Cardiovascular and Metabolic Diseases Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Avenues. *Clin Perinatol*. 2017;44:315-332. doi: 10.1016/j.clp.2017.01.010.

Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Valle M, et al. A Continuous Metabolic Syndrome Score Is Associated with Specific Biomarkers of Inflammation and CVD Risk in Prepubertal Children. *Ann Nutr Metab*. 2015;66:72-9. doi: 10.1159/000369981.

Ortiz-Espejo M, Pérez-Navero JL, Olza J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera CM, Gil-Campos M. Changes in plasma adipokines in prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Nutrition*. 2013;29:1321-5. doi: 10.1016/j.nut.2013.04.015.

Ortiz-Espejo M, Pérez-Navero JL, Olza-Meneses J, Muñoz-Villanueva MC, Aguilera-García CM, Gil-Campos M. Prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction exhibit low-grade inflammation. *Br J Nutr*. 2014;112:338-46. doi: 10.1017/S0007114514000920.

Ortiz-Espejo M, Gil-Campos M, Mesa MD, García-Rodríguez CE, Muñoz-Villanueva MC, Pérez-Navero JL. Alterations in the antioxidant defense system in prepubertal children with a history of extrauterine growth restriction. *Eur J Nutr*. 2014;53:607-15. doi: 10.1007/s00394-013-0569-8

Otsubo Y, Hashimoto K, Kanbe T, Sumi M, Moriuchi H. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation. *PLoS One*. 2017;12:e0175082. doi: 10.1371/journal.pone.0175082.

Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2020;15:e0232238. doi: 10.1371/journal.pone.0232238.

Paltoglou G, Fatouros IG, Valsamakis G, Schoina M, Avloniti A, Chatzinikolaou A, et al. Antioxidation improves in puberty in normal weight and obese boys, in positive association with exercise-stimulated growth hormone secretion. *Pediatr Res*. 2015;78:158-64. doi: 10.1038/pr.2015.85.

Paltoglou G, Schoina M, Valsamakis G, Salakos N, Avloniti A, Chatzinikolaou A, et al. Interrelations among the adipocytokines leptin and adiponectin, oxidative stress and aseptic inflammation markers in pre- and early-pubertal normal-weight and obese boys. *Endocrine*. 2017;55:925-933. doi: 10.1007/s12020-017-1227-3.

Parlapani E, Agakidis C, Karagiozoglou-Lampoudi T. Anthropometry and Body Composition of Preterm Neonates in the Light of Metabolic Programming. *J Am Coll Nutr*. 2018;37:350-359. doi: 10.1080/07315724.2017.1400479.

Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25:101087. doi: 10.1016/j.siny.2020.101087

Peila C, Spada E, Giuliani F, Maiocco G, Raia M, Cresi F, et al. Extrauterine growth restriction: definitions and predictability of outcomes in a cohort of very low birth weight infants or preterm neonates. *Nutrients*. 2020;12:1224. doi: 10.3390/nu1205122.

Perrin EM, O'Shea TM, Skinner AC, Bose C, Allred EN, Fichorova RN, et al. Elevations of inflammatory proteins in neonatal blood are associated with obesity and overweight among 2-year-old children born extremely premature. *Pediatr Res.* 2018;83:1110-1119. doi: 10.1038/pr.2017.313.

Pianta RC. Developmental science and education: the NICHD study of early child care and youth development findings from elementary school. *Adv Child Dev Behav.* 2007;35:253–9. doi: 10.1016/B978-0-12-009735-7.50012-8

Rana MN, Neeland IJ. Adipose Tissue Inflammation and Cardiovascular Disease: An Update. *Curr Diab Rep.* 2022. doi: 10.1007/s11892-021-01446-9. Epub ahead of print. PMID: 35179694.

Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int.* 2014;2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264.

Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol.* 2018;9:602. doi: 10.3389/fphys.2018.00602.

Rupérez AI, Olza J, Gil-Campos M, Leis R, Bueno G, Aguilera CM, et al. Cardiovascular risk biomarkers and metabolically unhealthy status in prepubertal children: Comparison of definitions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28:524-530. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.006.

Rupérez AI, Mesa MD, Anguita-Ruiz A, González-Gil EM, Vázquez- Cobela R, Moreno LA, et al. Antioxidants and oxidative stress in children: influence of puberty and metabolically unhealthy status. *Antioxidants.* 2020;9:618. doi: 10.3390/antiox9070618

Ruys CA, van de Lagemaat M, Rotteveel J, Finken MJJ, Lafeber HN. Improving long-term health outcomes of preterm infants: how to implement the findings of

nutritional intervention studies into daily clinical practice. *Eur J Pediatr.* 2021;180:1665-1673. doi: 10.1007/s00431-021-03950-2.

Samsamshariat SZA, Sakhaei F, Salehizadeh L, Keshvari M, Asgary S. Relationship between Resistin, Endothelin-1, and Flow-Mediated Dilation in Patient with and without Metabolic Syndrome. *Adv Biomed Res.* 2019;8:16. doi: 10.4103/abr.abr\_126\_18.

Sipola-Leppänen M, Väärasmäki M, Tikanmäki M, Matinolli HM, Miettola S, Hovi P, et al. Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm. *Am J Epidemiol.* 2015;181:861-73. doi: 10.1093/aje/kwu443.

Smith SM, Nager RG, Costantini D. Meta-analysis indicates that oxidative stress is both a constraint on and a cost of growth. *Ecol Evol.* 2016;6:2833-42. doi: 10.1002/ece3.2080.

Solmi M, Veronese N, Luchini C, Manzato E, Sergi G, Favaro A, et al. Oxidative Stress and Antioxidant Levels in Patients with Anorexia Nervosa after Oral Re-alimentation: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. *Eur Eat Disord Rev.* 2016;24:101-5. doi: 10.1002/erv.2420.

Stawerska R, Szałapska M, Hilczer M, Lewiński A. Ghrelin, insulin-like growth factor I and adipocytokines concentrations in born small for gestational age prepubertal children after the catch-up growth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29:939-45. doi: 10.1515/jpem-2015-0463.

Strydom K, Van Niekerk E, Dhansay MA. Factors affecting body composition in preterm infants: Assessment techniques and nutritional interventions. *Pediatr Neonatol.* 2019;60:121-128. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.10.007.

Taouis M, Benomar Y. Is resistin the master link between inflammation and inflammation-related chronic diseases? *Mol Cell Endocrinol.* 2021;533:111341. doi: 10.1016/j.mce.2021.111341.

Van de Pol C, Allegaert K. Growth patterns and body composition in former extremely low birth weight (ELBW) neonates until adulthood: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179:757-771. doi: 10.1007/s00431-019-03552-z.

Wang N, Eerdun G, Dong Y, Hao L, Li T. Correlation of serum resistin level and other metabolic hormones and immune function in neonatal umbilical cord blood. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25195. doi: 10.1097/MD.00000000000025195.

World Health Organization (WHO). Global Recommendations on Physical Activity For Health. WHO. 2010. Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979> (accessed October 11, 2021)

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

Yang YN. Current concepts of very low birth weight infants with extra-uterine growth restriction. *Pediatr Neonatol.* 2022;63:3-4. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.12.001.

Yanni D, Darendeliler F, Bas F, Kucukemre Aydin B, Coban A, Ince Z. The role of leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and visfatin in insulin sensitivity in preterm born children in prepubertal ages. *Cytokine.* 2013;64:448-53. doi: 10.1016/j.cyto.2013.04.034.

Yeung EH, McLain AC, Anderson N, Lawrence D, Boghossian NS, Druschel C, et al. Newborn Adipokines and Birth Outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29:317-25. doi: 10.1111/ppe.12203.

Younes S, Samara M, Al-Jurf R, Nasrallah G, Al-Obaidly S, Salama H, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Preterm and Early Term Births: A Population-Based Register Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:5865. doi: 10.3390/ijerph18115865.

Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev.* 1987;15:45-52. doi: 10.1016/0378-3782(87)90099-5. PMID: 3816638.

Yun J, Jung YH, Shin SH, Song IG, Lee YA, Shin CH, et al. Impact of very preterm birth and post-discharge growth on cardiometabolic outcomes at school age: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2021;21:373. doi: 10.1186/s12887-021-02851-5.

Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.

Zozaya C, Díaz C, Saenz de Pipaón M. How Should We Define Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants? *Neonatology.* 2018;114:177-180. doi: 10.1159/0004







UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA