

# CARACTERIZACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL EN RELACIÓN CON LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DEL PACIENTE Y SU ALIMENTACIÓN INFANTIL (LACTANCIA MATERNA Y ASISTENCIA A COMEDOR ESCOLAR)

Autora: **Rocío González Leal**

Tutores académicos:

**Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno**

*Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid  
Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.  
Madrid.*

**Prof. Dra. Gloria Bueno Lozano**

*Profesora Titular del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la  
Universidad de Zaragoza. Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico  
Lozano Blesa. Zaragoza.*

MÁSTER “CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO”

# CARACTERIZACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL EN RELACIÓN CON LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DEL PACIENTE Y SU ALIMENTACIÓN INFANTIL (LACTANCIA MATERNA Y ASISTENCIA A COMEDOR ESCOLAR)

Autora: Rocío González Leal

DNI: 17762538 Y

Tutores académicos:

●**Dr. Gabriel Ángel Martos Moreno**

*Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid  
Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.  
Madrid*

●**Prof. Dra. Gloria Bueno Lozano**

*Profesora Titular del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.*

DNI de los tutores:

**26743137 (GAMM)**

**17711384 (GBL)**

Línea de investigación: **Nutrición y Metabolismo en el desarrollo humano**

Proyectos en los que se enmarca el trabajo:

- 1) Proyecto FIS PI10/00747 (2011-2013). Obesidad infantil grave de comienzo precoz: fundamentos metabólicos, genéticos y proteómicos.
- 2) Proyecto FIS PI13/01295 (2014-2016). Obesidad infantil grave de comienzo precoz: Fundamentos metabólicos, genéticos y metabolómicos.
- 3) CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn; CB 06/03/22). Programa de obesidad en la infancia y adolescencia (Director: Prof. Dr. Jesús Argente Oliver)

Centro en el que se ha realizado el trabajo:

**Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Endocrinología (Madrid)**

## **RESUMEN**

**OBJETIVOS:** Estudiar la influencia de nacer con antropometría neonatal pequeña para la edad gestacional (PEG) y la influencia de la lactancia materna y asistencia al comedor escolar, sobre las características antropométricas y las comorbilidades metabólicas observadas en los niños y adolescentes obesos.

**PACIENTES y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo, con evaluación de variables perinatales, antropométricas, bioquímicas, hormonales y nutricionales, en 1112 pacientes atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, con un IMC Z-score > +2 SDS para su edad y sexo en el periodo 2009-2013.

**RESULTADOS:** El 6,3% fueron pacientes obesos nacidos PEG. En éstos, se observó una afectación más grave del metabolismo lipídico e hidrocarbonado que en aquellos pacientes que habían nacido con una antropometría adecuada a su edad gestacional (AEG) y sexo. El 78,7% de los pacientes recibieron lactancia materna. Aquellos que no habían recibido lactancia materna presentaban mayor IMC-SDS y niveles de VLDL, Triglicéridos, TSH y AUC de insulina. El 46,8% asistían al comedor escolar, y presentaban menores niveles de ácido úrico, VLDL, triglicéridos, índice triglicéridos/colesterol HDL, insulina basal, índice HOMA y mayores de HDL en comparación con los que no lo hacían.

**CONCLUSIONES:** El antecedente de antropometría pequeña para la edad gestacional determina un mayor número e intensidad de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad infanto-juvenil, al tiempo que la lactancia materna y la asistencia al comedor escolar durante la infancia parecen influenciarlas positivamente.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVES:** To study the influence of being born small for gestational age (SGA), as well as that of breastfeeding and school dining-room attendance upon anthropometric features and metabolic comorbidities in obese children and adolescents.

**PATIENTS and METHODS:** An observational retrospective study was designed, investigating the newborn, auxological, hormonal, nutritional and metabolic features of 1112 patients visited in the Department of Endocrinology in the University Hospital Niño Jesús between 2009 and 2013, all of them showing a BMI Z-score > +2 SDS (age and sex adjusted).

**RESULTS:** Among these patients, 6,3% had been born SGA and displayed more severe impairment of lipid and carbohydrate metabolism than those who had been born with suitable neonatal weight and length.

A background of breastfeeding was present in 78,7% patients, with children not receiving breastfeeding showing BMI-SDS and VLDL, triglyceride, TSH and insulin levels. Similarly, 46,8% patients attended the school dining-room and, when compared with those not attending it, showed lower uric acid, VLDL, triglyceride, triglyceride /HDL ratio, insulin, HOMA index and higher HDL levels.

**CONCLUSIONS:** Being born SGA determines a higher rate and severity of obesity associated metabolic impairment in childhood obesity, whereas breastfeeding and school dining-room attendance appear to display a positive effect on the development of obesity-associated metabolic comorbidities.

## **PALABRAS CLAVE**

- Edad Gestacional (EG)
- Pacientes nacidos con antropometría adecuada a la edad gestacional (AEG)
- Pacientes nacidos con antropometría pequeña a la edad gestacional (PEG)
- Obesidad
- Comorbilidades
- Lactancia materna
- Comedor escolar

## **KEYWORDS**

- Gestational Age (GA)
- Appropriate for Gestational Age (AGA)
- Small for Gestacional Age (SGA)
- Obesity
- Comorbidities
- Breastfeeding
- School canteen

## INFORME

Don Gabriel Ángel Martos Moreno y Doña Gloria Bueno Lozano, profesor asociado y catedrático y director del departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid; profesora titular del departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza, respectivamente

### CERTIFICAN:

Que D<sup>a</sup>. Rocío González Leal ha realizado bajo su codirección el trabajo de investigación titulado: “**CARACTERIZACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE LAS ALTERACIONES METABÓLICAS DE LA OBESIDAD INFANTO-JUVENIL EN RELACIÓN CON LA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO DEL PACIENTE Y SU ALIMENTACIÓN INFANTIL (LACTANCIA MATERNA Y ASISTENCIA A COMEDOR ESCOLAR)**” como Proyecto final del Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Crecimiento y el Desarrollo.

El trabajo presentado es una contribución original y exhaustiva que analiza la influencia de la restricción del crecimiento prenatal, reflejado en una antropometría neonatal pequeña para su edad gestacional, y las características de la alimentación en etapas precoces de la vida (lactancia materna y asistencia al comedor escolar) sobre las características antropométricas y comorbilidades metabólicas observadas en los niños y adolescentes obesos.

Para el estudio de la fisiología y fisiopatología de estos factores, se abordó este trabajo con una metodología acorde con los objetivos planteados. Asimismo, destacar que los brillantes resultados obtenidos derivan de un correcto planteamiento y son discutidos con un criterio adecuado, sustentado por una revisión bibliográfica excelente.

Por estas razones, considero que este trabajo reúne a su juicio las condiciones exigibles para que pueda ser defendido ante el tribunal.

Fecha: En Madrid, a 18 de Junio de 2014.

Fdo.:



## **ÍNDICE**

1. INTRODUCCIÓN.....	1-6
2. ANTECEDENTES DEL OBJETO DE ESTUDIO: JUSTIFICACIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	7-18
2.1 Consecuencias metabólicas en la edad adulta de los recién nacidos PEG.....	7-18
2.1.1 Resistencia a la insulina.....	7-10
2.1.2 Síndrome metabólico.....	10
2.1.3 Riesgo cardiovascular.....	11-12
2.1.4 Adrenarquia precoz y Pubertad.....	12-13
2.1.5 Función reproductiva.....	13-15
2.1.6 Efectos sobre otros órganos.....	15
2.1.7 Neurodesarrollo, Psicosociales y Comportamiento.....	16-17
2.1.8 Talla baja y tratamiento con hormona de crecimiento....	17-18
3. OBJETIVOS.....	19
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20-23
4.1 Diseño.....	20
4.2 Sujetos.....	20
4.3 Exámenes complementarios y variables analizadas.....	20-22
4.4 Criterios de valoración y análisis de resultados.....	23
5. RESULTADOS.....	24-33
5.1 Fase descriptiva.....	24-28
5.1.1 Análisis descriptivo de la cohorte.....	24-26
5.1.2 Exploración física.....	26-27

5.1.3	Exploraciones complementarias.....	27-28
5.2	Comparación entre pacientes obesos con antecedentes personales de PEG o AEG.....	28-33
5.2.1	Comparativa de antropometría, desarrollo puberal y maduración esquelética.....	28
5.2.2	Comparativa de comorbilidades entre PEG y AEG.....	28-30
5.2.3	Comparativa de variables cuantitativas en toda la cohorte.....	31-33
5.2.3.1	Lactancia materna.....	31-32
5.2.3.2	Comedor escolar.....	32-33
6.	DISCUSIÓN.....	34-35
7.	CONCLUSIONES.....	36
8.	LISTA DE ABREVIATURAS.....	37-38
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	39-52

## **1. INTRODUCCIÓN**

La obesidad en el momento actual es la enfermedad crónica más prevalente en la infancia y la adolescencia en nuestro medio y en todo el mundo occidental (Dietz y Robinson, 2005). Esto la ha convertido en uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica pediátrica general y, particularmente, en endocrinología pediátrica. Es bien conocida la asociación que existe sobre otras enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, la artrosis, hipertensión arterial, problemas psicológicos e incluso algunos tipos de cáncer (Hu y otros, 2005; Key y otros, 2004). Cada vez con mayor frecuencia, se pueden observar ya en la infancia y en la adolescencia algunas de estas comorbilidades secundarias a la obesidad.

El grupo internacional de trabajo en obesidad (IOTF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han definido la obesidad como la epidemia del siglo XXI, un asunto grave de salud pública (WHO, 2003), por las dimensiones adquiridas a lo largo de las últimas décadas, su impacto sobre la morbimortalidad, la calidad de vida y el gasto sanitario (Aranceta y otros, 2005).

El método indirecto para la estimación del contenido corporal de grasa más aceptado y que, por su accesibilidad, se ha empleado internacionalmente para definir y clasificar la obesidad es el Índice de Masa Corporal (IMC) ó índice de Quetelet. El IMC se calcula como el cociente entre el peso (en kilogramos) y el cuadrado de la talla (en metros),  $(\text{IMC} = \text{peso [kg]} / (\text{talla [m]})^2)$ . El IMC muestra buena correlación con el contenido graso tanto en adultos como en niños (Freedman y otros, 2004; Martos y otros, 2010), si bien su interpretación en términos de contenido graso corporal experimenta variaciones de acuerdo con el sexo, la edad, el grado de maduración en niños y adolescentes, siendo sus mayores limitaciones su incapacidad para discernir el grado de desarrollo de masa muscular y para informar respecto a la distribución del contenido graso entre los distintos depósitos corporales (Speiser y otros, 2005). Pese a estas limitaciones, el empleo del IMC como estimación indirecta del contenido graso corporal es universal y, consecuentemente, la definición de obesidad, tanto en el adulto como en el niño, se ha formulado en relación a este índice. Así, diversos organismos internacionales, entre los que se cuenta la Organización Mundial de la Salud (OMS), avalan el establecimiento de sendos límites de IMC absoluto 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> para definir el sobrepeso y la obesidad, respectivamente, en el paciente adulto

(Ogden y otros, 2007). Sin embargo, las diferencias en la composición corporal determinadas por la edad, el sexo y el grado de maduración puberal en el niño y adolescente hacen necesario el empleo de un valor estandarizado de IMC en función de la edad y el sexo del niño respecto de unas referencias poblacionales.

La Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infanto-juvenil (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil, 2009; Argente, 2010) postula como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores de los percentiles 90 y 97, respectivamente, específicos por edad y sexo de la distribución del IMC referido a los datos y curvas de Hernández et al del año 1988. Pese a que existen otras propuestas de referencias poblacionales y límites para la definición de obesidad, existe evidencia de que un niño presenta un exceso de grasa corporal cuando su IMC supera el percentil 95 para su edad y sexo (Freedman y otros, 2005). Así, su definición óptima se podría obtener aplicando, de forma más restrictiva, el punto de corte de +2 DE por encima del valor medio de este parámetro estimado en individuos de la misma población, edad y sexo (Reilly, 2005), coincidiendo así con la propuesta organizativa de la OMS (De Onis y Blossner, 2003).

Igualmente, no existe consenso sobre la definición del concepto de obesidad mórbida en la infancia y adolescencia, proponiendo algunos autores los límites de +3 DE de IMC o 200% del peso corporal ideal para la talla como posibles «puntos de corte» para definirla.

Disponemos de datos epidemiológicos que objetivan el incremento de la prevalencia de obesidad tanto en niños como en adolescentes en nuestro país se ha incrementado en los últimos 30 años (Aranceta y otros, 2005). Desde los datos aportados por el estudio PAIDOS'84, que reflejaba una prevalencia de obesidad en España del 4,9% en niños de ambos sexos (Paidos '84, 1985), se ha producido una tendencia ascendente, constatada por todos los estudios posteriores realizados en diferentes rangos de la edad pediátrica (estudios RICARDIN (1995) o PECNA (Elcarte y otros, 1993)). Posteriormente, en la población infantil y juvenil española, de acuerdo a los resultados del estudio *enKid* (Serra y otros, 2003), desarrollado de forma multicéntrica entre los años 1998 y 2000 en 3534 individuos con edades comprendidas entre los 2 y los 24 años, las cifras de prevalencia de sobrepeso y obesidad estimada se sitúa entre las más elevadas en Europa. Se estima en un 13,9% de obesidad y el

sobrepeso en un 12,4%, haciendo un sumatorio del 26,3%. En estas edades, la obesidad es significativamente más prevalente en varones (15,6%) entre los 6 y 13 años, que en mujeres (12,0%) siendo las tasas más elevadas entre los 6 y los 9 años.

Asimismo, el estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes), desarrollado en el periodo 2000-2002 sobre una muestra de 2.320 adolescentes con edades comprendidas entre los 13 y los 18 años, demostró una prevalencia de sobrepeso más obesidad del 25,69 y 19,13% en varones y mujeres, respectivamente (Moreno y cols, 2005). Con posterioridad, se han comunicado diversos estudios transversales procedentes de distintas autonomías, siendo los datos nacionales más actualizados publicados por el Ministerio de Sanidad en el año 2008 los correspondientes a la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) de España (año 2006). Estos comunican una prevalencia conjunta de sobrepeso y obesidad en población de 2 a 17 años del 27,6% (frente al 4,9% de obesidad reportado por el estudio PAIDOS en el año 1984).

El estudio ALADINO (ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad), desarrollado en el periodo 2010-2011 sobre una muestra de 7.659 niños y niñas de 6 a 9,9 años en el territorio nacional, demostró un 44,5% de la población exceso de peso, 26,2% sobrepeso y 18,3% obesidad. La prevalencia del sobrepeso en niños ha sido del 26,7 %, mientras que la prevalencia en niñas ha sido del 25,7 %. La prevalencia de obesidad ha sido del 20,9 % en niños y del 15,5 % en niñas. En cuanto a la evolución en comparación con el estudio enKid, se observa una estabilización de la prevalencia de la obesidad infantil.

Los datos nacionales más recientes son los comunicados en la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012 (Instituto Nacional de Estadística, 2013), que comunica una prevalencia de obesidad en niños y niñas de 2 a 17 años del 9,6% (en ambos sexos), con un 16,9% de sobrepeso en niñas y un 19,5% en niños, así como una estabilización en la prevalencia de aquella en los últimos años (en relación con la ENS 2006).

En el informe anual de la IASO (*International Association for the Study of Obesity*), publicado en febrero del 2012, de acuerdo a los resultados obtenidos las cifras de prevalencia de sobrepeso y obesidad estimadas, España se sitúa entre las más elevadas en Europa. Se estima en pre-adolescentes, entre los 7 y 11 años, un exceso de peso, sobrepeso más obesidad del 38% (11 % obesidad) y 23 % (7% obesidad), en varones y mujeres respectivamente, y en adolescentes, edades

comprendidas entre los 14 y los 17 años, el exceso de peso, sobrepeso más obesidad, del 30% (10 % obesidad) y 11 % (2 % obesidad), en varones y mujeres respectivamente.

Es esencial la prevención de las enfermedades crónicas que aparecen en la edad adulta, relacionadas con factores intrauterinos y de la infancia temprana que puedan tener influencias en la salud a lo largo de la vida. Así, la nutrición subóptima o la sobrenutrición intraútero, las prácticas nutricionales en los primeros meses de vida y el crecimiento durante la primera infancia, pueden tener un papel importante en el desarrollo en la edad adulta de obesidad y de enfermedades metabólicas.

El término pequeño para la edad gestacional (PEG) describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional.

Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de peso bajo como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres grupos dentro de los nacidos PEG: de peso reducido (índice ponderal bajo), de longitud reducida o de peso y longitud disminuidos (Albertsson y Karlberg, 1994). Esta clasificación permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y el riesgo futuro de morbilidad cardiovascular. Importante destacar la necesidad de precisión en la edad gestacional, siendo los métodos más precisos la ecografía y la fecha de la última menstruación (Taipale y Hiilesmaa, 2001; Morin y cols, 2005), y en la medición de la longitud y el peso al nacer para hacer una definición precisa de un recién nacido PEG.

Como referencia para una correcta clasificación del PEG, disponemos de las tablas y gráficas de recién nacido del “Estudio transversal español de crecimiento 2010” (Carrascosa, 2010), basadas en una muestra amplia y representativa de la población actual de nuestro país, y abarcando desde las 26 a las 42 semanas de edad gestacional, para cada sexo por separado.

Hay una falta de datos sobre la incidencia de nacimientos de PEG en muchos países debido a que la longitud al nacer y la edad gestacional rara vez se registran en las bases de datos nacionales; sin embargo, en base a los datos disponibles, se ha estimado que entre el 2,3% y el 10% de todos los bebés nacen PEG (Alkalay, 1998; Rapaport y Tuvemo, 2005; Hediger y otros, 1998). De los nacidos PEG, la mayoría van a lograr la recuperación del crecimiento apropiado por 2 años de edad, pero

aproximadamente el 15% no lo hacen (Karlberg y Albertsson, 1995; Hokken y otros, 1995) y la mayoría de estos niños continúan experimentando un crecimiento deficiente durante la infancia.

Los nacidos PEG presentan una serie de alteraciones que otorgan mayor morbilidad y mortalidad; mayor riesgo de déficit de crecimiento posnatal y a largo plazo (Leger y otros, 1997), mayor riesgo de síndrome metabólico e insulinoresistencia (Veening y otros, 2002; Dulloo, 2008) y mayor probabilidad de ser obesos y presentar enfermedades cardiovasculares en el adulto por exceso de adiposidad central (Reilly, 2005; Moreno y Rodríguez, 2007; Biosca y otros, 2011), intolerancia a los carbohidratos, y dislipemia (Barker y otros, 1993; Meas y otros, 2010).

Parece que el papel del crecimiento postnatal temprano, desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, es aún más importante que el crecimiento más allá de la edad de 2 años. Los estudios observacionales de los bebés a término y de los ensayos aleatorios de los bebés prematuros demuestran que el aumento de peso rápido en la infancia, incluso dentro de las primeras semanas de vida, puede conducir a la hipertensión, la obesidad y enfermedades conexas antes de la tercera década de la vida (Stettler y otros, 2005; Singhal y Lucas, 2004; Cianfarani y otros, 1999).

Por otra parte, insuficiente recuperación del crecimiento en la infancia se asocia con la baja estatura continua y una serie de consecuencias psicosociales y metabólicas. Los intentos de promover la recuperación del crecimiento en el período perinatal deben, sin embargo, ser moderadas frente al riesgo adicional de enfermedad metabólica posterior, debido a un aumento de peso rápido en la primera infancia también se asocia con una mala salud de los adultos.

Las alteraciones nutricionales durante la época intrauterina y posnatal precoz pueden modular el crecimiento y la composición corporal a corto y largo plazo (Dulloo, 2008; Reilly y otros, 2005; Moreno y Rodríguez, 2007; Carrascosa y Ballabriga, 2010; Demmelmair y otros, 2006), bien por la propia restricción de nutrientes bien por experimentar una etapa de crecimiento recuperador (catch up) posnatal.

Se reconoce cada vez más que los patrones de crecimiento han de tener en cuenta los factores fisiológicos que se sabe afectan el peso al nacer y el crecimiento

postnatal, incluyendo el origen étnico, la paridad, talla materna y el peso al inicio del embarazo y el sexo del bebé (Gardosi y otros, 1995; Gardosi y otros, 1992).

Las causas que dan lugar a recién nacidos PEG pueden agruparse en causas fetales (anomalías cromosómicas, defectos genéticos, malformaciones congénitas, gestación múltiple), maternas (edad < 16 años o > 35 años, talla y peso bajos, malformaciones uterinas, paridad, intervalo < 6 meses entre embarazos, anteriores fetos PEG, malnutrición, infecciones o enfermedades crónicas, hipertensión crónica o preeclampsia, anemias, neumopatías y cardiopatías cianósantes), placentarias (defectos de implantación, anomalías vasculares, infarto placentario, desprendimiento placentario, insuficiencia placentaria) y ambientales (altitud, desnutrición o desequilibrio de nutrientes, fármacos, tabaco, alcohol, otros tóxicos, infecciones prenatales) (Lee y otros, 2003).

Conocer los factores de riesgo puede servir para disminuir la incidencia de recién nacidos PEG en nuestra población y/o minimizar los efectos adversos que pueden presentar a corto y largo plazo.

## **2. ANTECEDENTES DEL OBJETO DE ESTUDIO: JUSTIFICACIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 CONSECUENCIAS METABÓLICAS EN LA EDAD ADULTA DE LOS RECIÉN NACIDOS PEG**

Nacer PEG conlleva un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad tanto en el período perinatal y en la vida posterior. En el período perinatal, estas manifestaciones se incluyen las complicaciones respiratorias, hipotensión, hipoglucemia, enterocolitis necrotizante y muerte neonatal (Villar y otros, 1990; Bernstein y otros, 2000). Posteriormente, los bebés y los niños nacidos PEG son propensos a daños neurológicos, retraso en el desarrollo cognitivo, y el pobre rendimiento académico (Baja y otros, 1992; Taylor y Howie, 1989; Paz y otros, 1995; Øyen y otros, 1995). Los adolescentes y los adultos nacidos PEG están en mayor riesgo de desarrollar morbilidades adicionales, tales como complicaciones cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia renal y la función reproductiva alterada (Ibáñez y otros, 2002; Osmond y otros, 1993; Barker y otros, 1999; Hales y otros, 1991; Hinchliffe y otros, 1992). La imposibilidad de lograr la recuperación del crecimiento apropiado después de nacer PEG se observa una baja estatura persistente y se asocia con mayores riesgos para la salud y el deterioro psicosocial, en comparación con los pacientes nacidos PEG que alcanzan su potencial de crecimiento (Léger y otros, 1997; Valdez y otros, 1994; Larroque y otros, 2001; Leon y otros, 1998).

#### **2.1.1 Resistencia a la insulina**

Uno de los primeros informes que muestra asociación entre pequeño al nacer con niveles elevados de insulina en adultos fue publicado en el año 1993 a partir de datos retrospectivos de nacimiento (Leon y otros, 1998). Desde entonces, la resistencia a la insulina se ha reportado en niños y adultos nacidos PEG (Jaquet y otros, 2000; Flanagan y otros, 2000; Veening y otros, 2002).

Los individuos nacidos PEG muestran moderada resistencia a la insulina en la infancia, por lo general en el período de recuperación del crecimiento de 0 a 2 años de edad (Soto y otros, 2003; Yajnik y otros, 2002). Es interesante observar que en el estudio de *Soto et al*, la resistencia a la insulina se encuentra sólo en los recién nacidos PEG que lograron la recuperación del crecimiento y no en los niños nacidos

PEG que no lograron la recuperación del crecimiento o que nacieron adecuados a su edad gestacional (AEG), lo que sugiere que el rápido crecimiento de recuperación puede dar la altura de los resultados metabólicos adversos. Este fenómeno se ve apoyado por un estudio en niños prepúberes nacidos PEG, donde se encontró una importante resistencia a la insulina sólo en niños con la recuperación del crecimiento que resulta en un índice de masa corporal actual de  $17 \text{ kg} / \text{m}^2$  o superior (Veening y otros, 2002).

La cantidad de tejido adiposo en los neonatos nacidos PEG es dramáticamente inferior a la presente en los neonatos nacidos AEG (Petersen y otros, 1998; Lapillonne y otros, 1997). Se acepta que la recuperación del crecimiento es probable que promueva un aumento en la adiposidad. Esto es apoyado por los datos de la cohorte de *Haguenau*, en la que el índice de masa corporal fue similar en los adultos jóvenes nacidos PEG y AEG, mientras que la masa grasa fue elevada en los nacidos PEG (Jaquet y otros, 2005).

Las concentraciones de leptina y adiponectina circulantes en individuos nacidos PEG, fueron inferiores a las encontradas en los individuos nacidos AEG, incluso después de la corrección para el IMC, el sexo y la hiperinsulinemia (Jaquet y otros, 1998; Jaquet y otros, 1999; Jaquet y otros, 2000). También se encontró que el tejido subcutáneo abdominal fue hipersensible a las catecolaminas (Boikoy otros, 2005) y que la resistencia a la insulina fue alterada por los polimorfismos genéticos de los componentes fundamentales de tejido adiposo, tales como  $\beta 3$ -adrenoceptores y  $\gamma$ -receptores de proliferador de peroxisoma activados (Jaquet y otros, 2002).

El tejido adiposo se considera tradicionalmente como un depósito de energía inerte, pero ahora se reconoce cada vez más que es un órgano endocrino altamente activo, la secreción de numerosas sustancias bioactivas, incluyendo aquellas que modulan la sensibilidad a la insulina. La adiponectina, por ejemplo, que se produce exclusivamente por el tejido adiposo, ejerce un importante efecto de sensibilización a insulina (Yamauchi y otros, 2001; Berg y otros, 2001; Fasshauer y Paschke, 2003). *Jaquet et al.* (2006) demostraron una correlación negativa entre la resistencia a la insulina y los niveles de adiponectina en los bebés nacidos AEG y redujo significativamente los niveles de adiponectina sérica en los bebés nacidos PEG. Las observaciones realizadas en los individuos nacidos PEG sugieren que la morfología del tejido adiposo o la función se altera después de un período de

restricción del crecimiento intrauterino y pone de relieve la contribución fundamental del tejido adiposo en las complicaciones metabólicas asociadas a la disminución del crecimiento fetal.

Cambios en el tejido adiposo también parecen ocurrir después del nacimiento en el paciente PEG, con consecuencias metabólicas a largo plazo.

La recuperación del crecimiento promueve el depósito excesivo de grasa durante la rehabilitación nutricional, que puede en sí mismo favorecer la resistencia a la insulina selectiva (Dulloo, 2006).

El trabajo de *Colle et al.* (1976) estableció por primera vez que las concentraciones plasmáticas de insulina estimulada por la glucosa en los lactantes y los niños nacidos PEG fueron mayores durante la recuperación del crecimiento. Este y otros estudios (Soto y otros, 2003; Ong y Dunger, 2004) hacen hincapié en que la resistencia a la insulina es una manifestación temprana de los mecanismos por los que la recuperación del crecimiento puede predisponer a otras enfermedades en la edad adulta.

*Dulloo et al.* (Dulloo y otros, 2002) han proporcionado una buena evidencia de que la resistencia a la insulina está íntimamente relacionada con el hecho de que, durante la recuperación del crecimiento, la masa grasa se acumula mucho más rápido que la masa muscular.

La adquisición postnatal de la grasa es de gran importancia en el desarrollo de la resistencia a la insulina y por lo tanto tiene un impacto significativo en el manejo de la nutrición infantil. Curiosamente, el contenido del calostro de la leche materna temprana también puede limitar las ganancias inapropiadas en los depósitos de grasa (Singhal y otros, 2003).

Dos revisiones sistemáticas han examinado la evidencia de que la nutrición en la primera infancia afecta a los riesgos a largo plazo del desarrollo de la obesidad y que la lactancia materna en la infancia puede tener un efecto protector en este sentido y la fórmula alimenticia densa en calorías en los bebés nacidos PEG puede no ser apropiada (Owen y otros, 2005; Arenz y otros, 2004). Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto de la lactancia materna sobre el riesgo de obesidad más tarde. Los bebés amamantados tienen menor ingesta de calorías y proteínas y muestran diferentes patrones de respuesta de la insulina a la alimentación. Además, la leche materna contiene una serie de sustancias que pueden afectar a la composición corporal y el riesgo de obesidad, tales como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Estas sustancias están ausentes de las fórmulas de

leche para lactantes tradicionales. De acuerdo con esta hipótesis, los bebés prematuros alimentados con fórmula que contiene docosahexanoico y ácido araquidónico fueron recientemente demostrado tener una mayor masa magra y la masa grasa más baja que los controles en 1 año de edad (Groh y otros, 2005).

La lactancia materna se asocia con una menor tasa de aumento de peso en la infancia (Ong y otros, 2002), lo que podría afectar la composición corporal después. Aunque estos datos no pueden demostrar una relación de causalidad, sí sugieren que el crecimiento en la vida temprana y, por lo tanto, la nutrición temprana tienen un efecto sobre la composición corporal a largo plazo. A largo plazo la lactancia materna exclusiva (24 semanas o más) pueden prevenir algunas de las deficiencias intelectuales en los nacidos PEG.

Se ha demostrado que el peso al nacer está asociado con el IMC más tarde, mientras que el rápido aumento de peso en la infancia se asocia con una mayor incidencia de la obesidad en la edad adulta (Monteiro y Victora, 2005; Rogers, 2003; Baird y otros, 2005).

### **2.1.2 Síndrome Metabólico**

El bajo peso al nacer se ha relacionado con el desarrollo del síndrome metabólico (Barker y otros, 1993), una constelación de anormalidades metabólicas, incluyendo la obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión, y elevación de las concentraciones de glucosa en plasma en ayunas. En el estudio de *Haguenau*, hubo diferencias estadísticamente significativas en todos los componentes del síndrome metabólico a los 22 años de edad entre el PEG y los grupos de AEG (Jaquet y otros, 2005). De acuerdo con los criterios establecidos en el tercer informe del Panel de Expertos del Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de Adultos (Adult Treatment Panel III) (Panel de Expertos del NCEP, 2001), el 2,3% de las personas nacidas PEG en la cohorte de *Haguenau* tenían síndrome metabólico, en comparación con sólo el 0,3% de los individuos nacidos AEG. Además, la resistencia a la insulina se asoció significativamente con otros indicadores del síndrome metabólico, tales como una alta relación cintura-cadera, la hipertensión, hipertrigliceridemia e hiperglucemia.

### **2.1.3 Riesgo cardiovascular**

Actualmente se acepta que el entorno desfavorable durante la vida intrauterina, que conduce a una restricción del crecimiento fetal, aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, accidentes cerebro-vasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el adulto (Meas, 2010). Se ha comprobado una significativa asociación de la patología cardiovascular y metabólica del adulto con el peso al nacer.

Los factores de riesgo establecidos para la patología cardiovascular, como hipertensión arterial y dislipemia, o la tolerancia alterada a la glucosa y el aumento de la resistencia a la insulina se correlacionan de forma inversa con el peso al nacer y puede identificarse en adultos jóvenes una incidencia 6 veces mayor de síndrome metabólico en el grupo de bajo peso frente a los de peso elevado al nacer (Meas y otros, 2010). En adultos nacidos PEG se observa una prevalencia mayor de marcadores proinflamatorios frente a los nacidos con peso normal o alto (Pellanda y otros, 2009). Puede comprobarse resistencia aumentada a la insulina desde el primer año de vida, siendo más acusada cuando existe rápida recuperación de peso (Soto y otros, 2003). A su vez, en los PEG prematuros se observa tensión arterial más elevada (Johansson y otros, 2005).

La aparición de eventos coronarios, cerebrovasculares o DM2 en adultos nacidos PEG es favorecida por el aumento posnatal del índice de masa corporal (IMC) y de masa grasa. El incremento ponderal que tiene lugar en los primeros dos años de vida parece proteger del riesgo de eventos cardiovasculares, siendo mayor la incidencia en los que tienen IMC bajo a los 2 años y aumentado en la adolescencia (Barker y otros, 2005; Whincup y otros, 2008). En la composición corporal del adulto nacido PEG se constata disminución de masa magra. La adiposidad central (alto índice cintura-cadera) se asocia a mayor incremento de peso en los primeros años (Wells y otros, 2007; Daniels y Greer, 2008).

Durante la infancia, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y DM2 en los PEG es muy baja y las medidas preventivas serán similares a las recomendadas para el resto de la población, si bien cabe reforzar su cumplimiento informando al paciente y sus familiares de los riesgos descritos en la edad adulta.

Se exponen unas recomendaciones para reducir el riesgo cardiovascular y metabólico del niño nacido PEG:

- Fomento de la lactancia materna. Individualizar el uso de fórmulas o dietas reforzadas.
- Seguimiento de la evolución ponderal mediante gráficas apropiadas para la población.
- Control de hábitos nutricionales centrado en los pacientes nacidos PEG con rápida recuperación ponderal.
- Fomento de ejercicio y dieta normocalórica en los nacidos PEG con rebote adiposo precoz (aumento del IMC después de los 2 años y antes de los 6 años).
- Toma de tensión arterial dentro del programa del niño sano a partir de los 3 años.
- Niveles de lípidos plasmáticos después de los 2 años en sujetos con antecedentes familiares o personales de riesgo cardiovascular.
- Intervención dietética y tratamiento farmacológico en los que presentan dislipemia según las recomendaciones generales para la población de riesgo.
- Deberá vigilarse la tolerancia a los hidratos de carbono especialmente en los nacidos PEG con antecedentes familiares de DM2 que desarrollen sobrepeso y en aquellos que reciban tratamientos potencialmente hiperglucemiantes, como corticoides u hormona de crecimiento.

#### **2.1.4 Adrenarquia precoz y Pubertad**

En los pacientes nacidos con antropometría PEG, las modificaciones del eje adrenal y gonadal durante el periodo prenatal pueden condicionar alteraciones en el proceso de la adrenarquia y de la pubertad (Argente y otros, 2007; Hernández y Mericq, 2008).

En los varones, en conjunto, las concentraciones del marcador de la adrenarquia, el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) puede estar incrementado de manera precoz (Francisco y de Zegher, 1997). El inicio y progresión de la pubertad son en general normales. Tienen mayor riesgo de hipospadias y criptorquidia. Algunos

estudios postulan la posibilidad de un incremento del riesgo futuro de cáncer de testículo en la edad adulta (Brown y otros, 1986).

Un grupo ha demostrado la aparición temprana de la pubertad en las niñas nacidas PEG (Ibáñez y otros, 2000; Ibáñez y otros, 2006). Las niñas PEG que realizan un *catch-up* postnatal rápido y exagerado, sobre todo de peso, presentan con mayor frecuencia pubarquia precoz debida a adrenarquia precoz marcada. La pubertad puede iniciarse entre los 8 y los 9 años y es seguida de una menarquia que se adelanta alrededor de 5-10 meses (Ghirri y otros, 2001), lo que puede condicionar una talla final por debajo de la talla diana (Hernández y Mericq, 2008).

*Hernández et al.* (2006) informaron recientemente que los niveles de estradiol basales fueron ligeramente superiores en el comienzo de la pubertad en las niñas nacidas PEG que en los controles AEG de la misma edad.

En las niñas PEG existe mayor predisposición a exceso de grasa de predominio central y visceral, que se acompaña de alteraciones de adipocinas y marcadores de inflamación (disminución de adiponectina de alto peso molecular y aumento de leptina y PCR ultrasensible, entre otros). Estas alteraciones parecen estar determinadas por una resistencia a la insulina que, a su vez, parece tener un papel importante en el desencadenamiento tanto de la pubarquia precoz como de la pubertad adelantada, especialmente cuando se asocia una rápida ganancia de talla y peso posnatal. En la adolescencia, estas alteraciones pueden condicionar mayor riesgo de desarrollar síndrome del ovario poliquístico.

En la adolescencia y en la edad adulta, los genitales internos pueden tener un tamaño inferior al que presentan pacientes de la misma edad nacidas con peso adecuado a la edad gestacional; asimismo, las pacientes PEG presentan menor frecuencia ovulatoria (Saenger y otros, 2007).

### **2.1.5 Función Reproductiva**

No sólo el hiperandrogenismo es una característica de los individuos nacidos PEG (Ibáñez y otros, 1998; Ibáñez y otros, 1994), también exhiben anormalidades de la función ovárica, como el síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Ibáñez y otros, 2001). Además, la reducción del crecimiento fetal se ha asociado con la subfertilidad masculina sin explicación (Francisco y otros, 1997), y *Cicognani et al.* (2002) han encontrado disfunción gonadal, tales como la reducción de tamaño de los testículos y

la disminución de los niveles de testosterona, en los adolescentes nacidos pospúberes PEG.

El aumento inducido por la metformina en la tasa de ovulación en la cohorte de *Ibáñez et al.* (2006) fue acompañado por una reducción en el exceso de grasa abdominal, un aumento en la masa corporal magra, una disminución de la insulina en ayunas y las concentraciones de andrógenos en suero, y un mejor perfil lipídico.

Se ha demostrado que la metformina es capaz de retrasar la menarquia y prolongar el período de crecimiento en niñas nacidas PEG, que a menudo no cumplen con su altura objetivo (Ibáñez y otros, 2002), debido a un crecimiento inferior a lo normal durante la prepubertad.

El aumento en el suero de FSH, LH, inhibina B, y los esteroides sexuales durante los primeros meses de la infancia y la persistencia de altos niveles de FSH hasta la niñez temprana en las niñas puede ser importante para la función gonadal óptima posterior (Coeficiente y otros, 2003; Chellakooty y otros, 2003). El aumento de los niveles de FSH es mayor durante la infancia en los niños y niñas nacidos PEG, mientras que los niveles de inhibina B son similares a los de los bebés nacidos AEG (Ibáñez y otros, 2002).

Hay menos evidencia directa de una asociación con la disfunción gonadal en varones adolescentes nacidos PEG. Un estudio de 24 niños nacidos PEG pospúberes reportó un volumen testicular reducido, disminución de las concentraciones de inhibina B y la testosterona en suero, y el aumento de LH pero los valores de FSH normales (Cicognani y otros, 2002). Los estudios sobre la espermatogénesis en los varones adultos relacionados con sus pesos al nacer proporcionan poca evidencia de un efecto adverso de bajo peso al nacer. Una pequeña reducción en el peso al nacer, asociado con un recuento de esperma anormal en la infertilidad inexplicada no se ha replicado en los resultados analizados de otra población similar (Francisco y otros, 1997; Ozturk y otros, 2001).

El tabaquismo materno, lo que claramente puede reducir el peso al nacer, tiene un impacto significativo en la reducción del número de espermatozoides, posteriormente, en la descendencia masculina, un efecto que es dependiente de la dosis (Jorgensen y otros, 2004; Jensen y otros, 2005).

El bajo peso al nacer es un factor de riesgo común para el cáncer testicular, hipospadias y criptorquia (Principal y otros, 2006).

### **2.1.6 Efectos sobre otros órganos**

Además de las enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la glucosa, y los trastornos de la pubertad, el bajo peso al nacer ha sido implicado en varias condiciones no relacionadas, incluyendo la enfermedad coronaria del corazón (Barker, 1998), accidente cerebrovascular (Martyn y otros, 1996), cirrosis hepática (Andersen y Ostler, 2004), infección del tracto respiratorio y la enfermedad de las vías respiratorias obstructiva (Barker y otros, 1991), y la enfermedad renal (Lackland y otros, 2000).

Nacer PEG puede estar asociado con el desarrollo de alteraciones pulmonares, con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar crónica en los recién nacidos (Sharma y otros, 2004).

La función visual puede verse afectada con posterioridad al desarrollo intrauterino anormal en individuos nacidos PEG (Beratis y otros, 2000).

La aparición de pérdida de audición neurosensorial se incrementa en los adultos jóvenes nacidos PEG, pero el aumento del riesgo parece ser independiente del patrón de crecimiento en la infancia o la presencia de la obesidad (Barrenäs y otros, 2003).

Cada vez hay más evidencia de que el déficit nutricional *in utero* puede llevar a un desarrollo anormal de los huesos y predisponen a la osteoporosis en la edad adulta (Tobias y Cooper, 2004). De hecho, la densidad mineral ósea ajustado por tamaño de los huesos de los niños nacidos PEG ha demostrado ser significativamente menor que la de los niños nacidos adecuados a su edad gestacional (Arends y otros, 2003), y los niños en el cuartil más bajo de ganancia de altura son casi dos veces más propensos a incurrir en una fractura de cadera en la vida más tarde frente a los niños en el cuartil más alto (Cooper y otros, 2001).

### **2.1.7 Neurodesarrollo, Psicosociales y Comportamiento**

Los bebés prematuros nacidos PEG están en mayor riesgo de deterioro en el desarrollo que los bebés prematuros que nacen igualmente AEG (McCarton y otros, 1996). Nacer PEG es una condición que en sí misma puede tener una influencia negativa sobre el desarrollo neurocognitivo. Los recién nacidos PEG presentan un volumen cerebral disminuido que podría estar en relación con el deterioro cognitivo (Van Wassenaer, 2005). Presentan perímetro cefálico en los límites inferiores de la normalidad o por debajo (Bergvall y otros, 2006), caminan o hablan algo más tarde que la población general, y muestran con mayor frecuencia problemas neurológicos, entre los que destacan el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Ester y otros, 2008).

El deterioro del cociente intelectual (CI) es una de las consecuencias más importantes que puede aparecer en un niño PEG. Los valores de CI empeoran progresivamente con la edad y, en algunos casos, puede llegar a instaurarse un retraso mental severo (Puga y otros, 2009).

Los niños nacidos PEG que experimentan en su evolución un crecimiento recuperador o catch-up muestran unos resultados algo más favorables que los no recuperadores, aunque también presentan un deterioro cognitivo bastante similar con el paso del tiempo, hallándose la diferencia en que el deterioro se inicia de forma más temprana en los no recuperadores, asemejándose los resultados entre ambos grupos al avanzar los años (Lagrou y otros, 2008).

*Larroque et al.* (2001) encontraron que el ingreso tardío a la escuela secundaria fue más común en los niños nacidos PEG que en los nacidos AEG, incluso después de la corrección de la situación socioeconómica, la edad materna y el nivel educativo, tamaño de la familia y el género. Además, más de los nacidos PEG que los adolescentes nacidos AEG no lograron aprobar el examen de bachillerato en el final de la escuela secundaria.

Los nacidos PEG no eran más propensos a tener problemas emocionales o sociales que aquellos nacidos AEG (Strauss, 2000).

Varios estudios han encontrado una asociación entre la talla baja y desventajas psicosociales (Skuse, 1987; Stathis y otros, 1999; Underwood, 1991). Individuos más bajos son percibidos como menos competentes que los individuos más altos, tanto en la infancia como en la edad adulta. Se les ve menos positivamente por sus compañeros y se perciben de manera menos favorable. También son más propensos a estar en posiciones inferiores dentro de una profesión determinada. Por último, el bajo peso al nacer se ha relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia (Wahlbeck y otros, 2001).

### **2.1.8 Talla baja y Tratamiento con hormona de crecimiento**

Los pacientes con antropometría PEG suelen tener una menor talla durante la infancia y la adolescencia, alcanzando en la edad adulta una talla aproximadamente una DE menor de la media (Karlberg y Albertsson, 1995; Paz y otros, 1993). Pueden experimentar un crecimiento acelerado recuperador o catch-up, que tiene lugar en su mayor parte en los primeros 12 meses de vida y está prácticamente completado a los 2 años, alcanzando una talla superior a -2 DE en aproximadamente el 90% de los casos (Clayton y otros, 2007). En el caso de los nacidos PEG prematuros, el crecimiento recuperador puede retrasarse (Lee y otros, 2003; Wit y otros, 2006). Los nacidos PEG muy prematuros o con mayor restricción de crecimiento, especialmente con baja longitud al nacimiento, tienen menos posibilidades de alcanzar una talla normal (Clayton y otros, 2007).

El tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante (rh-GH) en el niño PEG con crecimiento recuperador inadecuado es efectivo (Wit y otros, 2006; Hokken y otros, 2003).

El grado de respuesta depende de la dosis, la edad de inicio del tratamiento (mayor respuesta en más jóvenes) y el déficit de talla individual corregido por la talla diana (Hokken y otros, 2003; De Zegher y Hokken, 2005). Una adecuada respuesta al tratamiento es aquella en la que el niño PEG consigue una velocidad de crecimiento recuperadora por encima de +1 DE, introduciéndose en un carril percentilado de talla adecuado al ajustado a su talla diana familiar (Hokken y otros, 2003; De Zegher y Hokken, 2005). Si la velocidad de crecimiento es inferior a +1 DE al cabo de un año de tratamiento tras los oportunos ajustes de dosificación, es necesario reevaluarlo y en algunos casos suspender el tratamiento.

Por otra parte, el tratamiento con rh-GH también puede mejorar la presión arterial sistólica, el perfil lipídico y la composición corporal. Los efectos sobre el metabolismo hidrogenado por la acción antiinsulínica de la rh-GH son reversibles al suspender el tratamiento.

### **3. OBJETIVOS**

- I. Estudiar la influencia de la restricción del crecimiento prenatal, reflejado en una antropometría neonatal de pequeño para su edad gestacional, sobre las características antropométricas y comorbilidades metabólicas observadas en los niños y adolescentes obesos.
- II. Evaluar la eventual influencia de la lactancia materna sobre el desarrollo de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad en estos pacientes.
- III. Investigar la eventual influencia de la asistencia al comedor escolar sobre dichas alteraciones metabólicas.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 DISEÑO**

Estudio observacional retrospectivo.

### **4.2 SUJETOS**

Se estudian todos pacientes atendidos en la consulta de obesidad en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, con un IMC > 2 DE para su edad y sexo (utilizando como referencia el estudio transversal de Hernández M et al., 1988) en el periodo 2009-2013.

### **4.3 EXÁMENES COMPLEMENTARIOS Y VARIABLES ANALIZADAS**

#### **- Gestación / Neonatal**

- Datos obstétricos (Diabetes gestacional, Edad gestacional (decimal))
- Datos neonatales (Sexo, Peso (gramos), PRN\_DE , Longitud (cm), LRN\_DE)

Todos los pacientes han sido clasificados de acuerdo a su edad gestacional como:

**Pre-Término ( < 37 semanas)**

**Término ( ≥ 37 y < 41 semanas)**

**Post-Término ( ≥ 41 semanas)**

Asimismo se catalogaron de acuerdo con su antropometría neonatal como:

**AEG (peso y longitud entre -2 y +2 SDS)**

**PEG (< -2 SDS) Por peso, longitud o ambos**

**GEG (> +2 SDS) Por peso, longitud o ambos**

#### **- Alimentación**

- Lactancia (Si / No, Meses de duración)
- Beikost (Meses al inicio, Primer alimento complementario, Inicio HSG)
- Comedor escolar (Sí / No)

- AF obesidad

- No / Madre / Padre / Ambos

- AF DM2

- Primer grado (madre, padre, hermanos)
- Segundo grado (abuelos, tíos)

- AP obesidad

- Años al inicio
- Desencadenante identificado

- Datos al diagnóstico

- Procedencia
- Etnia
- Antropometría (Edad decimal, talla, peso, IMC [peso/talla<sup>2</sup>], perímetro de cintura, Tanner)
- Exploración general (Acantosis nigricans, adrenarquia, menarquia)
- Tensión arterial (TAS/TAD)
- Edad ósea, Talla diana, B&P, Talla adulta
- Análisis bioquímico (Hemoglobina, Hematocrito, Ferritina, Transferrina, Prueba de tolerancia oral a la glucosa para glucosa e insulina (TTOG), HbA1c, Ácido úrico, Perfil lipídico, Transaminasas, Proteínas totales, Albúmina, Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina, Hierro, 25OH-vitaminaD y PTH intacta, Función tiroidea (T4 libre, TSH), IGF-I e IGFBP-3, Hidroxiprogesterona, Androstendiona, SDHEA, Testosterona, Estradiol)
- Ecografía abdominal (para determinación de eventual presencia de esteatosis hepática)
- Síndrome Metabólico

El cálculo de los parámetros derivados de las mediciones efectuadas se efectuará de acuerdo con las fórmulas que siguen: *Índice HOMA de resistencia periférica a la acción de la insulina*:  $(\text{Glucemia basal} \times \text{Insulinemia basal}/405)$ . *Área bajo la curva en*

*el test de tolerancia oral a la glucosa e insulina: (AUC): (0,25xbasal+0,5xvalor-30'+0,75xvalor-60'+0,5xvalor-120'). WB/IS/:* 10,000 / RAIZ de [(glucemia × insulinemia) × (glucemia media en TTOG × insulinemia media en TTOG)].

En la prueba de tolerancia oral a la glucosa para glucosa e insulina (TTOG), se considera resistencia a la insulina cuando en algún momento de los puntos de TTOG para la insulina se encuentra por encima de los límites:

- Basal < 15 µU/ml
- A los 30 minutos < 150 µU/ml
- A los 60 minutos < 150 µU/ml
- A los 120 minutos < 75 µU/ml

Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono cuando el resultado de TTOG para la glucosa en referencia a la ADA 2014:

- ≥ 100 mg/dl glucemia, alteración de la glucosa en ayunas (AGA)
- ≥ 140 mg/dl glucosa a los 120 minutos, intolerancia a los hidratos de carbono (IHC)
- ≥ 200 mg/dl glucosa a los 120 minutos, diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

La presencia de Síndrome metabólico (SM) se estudió en función de los criterios de la IDF 2007. Los pacientes con edad de 6 a 10 años, el SM no puede ser diagnosticado, pero hay que prestar atención individualizada a las comorbilidades presentes y a la historia familiar, recomendándose la reducción ponderal cuando el perímetro de la cintura alcanza o supera el percentil 90 de las referencias por grupo étnico. Fueron seleccionados, por tanto, todos los pacientes mayores de 10 años, con el perímetro de la cintura ≥ p90 por grupo étnico. En éstos, se comprobó que tuvieran 2 o más parámetros alterados para ser diagnosticados de SM:

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl
- HDL < 40 mg/dl
- TA sistólica (TAS) ≥ 130 mmHg o diastólica (TAD) ≥ 85 mmHg
- Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o DM2 diagnosticada

#### 4.4 CRITERIOS DE VALORACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados derivados del estudio se tabularon y analizaron utilizando el software SPSS 15.0 software para Windows (MapInfo Corporation, Troy, NY, USA).

En una primera fase, se realizó un análisis descriptivo de la cohorte estudiada. Para la descripción de variables cualitativas, se estudió la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría.

Una segunda fase comparativa, se valoró las diferencias existentes en las variables consideradas entre los pacientes nacidos con antropometría PEG y aquellos con antropometría AEG.

Finalmente se evaluó la eventual influencia de la lactancia materna y asistencia al comedor escolar sobre el desarrollo de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad en el total de la cohorte estudiada.

Se comprobó la distribución normal de cada parámetro estudiado en ambos grupos de estudio empleando el test de Shapiro-Wilk. Las medias de aquellas variables que se ajusten a un modelo de distribución normal serán comparadas entre ambos grupos mediante la aplicación del test de la T de Student para muestras independientes. En los casos en los que la condición de normalidad no sea satisfecha, se aplicará el test de la U de Mann & Whitney para establecer la comparación entre ambos grupos.

El nivel de significación se establecerá en  $p < 0,05$  para todos los estudios.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 FASE DESCRIPTIVA**

#### **5.1.1 *Análisis descriptivo de la cohorte***

Se ha estudiado una muestra total de **1112 pacientes**, 520 (46,8%) niñas y 592 (53,2%) niños, en edades comprendidas entre los 4 meses de edad y 17 años y 5 meses, con una media de 10,40 años  $\pm$  3,36 DE, atendidos por obesidad en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid.

El 57,4% acudieron a la consulta de obesidad derivados de atención primaria, seguido en frecuencia por el servicio de pediatría hospitalaria (9,2%) y neurología (7,2%).

La edad media referida de inicio de la obesidad estaba registrada en 745 pacientes (67% de la cohorte) es de 6,16 años al inicio (entre el primer mes de vida y los 16 años). En 236 casos (21,2%), los padres hacen constar que los pacientes padecen obesidad “desde siempre”, sin precisar un momento de inicio.

En el 28,4% de los casos (n= 316), se identifica una asociación entre el comienzo de la obesidad y algún factor desencadenante. Entre ellos, los más frecuentemente referidos fueron: separación parental; cambio de domicilio/país de residencia; fallecimiento de un familiar; cambio de colegio; problemas con los compañeros (“bullying”), intervenciones quirúrgicas (fundamentalmente traumatológicas o adeno-amigdalectomía) o tratamiento con fármacos (principalmente antiepilépticos, neurolépticos y corticoides).

La etnia predominante fue la caucásica (76,6%; 852 sujetos) seguida de la hispana (18,9%; 210 sujetos) y siendo minoritarias el resto de las razas (negra 1,8%, 20 sujetos; árabe 1,3%, 15 sujetos; gitana 0,7%, 8 sujetos y oriental 0,6%, 7 sujetos).

El índice de masa corporal (IMC, Kg/m<sup>2</sup>) de los progenitores, fue registrado en 710 madres (63,8%) y 631 padres (56,7%). El rango de IMC materno osciló entre 14,87 y 55,70 kg/m<sup>2</sup> con una media de 28,40  $\pm$  5,75 kg/m<sup>2</sup> y en los padres de 17,28 a 54,90 kg/m<sup>2</sup> con una media de 29,63  $\pm$  5,07 kg/m<sup>2</sup>.

Los progenitores con IMC registrado, se clasificaron por categorías según su IMC como: normopeso ( $\leq$  24,99 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29,99 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad ( $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>). Así 30,6% de las madres presentaban normopeso, 34,6% sobrepeso y 34,8%

obesidad. Entre los padres el 15,8% tenían normopeso, 42,9% sobrepeso y 41,2% obesidad. Se diferenció la presencia de obesidad mórbida ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), constatándose en el 5,2% de las madres y en el 4,1% de los padres.

De la obesidad en los progenitores, en el 39,5% de los casos no la presentaban ninguno, el 43,8% estaba presente en uno de ellos y en el 16,6% tenían obesidad ambos, madre y padre. En el 9,0% de los casos, uno de los progenitores presentaba obesidad mórbida y en el 0,7%, la presentaban ambos progenitores.

Los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), fueron registrados en 992 sujetos (89,2%). El 38,6% refirieron no tener antecedentes de DM2 en la familia, el 8,2% la presentaban en familiares en primer grado (madre, padre, hermanos) y el 42,4% en familiares de segundo grado (abuelos, tíos).

Respecto a las características antropométricas neonatales, se recogió la edad gestacional de 1087 pacientes, observándose una EG mínima de 22 semanas y EG máxima de 42,60 semanas, con una media de  $38,94 \pm 2,25$  semanas.

El peso al nacimiento (PRN) estaba registrado en 1050 pacientes, con un valor mínimo de 620 g y un máximo de 5600 g ( $3245,85 \pm 608,79$  g). Se estandarizó el peso del recién nacido de los 1046 pacientes  $\geq 26$  semanas EG de acuerdo con las referencias del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010, resultando una media de  $+0,25 \pm 1,40$  SDS (rango de -4,39 SDS a +6,47 SDS).

La longitud al nacimiento (LRN), estaba registrada en 815 pacientes, con un valor mínimo de 29 cm y un máximo de 59 cm ( $50,13 \pm 2,74$  cm). Se estandarizó la longitud del recién nacido de los 812 pacientes  $\geq 26$  semanas EG de acuerdo con las referencias del Estudio Transversal Español de Crecimiento 2010, con una media de  $+0,41 \pm 1,46$  SDS (rango -6,29 a +7,12 SDS).

Todos los pacientes han sido clasificados de acuerdo a su edad gestacional, de esta manera, 838 pacientes (75,4%) nacieron a término, 132 (11,9%) fueron post-término y 116 (10,4%) pre-término.

Asimismo se catalogaron de acuerdo con su antropometría neonatal, un 73,3% (n=815) de los pacientes estudiados habían presentado una antropometría adecuada a su edad gestacional en el momento del nacimiento (AEG) mientras que un 14,7% (n=163) nacieron grandes para la edad gestacional (GEG) y un 6,3% (n=70) fueron pequeños para la edad gestacional (PEG).

De entre los 70 pacientes nacidos PEG, 19 lo fueron por su peso y 51 por ambos criterios, peso y longitud. De entre los nacidos GEG 29 lo fueron por su peso y 134, por ambos criterios, peso y longitud. Ningún paciente presentó aisladamente una longitud  $< -2$  o  $> +2$  SDS.

La anamnesis sobre la presencia de DM gestacional constaba en 1063 pacientes y era positiva en el 8,9% (n=95) de los mismos.

En 964 pacientes estaba registrada la presencia y duración de la lactancia materna, de ellos 759 pacientes (78,7%) recibieron lactancia materna, con una media de  $7,29 \pm 7,83$  (rango 0,25 a 60 meses). Pese a la existencia de una historia clínica estructurada, que contempla la pauta de introducción del beikost, los datos registrados referentes al mismo fueron escasos:

- Inicio del beikost: registrado en 85 pacientes, con una media de 5,49 meses  $\pm 1,92$  (rango 2 a 12 meses)
- Primer alimento complementario introducido: registrado en 34 pacientes, (harina sin gluten en el 58,8% de los casos).

De los 1112 pacientes, contaba la interrogación sobre asistencia al comedor escolar en 690 pacientes, de los cuales 323 (46,8%) comen diariamente en el comedor escolar.

La edad de la adrenarquia estaba registrada en 323 sujetos; 182 niñas ( $9,23 \pm 1,66$ ; rango de 5 a 12,5 años) y en 141 niños ( $10,97 \pm 1,63$ ; rango de 6 a 14,5 años). En 204 adolescentes constaba la edad de la menarquia ( $11,60 \pm 1,16$ ; rango 9 a 15,16 años).

### **5.1.2 Exploración física**

Las características antropométricas de la cohorte de estudio, compuesta por **1112 pacientes**, 520 (46,8%) niñas y 592 (53,2%) niños, se detallan en la **Tabla 1**.

En el examen físico durante la primera consulta, consta explorada la presencia de *acantosis nigricans* en 1087 pacientes, estando presente en el 34,2% de los mismos.

Los valores de la tensión arterial, se habían registrado en 965 pacientes, con una TA sistólica media de  $115,45 \pm 12,20$  mmHg y una TA diastólica media de  $59,69 \pm 7,96$  mmHg. De acuerdo con los criterios de HTA contemplados en la propuesta de

definición de Síndrome Metabólico (SM) postulada por la IDF, el 29,6% de los pacientes estudiados presentaban hipertensión.

### **5.1.3 Exploraciones complementarias**

Se dispuso de la edad ósea de 762 pacientes ( $10,82 \pm 3,37$  años; rango 0,66 a 18 años). Ésta era significativamente superior a la edad cronológica de los pacientes ( $p < 0,001$ ) con una media de diferencia con la edad cronológica de  $+0,83 \pm 1,12$  años (rango -2,25 a +4,92 años). El pronóstico de talla estimado mediante el método de Bayley-Pinneau (B&P), se pudo calcular en 675 pacientes (mayores de 6 años de edad), obteniendo una predicción de talla diana media de  $172,67 \text{ cm} \pm 5,83$  ( $-0,48 \pm 0,97$  SDS) en niños y  $159,95 \text{ cm} \pm 5,94$  ( $-0,24 \pm 1,04$  SDS) en niñas.

La diferencia entre la talla registrada en la exploración con respecto a la talla diana fue de  $+1,34 \pm 1,27$  SDS ( $p < 0,001$ ), y la diferencia de la predicción B&P en SDS respecto a la talla diana,  $+0,75 \pm 1,31$  SDS ( $p < 0,001$ ).

La talla adulta se había alcanzado en 146 pacientes, en los que la velocidad de crecimiento era  $< 1$  cm/año, considerándose talla definitiva del paciente. Se observó una predicción de talla adulta media de  $170,28 \text{ cm} \pm 6,39$  ( $-0,88 \pm 1,06$  SDS) en niños y  $160,40 \text{ cm} \pm 6,15$  ( $-0,15 \pm 1,07$  SDS) en niñas. La diferencia de la talla adulta alcanzada respecto a la diana,  $-0,65 \text{ cm} \pm 7,07$  ( $-0,11 \pm 1,17$  SDS) en niños y  $+1,66 \text{ cm} \pm 5,35$  ( $0,29 \pm 0,93$  SDS) en niñas (ambos  $p < 0,001$ ).

Los parámetros bioquímicos y hormonales analizados en los pacientes en el momento de su primera consulta se reflejan en la **Tabla 1**

De acuerdo al resultado obtenido en el TTOG ( $n = 1006$ ; 90,5%) para la insulina, 463 pacientes (46%) mostraron resistencia a la insulina.

Según el resultado del TTOG ( $n = 1063$ ; 95,6%) para la glucosa, de acuerdo a la ADA 2014, el 34% (378 pacientes) tenían resistencia a la insulina, el 7,6% (84 pacientes) reflejaron intolerancia a los hidratos de carbono, el 5,9% (66 pacientes) alteración de la glucosa en ayunas, y el 0,3% (3 pacientes) diabetes mellitus tipo 2.

Mediante ecografía hepática se comprobó la presencia de esteatosis hepática, dando un resultado positivo en el 31,4% de los casos (48 pacientes).

## SÍNDROME METABÓLICO (IDF 2007)

De entre el subgrupo de pacientes mayores de 10 años de edad con el perímetro abdominal superior al percentil 90 para su edad, sexo y étnia, cumplían criterios de SM 119 pacientes, de los cuáles, 12 pacientes nacidos con antropometría PEG y 82 nacieron AEG.

### 5.2 COMPARACIÓN ENTRE PACIENTES OBESOS CON ANTECEDENTES PERSONALES DE PEG O AEG

#### 5.2.1 Comparativa de antropometría, desarrollo puberal y maduración esquelética

Ninguno de los pacientes estudiados ha recibido tratamiento con rGH.

Los pacientes obesos nacidos con antropometría PEG presentan las desviaciones estándar de la talla mayores que la talla diana ( $p < 0,001$ , pese a haber sido PEG), edad ósea avanzada ( $p < 0,001$ ), pero B&P similar a talla diana (diferente a los AEG y al conjunto, donde la predicción suele ser mayor que la talla diana) y sólo hay 5 pacientes (no significación) con talla adulta, pero es menor que la diana en estos 5 casos.

#### 5.2.2 Comparativa de comorbilidades entre PEG y AEG

Comparación T Student por edad y Chi cuadrado para sexo, pubertad y etnia: SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS entre pacientes nacidos PEG y AEGs. Por tanto, ambos grupos son comparables.

En relación con el metabolismo de los HC, los pacientes obesos nacidos PEG presentan mayores cifras que los nacidos AEG de glucosa basal, HOMA, AUC de glucosa e insulina, HbA1c y menores de WBISI. Esto se acompañaba de cifras más elevadas de triglicéridos e índice triglicéridos/colesterol HDL. Asimismo, sus niveles de T4 libre y vitamina D eran inferiores. (**Tabla 1**).

	TODA LA COHORTE (n=1112)	PEG (n=70)	AEG (n=815)	SIGNIFICACIÓN
EDAD (Años)	10,40 ± 3,36 años	10,96 ± 2,38 años	10,33 ± 3,43 años	NS
SEXO (%)				NS

Femenino	46,8 %	40 %	48 %	
Masculino	53,2 %	60 %	52 %	
<b>PUBERTAD (%)</b>				NS
Prepuberales	54 %	57,1 %	54,4 %	
Puberales	46 %	42,9 %	45,6 %	
<b>ÉTNIA (%)</b>				NS
Caucásica	76,6 %	74,3 %	79,6 %	
Hispana	18,9 %	21,4%	16,3 %	
Otras	4,5 %	4,3 %	4,1 %	
<b>PESO_SDS</b>	4,15 ± 1,74	3,50 ± 1,44	4,11 ± 1,73	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>TALLA_SDS</b>	0,98 ± 1,25	0,30 ± 1,21	0,97 ± 1,26	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>ED_O (Años)</b>	10,82 ± 3,37	11,89 ± 2,89	10,72 ± 3,33	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>DELTA_EO_EC</b>	0,83 ± 1,12	0,89 ± 1,17	0,84 ± 1,10	NS
<b>PREDICION DE TALLA ADULTA (B&amp;P)_SDS</b>	0,39 ± 1,33	-0,36 ± 1,36	0,40 ± 1,31	NS
<b>TALLA DIANA_SDS</b>	-0,37 ± 1,01	-0,66 ± 1,27	-0,37 ± 0,98	NS
<b>IMC_SDS</b>	4,06 ± 1,65	3,85 ± 1,22	4,03 ± 1,58	NS
<b>CINTURA &gt; p90 (%)</b>	93,3 %	95,1 %	92,9 %	NS
<b>EDAD ADRENARQUIA (Años)</b>	9,98 ± 1,86	10,32 ± 1,64	9,93 ± 1,79	NS
<b>EDAD MENARQUIA (Años)</b>	11,60 ± 1,16	11,28 ± 1,03	11,61 ± 1,14	NS
<b>FERRITINA (ng/ml)</b>	38,12 ± 22,27	40,66 ± 21,48	37,50 ± 21,44	NS
<b>GLUCOSA BASAL (mg/dl)</b>	92,51 ± 7,03	94,93 ± 7,29	92,37 ± 7,11	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>INSULINA BASAL (µU/ml)</b>	14,11 ± 9,69	16,27 ± 10,60	13,92 ± 9,60	NS
<b>HOMA</b>	3,26 ± 2,35	3,98 ± 2,77	3,21 ± 2,35	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>AUC_GLUCOSA(mg/dl)</b>	271,52 ± 35,11	287,56 ± 36,36	272,22 ± 35,20	<b>P &lt; 0,05</b>

<b>AUC_INSULINA(<math>\mu</math>U/ml)</b>	180,30 $\pm$ 115,99	223,68 $\pm$ 128,03	178,39 $\pm$ 117,56	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>WBISI</b>	1,15 $\pm$ 0,60	0,95 $\pm$ 0,56	1,14 $\pm$ 0,61	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>HbA1c (%)</b>	5,47 $\pm$ 0,33	5,57 $\pm$ 0,35	5,46 $\pm$ 0,34	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>ÁCIDO ÚRICO</b>	4,88 $\pm$ 1,12	5,05 $\pm$ 1,18	4,85 $\pm$ 1,07	NS
<b>COLESTEROL TOTAL (mg/dl)</b>	158,14 $\pm$ 29,60	160,85 $\pm$ 30,82	158,37 $\pm$ 29,67	NS
<b>LDL COLESTEROL (mg/dl)</b>	96,93 $\pm$ 25,56	43,07 $\pm$ 9,03	45,60 $\pm$ 10,77	NS
<b>HDL COLESTEROL (mg/dl)</b>	45,15 $\pm$ 10,69	98,84 $\pm$ 25,11	96,82 $\pm$ 25,91	NS
<b>VLDL COLESTEROL (mg/dl)</b>	16,04 $\pm$ 10,46	17,66 $\pm$ 10,09	15,97 $\pm$ 10,60	NS
<b>TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)</b>	80,02 $\pm$ 50,23	89,25 $\pm$ 49,57	79,15 $\pm$ 49,73	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>ÍNDICE CT_HDL</b>	3,65 $\pm$ 0,96	3,84 $\pm$ 1,00	3,62 $\pm$ 0,92	NS
<b>ÍNDICE LDL_HDL</b>	2,26 $\pm$ 0,78	2,40 $\pm$ 0,83	2,23 $\pm$ 0,76	NS
<b>ÍNDICE TG_HDL</b>	1,96 $\pm$ 1,56	2,16 $\pm$ 1,35	1,93 $\pm$ 1,53	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>25 OH VITAMINA D (ng/ml)</b>	21,77 $\pm$ 9,25	16,65 $\pm$ 9,19	22,82 $\pm$ 9,27	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>T4 LIBRE (ng/dl)</b>	0,93 $\pm$ 0,32	0,89 $\pm$ 0,14	0,93 $\pm$ 0,15	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>TSH (mcU/dl)</b>	2,59 $\pm$ 3,32	2,44 $\pm$ 1,24	2,63 $\pm$ 3,80	NS
<b>IGF-I (ng/ml)</b>	295,29 $\pm$ 159,65	321,05 $\pm$ 180,87	292,17 $\pm$ 155,97	NS
<b>IGFBP3 (mcg/ml)</b>	4,76 $\pm$ 1,08	5,04 $\pm$ 1,00	4,76 $\pm$ 1,06	NS

**Tabla 1:** Características antropométricas de la cohorte estudiada. Valores estandarizados de acuerdo con las referencias poblacionales de Hernández y cols. 1988. Características bioquímicas y hormonales de la cohorte estudiada. Resultados del análisis comparativo entre PEG vs AEG. **Abreviaturas:** SDS: Desviación típica; ED\_O: Edad ósea; DELTA\_EO\_EC: Diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica; B&P: Pronóstico de talla estimado mediante el método de Bayley-Pinneau; IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA de resistencia a insulina (Glucemia basal x Insulinemia basal/405); AUC: Área bajo la curva ( $0,25 \times \text{basal} + 0,5 \times \text{valor} - 30' + 0,75 \times \text{valor} - 60' + 0,5 \times \text{valor} - 120'$ ); WBISI:  $10,000 / \text{RAIZ de } [(glucemia \times insulinemia) \times (glucemia \text{ media en TTOG} \times insulinemia \text{ media en TTOG})]$ ; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; CT: Colesterol total; LDL: Colesterol LDL; HDL: Colesterol HDL; VLDL: Colesterol VLDL; TG: Triglicéridos.

## 5.2.4 Comparativa de variables cuantitativas en toda la cohorte

### 5.2.3.1 Lactancia materna

Se evaluó la eventual influencia de la lactancia materna sobre el desarrollo de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad en los pacientes en los que aparecía registrada la presencia o ausencia de la misma. Existen diferencias significativas entre los pacientes en función del antecedente de alimentación con o sin lactancia materna. Aquellos que no la habían recibido presentaban mayor IMC-SDS y niveles de VLDL, Triglicéridos, TSH y AUC de insulina (**Tabla 2**).

	LACTANCIA MATERNA (n= 759)	SIN LACTANCIA MATERNA (n= 205)	SIGNIFICACIÓN
IMC_SDS	3,97 ± 1,56	4,17 ± 1,57	P < 0,05
GLUCOSA BASAL (mg/dl)	92,65 ± 7,05	92,19 ± 6,88	NS
INSULINA BASAL (μU/ml)	13,90 ± 9,52	14,62 ± 9,39	NS
HOMA	3,22 ± 2,33	3,39 ± 2,35	NS
AUC_GLUCOSA(mg/dl)	270,77 ± 33,23	276,18 ± 37,57	NS
AUC_INSULINA(μU/ml)	172,30 ± 114,72	200,17 ± 127,11	P < 0,05
WBISI	1,17 ± 0,61	1,09 ± 0,57	NS
HbA1c (%)	5,46 ± 0,35	5,48 ± 0,29	NS
ÁCIDO ÚRICO	4,85 ± 1,12	4,96 ± 1,13	NS
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	158,14 ± 29,16	160,83 ± 30,29	NS
LDL COLESTEROL (mg/dl)	97,12 ± 24,73	98,29 ± 27,73	NS
HDL COLESTEROL (mg/dl)	45,48 ± 10,81	45,19 ± 10,17	NS
VLDL COLESTEROL (mg/dl)	15,56 ± 9,88	18,03 ± 13,19	P < 0,05
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	77,17 ± 46,68	89,22 ± 61,07	P < 0,05

ÍNDICE CT_HDL	3,63 ± 0,95	3,70 ± 0,95	NS
ÍNDICE LDL_HDL	2,25 ± 0,78	2,26 ± 0,76	NS
ÍNDICE TG_HDL	1,87 ± 1,38	2,19 ± 1,96	NS
25 OH VITAMINA D (ng/ml)	21,53 ± 8,74	21,27 ± 9,21	NS
T4 LIBRE (ng/dl)	0,94 ± 0,37	0,93 ± 0,14	NS
TSH (mcU/dl)	2,44 ± 1,25	3,13 ± 7,25	<b>P &lt; 0,05</b>

**Tabla 2:** Influencia de la lactancia materna sobre el desarrollo de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad. Abreviaturas: SDS: Desviación típica; IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA de resistencia a insulina (Glucemia basal x Insulinemia basal/405); AUC: Área bajo la curva (0,25xvalor-30'+0,75xvalor-60'+0,5xvalor-120'); WBISI: 10,000 / RAIZ de [(glucemia x insulinemia) x (glucemia media en TTOG x insulinemia media en TTOG)]; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; CT: Colesterol total; LDL: Colesterol LDL; HDL: Colesterol HDL; VLDL: Colesterol VLDL; TG: Triglicéridos.

### 5.2.3.2 Comedor escolar

Se evaluó la eventual influencia de la asistencia al comedor escolar sobre las alteraciones metabólicas descritas, observándose que los pacientes que asistían al comedor escolar presentaban menores niveles de ácido úrico, VLDL, Triglicéridos, insulina basal, índice HOMA e índice triglicéridos/colesterol HDL y mayores de HDL en comparación con los que no fueron al comedor escolar (**Tabla 3**).

	COMEDOR ESCOLAR (n= 323)	SIN COMEDOR ESCOLAR (n= 367)	SIGNIFICACIÓN
IMC_SDS	3,99 ± 1,43	4,15 ± 1,64	NS
GLUCOSA BASAL (mg/dl)	93,13 ± 6,94	93,27 ± 6,65	NS
INSULINA BASAL (µU/ml)	14,27 ± 11,89	14,89 ± 7,80	<b>P &lt; 0,05</b>
HOMA	3,33 ± 2,92	3,46 ± 1,92	<b>P &lt; 0,05</b>
AUC_GLUCOSA(mg/dl)	274,99 ± 35,24	270,66 ± 31,36	NS
AUC_INSULINA(µU/ml)	183,78 ± 130,74	181,55 ± 105,30	NS
WBISI	1,13 ± 0,61	1,09 ± 0,54	NS
HbA1c (%)	5,48 ± 0,35	5,47 ± 0,31	NS
ÁCIDO ÚRICO	4,76 ± 1,07	5,00 ± 1,21	<b>P &lt; 0,05</b>

<b>COLESTEROL TOTAL (mg/dl)</b>	158,48 ± 30,66	157,37 ± 28,40	NS
<b>LDL COLESTEROL (mg/dl)</b>	96,44 ± 26,00	96,25 ± 24,01	NS
<b>HDL COLESTEROL (mg/dl)</b>	46,40 ± 11,71	44,08 ± 9,82	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>VLDL COLESTEROL (mg/dl)</b>	15,13 ± 9,92	17,65 ± 12,06	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)</b>	75,60 ± 49,36	86,31 ± 56,89	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>ÍNDICE CT_HDL</b>	3,56 ± 0,91	3,72 ± 0,98	NS
<b>ÍNDICE LDL_HDL</b>	2,19 ± 0,75	2,29 ± 0,79	NS
<b>ÍNDICE TG_HDL</b>	1,82 ± 1,57	2,14 ± 1,63	<b>P &lt; 0,05</b>
<b>25 OH VITAMINA D (ng/ml)</b>	21,48 ± 8,37	21,37 ± 9,66	NS
<b>T4 LIBRE (ng/dl)</b>	0,92 ± 0,11	0,94 ± 0,51	NS
<b>TSH (mcU/dl)</b>	2,80 ± 5,77	2,42 ± 1,94	NS

**Tabla 3:** Influencia de la asistencia al comedor escolar sobre el desarrollo de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad. Abreviaturas: SDS: Desviación típica; IMC: Índice de masa corporal; Índice HOMA de resistencia a insulina (Glucemia basal x Insulinemia basal/405); AUC: Área bajo la curva (0,25xvalor+0,5xvalor-30'+0,75xvalor-60'+0,5xvalor-120'); WBISI: 10,000 / RAIZ de [(glucemia x insulinemia) x (glucemia media en TTOG x insulinemia media en TTOG)]; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; CT: Colesterol total; LDL: Colesterol LDL; HDL: Colesterol HDL; VLDL: Colesterol VLDL; TG: Triglicéridos.

## **6. DISCUSIÓN**

Los nacidos PEG, en referencia con bibliografía previa, presentan mayor riesgo de déficit de crecimiento posnatal y a largo plazo (Leger y otros, 1997), mayor riesgo de síndrome metabólico e insulinoresistencia (Veening y otros, 2002; Dulloo, 2008), mayor probabilidad de ser obesos y presentar enfermedades cardiovasculares en el adulto por exceso de adiposidad central (Reilly , 2005; Moreno y Rodriguez, 2007; Biosca y otros, 2011), intolerancia a los carbohidratos, y dislipemia (Barker y otros, 1993; Meas y otros, 2010).

En nuestro estudio, en cuanto a las variables antropométricas estudiadas, se observa que los pacientes obesos nacidos PEG, tuvieron menores desviaciones estándar para el peso y talla y una edad ósea más avanzada que los nacidos AEG. Existen diferencias significativas en los parámetros bioquímicos y hormonales analizados. En efecto, los pacientes nacidos con antropometría PEG mostraron mayores comorbilidades, afectación más grave del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, que los pacientes que habían nacido con una antropometría AEG.

La lactancia materna se considera el alimento fundamental del lactante por su multitud de beneficios para la salud, tanto a corto como a largo plazo (Arena, 2003; Rodríguez y otros, 2008). Por tanto, se considera el alimento principal hasta los 4-6 meses de vida.

En diversos estudios (Demmelair y otros, 2006; Moreno y Rodriguez, 2007; Ayerza y otros, 2011), se observa que la lactancia materna supone, además, un efecto protector para el futuro desarrollo de sobrepeso y obesidad infantil y adolescente, de forma que cuanto más prolongada sea la misma, mayor efecto protector.

En nuestro estudio, la lactancia materna parece tener este efecto protector frente a comorbilidades en comparación con pacientes que no tuvieron lactancia materna.

Datos recientes sugieren que en España más del 20% de la población escolar realiza la comida principal en su centro de enseñanza, cifra que se eleva hasta el 32% para los escolares de enseñanza primaria. Esta situación supone la ingesta del 30-35% del aporte energético diario, y el aporte de un volumen considerable de nutrientes, durante al menos 8 meses al año a lo largo de toda la vida escolar (Aranceta y otros, 2008).

Al estudiar la influencia de la asistencia al comedor escolar sobre las alteraciones metabólicas descritas, observamos que los pacientes que asistían al comedor escolar presentaban menores comorbilidades asociadas a la obesidad en comparación con los que no fueron al comedor escolar.

## **7. CONCLUSIONES**

De acuerdo con los resultados de este estudio, podemos concluir que el antecedente de antropométrico de pequeño para la edad gestacional determina un mayor número e intensidad de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad infanto-juvenil, al tiempo que la lactancia materna y la asistencia al comedor escolar durante la infancia parecen influenciarlas positivamente.

## **8. LISTA DE ABREVIATURAS**

ADA: American Diabetes Association  
AEG: Adecuados a su edad gestacional  
AGA: Alteración de la glucosa en ayunas  
ALADINO: Estudio sobre ALimentación, Actividad física, Desarrollo INfantil y Obesidad  
AUC: Área bajo la curva en el test de tolerancia oral a la glucosa e insulina  
AVENA: Estudio sobre Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes  
B&P: Método de Bayley-Pinneau  
CI: Cociente intelectual  
CT: Colesterol total  
DE: Desviación típica  
DELTA\_EO\_EC: Diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica  
DHEA: Sulfato de dehidroepiandrosterona  
DM2: Diabetes mellitus tipo 2  
ED\_O: Edad ósea  
EG: Edad gestacional  
enKID: Estudio en la población infantil y juvenil española  
ENS: Encuesta nacional de salud  
GEG: Grande para su edad gestacional  
HbA1c: Hemoglobina glicosilada  
HDL: Colesterol HDL  
HSG: Harina sin gluten  
IASO: International Association for the Study of Obesity  
IDF: International Diabetes Federation  
IHC: Intolerancia a los hidratos de carbono  
IMC: Índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )  
IOTF: El grupo internacional de trabajo en obesidad  
LDL: Colesterol LDL  
LRN: Longitud al nacimiento  
NS: No significativo  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PAIDOS: Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil  
PCOS: Síndrome de ovario poliquístico

PECNA: Obesidad infantil en Navarra: evolución, tendencia y relación entre obesidad infantil y adulta

PEG: Pequeño para su edad gestacional

PRN: Peso al nacimiento

PTH: Parathormona intacta

rh-GH: Hormona de crecimiento humana recombinante

RICARDIN: Estudio multicéntrico español de los factores de riesgo en la infancia y adolescencia

SDS: Desviación estándar

SM: Síndrome metabólico

TAD: Tensión arterial diastólica

TAS: Tensión arterial sistólica

TDAH: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TG: Triglicéridos

TTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

VLDL: Colesterol VLDL

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Albertsson Wikland K, Karlberg J. 1994: Natural growth in children born small for gestational age with and without catch up growth. *Acta Paediatr*, 399:64-70.
- Alkalay AL, Graham Jr JM, Pomerance JJ. 1998: Evaluación de los recién nacidos que nacen con retraso del crecimiento intrauterino: revisión y práctica de las directrices. *J Perinatol*, 18: 142-151.
- Andersen AM, Ostler M. 2004: Dimensiones de nacimiento, la mortalidad de los padres, y la mortalidad en la edad adulta temprana: un estudio de cohorte de hombres daneses nacidos en 1953. *Int J Epidemiol*, 33: 92 -99.
- Aranceta J, Pérez C, Dalmau J, Gil A, Lama R, Martín MA, et al. 2008: El comedor escolar: situación actual y guía de recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*, 69 (1), 72-88.
- Aranceta J, Serra LI, Foz M, Moreno B, y grupo colaborativo de la SEEDO. 2005: Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*, 125:460-6.
- Arena J. 2003: La lactancia materna en la "Estrategia mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño". *An Esp Pediatr*, 58: 208-210.
- Arends NJ, Boonstra VH, Mulder PG, Odink RJ, Stokvis-Brantsma WH, Rongen-Westerlaken C, et al. 2003: El tratamiento con GH y su efecto sobre la densidad mineral ósea, la maduración y el crecimiento óseo en niños con talla baja nacidos pequeños para la edad gestacional: resultados de 3 años de un ensayo aleatorio y controlado de GH. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59: 779 - 787.
- Arenz S, Rückerl Koletzko B, von Kries R. 2004: La lactancia materna y la infancia la obesidad: una revisión sistemática. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28: 1247 -1256.
- Argente J, Gracia R, Ibáñez L, Oliver A, Borrajo E, Vela A, et al. 2007: Improvement in growth after two years of growth hormone therapy in very young children born small for gestational age and without spontaneous catch-up growth: Results of a multi-center, controlled, randomized, open clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:3095-101.
- Argente J, Martos-Moreno GA, Buñuel JC, Alonso-Coello P, Tort S. 2010: Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil: Parte I: Definición y Prevención. *Rev Esp Ped*, 66:329 36.

- Ayerza Casas, A., Rodríguez Martínez, G., Samper Villagrana, M.P., Murillo Arnal, P., Álvarez Sauras, M.L., Moreno Aznar, L.A., et al. 2011: Características nutricionales de los recién nacidos de madres con sobrepeso y obesidad. *An Pediatr (Barc.)*, 75 (3):175-181.
- Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Ley C. 2005: El ser grande o en rápido crecimiento: revisión sistemática de tamaño y el crecimiento en la infancia y la obesidad más adelante. *BMJ*, 331: 929.
- Baja JA, Handley-Derry MH, Burke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, et al. 1992: Asociación de retraso del crecimiento fetal y de aprendizaje déficit intrauterino a la edad de 9 a 11 años. *Am J Obstet Gynecol*, 167: 1499 - 1505.
- Barker D. 1998: madres, los bebés y la enfermedad en el futuro. Londres: *BMJ Publishing Group*.
- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Invierno PD, Shaheen SO. 1999. Relación del peso al nacer y las infecciones respiratorias de la niñez a la función pulmonar de los adultos y la muerte por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *BMJ*, 303: 671 -675.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. 1993: De tipo 2 (no insulino-dependiente) la diabetes mellitus, la hipertensión y la hiperlipidemia (síndrome X): relación con la reducción del crecimiento fetal. *Diabetología*, 36: 62 -67.
- Barker DJP, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. 2005: Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*, 353:1802-9.
- Barrenäs ML, Bratthall A, Dahlgren J. 2003: La hipótesis del fenotipo ahorrativo y problemas de audición. *BMJ*, 327: 1199 -1200.
- Beratis NG, Varvarigou A, Katsibris J, Gartaganis SP. 2000: Anomalías retinianas vasculares en los recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo. *J Pediatr*, 136: 760 -766.
- Berg AH, Peines TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. 2001: La proteína secretada adipocitos Acrp30 mejora la acción de la insulina hepática. *Nat Med*, 7: 947 -953.
- Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. 2006: Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics*, 117:460-7.

- Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. 2000: La morbilidad y la mortalidad entre los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con restricción del crecimiento intrauterino. La Red de Oxford Vermont. *Am J Obstet Gynecol*, 182: 198 -206.
- Biosca M, Rodriguez G, Pentura P, Samper MP, Labayen I, Collado P, et al. 2011: Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutr Hosp*, 26:271-6.
- Boiko J, Jaquet D, Chevenne D, Rigal O, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2005: En la regulación lipolítica situ en sujetos nacidos pequeños para la edad gestacional. *Int J Obes (Lond)*, 29: 565 -570.
- Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. 1986: Prenatal and Perinatal Risk Factors for Testicular Cancer. *Cancer Res*, 46:4812-6.
- Carrascosa A, Ballabriga A. 2000: Crecimiento intrauterino. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Ediciones Doyma; P. 1-3.
- Carrascosa Lezcano A, et al. 2010: Estudio transversal español de crecimiento "Disponible en URL: <http://www.aeped.es/noticias/estudios-esp%C3%B1oles-crecimiento-2010>".
- Chellakooty M, Schmidt IM, Haavisto AM, Boisen KA, Damgaard IN, Mau C, et al. 2003: Inhibina A, inhibina B, la hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, estradiol, y el sexo. Niveles de globulina fijadora de hormonas en 473 niñas infantiles saludables. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 3515 -3520.
- Cianfarani S, D Germani, Branca F. 1999: Bajo peso al nacer y la insulina resistencia adulto: la hipótesis de la "recuperación del crecimiento". *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, Ed 81: F71-F73.
- Cicognani A, Alessandroni R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, et al. 2002: Bajo peso al nacer para la edad gestacional y la función gonadal masculino posterior. *J Pediatr*, 141: 376 -379.
- Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. 2007: Management of the child born small for gestational through to adulthood: a consensus statement of the International Societies os Pediatric Endocrinoly and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 92:804-10.
- Coeficiente RM, Fraser HM, Brougham MF, McKinnell C, Morris KD, Kelnar CJ et al. 2003: Papel del período neonatal de la actividad-hipófisis-testículo

en la proliferación de células germinales y diferenciación en los testículos de los primates. *Hum Reprod*, 18:2.110-2,117 mil.

- Colle E, Schiff D, Andrew G, Bauer CB, Fitzhardinge P. 1976: Respuestas a la insulina durante la recuperación del crecimiento de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional. *Pediatría* 57: 363 -371.
- Cooper C, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ. 2001: Altura de la Madre, del crecimiento en la infancia y el riesgo de fractura de cadera en la edad avanzada: un estudio longitudinal. *Osteoporos Int*, 12: 623 -629.
- Daniels SR, Greer FR. 2008: Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 122:198-208.
- De Onis M, Blossner M. 2003: The World Health Organization global database on child growth and malnutrition: methodology and applications. *Int J Epidemiol*, 32:518—26.
- De Zegher F, Hokken-Koelega A. 2005: Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics*, 115:e458-62.
- Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. 2006: Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev*, 82:567-74.
- Dietz WH, Robinson TN. 2005: Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med*, May 19;352(20):2100-9.
- Dulloo AG. 2006: Reglamento de almacenamiento de grasa a través de la termogénesis suprimida: un fenotipo ahorrativo que predispone a los individuos con la recuperación del crecimiento a la resistencia a la insulina y la obesidad. *Horm Res*, 65 (Suppl 3):90-97.
- Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP. 2002: Caminos de las fluctuaciones del peso de las enfermedades metabólicas: se centran en la termogénesis desadaptativo durante grasa para ponerse al día. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26 (Suppl 2): S46-S57.
- Dulloo AG. 2008: Thrifty energy metabolism in catch-up growth trajectories to insulin and leptin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22:155-71.
- Elcarte R, Villa-Elizaga I, Sada J, Gasco M, Oyarzabal M, Sola A, et al. 1993: Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo. *Acta Pediatr Esp*, 38:428—36.

- Encuesta Nacional de Salud de España. 2006: Ministerio de Sanidad y Consumo. Gobierno de España. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>
- Ester W, Bannink E, Van Dijk M, Willemsen R, Van der Kaay D, De Ridder M, et al. 2008: Subclassification of small for gestational age children with persistent short stature: growth patterns and response to GH treatment. *Horm Res*, 69:89-98.
- Estudio de prevalencia de obesidad infantil "Aladino". 2011: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.
- Fasshauer M, Paschke R. 2003: Reglamento de adipocitoquinas y resistencia a la insulina. *Diabetología*, 46: 1594 -1603.
- Flanagan DE, Moore VM, Tierra de los Dioses SI, Cockington RA, Robinson JS, Phillips DI. 2000: El crecimiento fetal y el control fisiológico de tolerancia a la glucosa en los adultos: un análisis del modelo de mínimos. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 278: E700-E706.
- Francisco I, de Zegher F. 1997: Adrenarquia y el crecimiento fetal. *Pediatr Res*, 41: 440 -442.
- Francisco I, de Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D. 1997: Bajo peso al nacer y la subfertilidad masculina posterior. *Pediatr Res*, 42: 899 -901.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. 2004: Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28:10—6.
- Freedman DS, Wang J, Maynard LM, Thornton JC, Mei Z, Pierson RN, et al. 2005: Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*, 29:1—8.
- Gardosi J, Chang A, B Kalyan, Sahota D, Symonds EM. 1992: Tablas de crecimiento prenatal personalizadas. *Lancet*, 339: 283 -287.
- Gardosi J, M Mongelli, Wilcox M, Chang A. 1995: Un estándar de peso fetal ajustable Ultrasonido. *Obstet Gynecol*, 6: 168 -174.
- Ghirri P, M Bernardini, Vuerich M, Cuttano AM, Coccoli L, Merusi I, et al. 2001: Adrenarquia, desarrollo puberal, edad de la menarquia y talla final de término, nacido pequeño para la edad gestacional (SGA) niñas. *Gynecol Endocrinol*, 15: 91 -97.

- Groh-Wargo S, J Jacobs, Auestad N, O'Connor DL, Moore JJ, Lerner E. 2005: La composición corporal en recién nacidos prematuros que son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la Fed: un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado. *Pediatr Res*, 57:712 -718.
- Grupo colaborativo español para el estudio de los Factores de riesgo Cardiovascular en la Infancia y adolescencia. 1995: Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio Ricardin II: valores de referencia. *An Pediatr (Barc)*, 43:11—7.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. 2009: Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/25.
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. 1991: Fetal y el crecimiento infantil y la tolerancia a la glucosa a los 64 años. *BMJ*, 303: 1019 -1022.
- Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczumski RJ, McGlynn A, Davis WW. 1998: Crecimiento de los lactantes y los niños pequeños nacidos pequeños o grandes para la edad gestacional: Los resultados de la Tercera Nacional de Salud y Nutrición de Encuesta. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 152: un mil doscientos veinticinco -1231.
- Hernandez M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincon JM, Ruiz I, Sanchez E, et al. 1988: In: Hernandez M, Fundacion F, Orbegozo, editors. *Curvas y tablas de crecimiento*. Madrid: Editorial Garsi.
- Hernández MI, Martínez A, Capurro T, Pena V, Trejo L, Ávila A, et al. 2006: Comparación de los clínicos, ecográficos y bioquímicos diferencias en el inicio de la pubertad en las niñas sanos nacidos ya sea pequeño para la edad gestacional o apropiado para la edad gestacional: resultados preliminares. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 3377 -3381.
- Hernández MI, Mericq V. 2008: Pubertal Development in Girls Born Small for Gestational Age. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21:201-8.
- Hinchliffe SA, Lynch MR, PH Sargent, Howard CV, Van Velzen D. 1992: El efecto de retraso del crecimiento intrauterino en el desarrollo de nefronas renales. *Br J Obstet Gynaecol*, 99:296 -301.

- Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, et al. 1995: niños nacidos pequeños para la edad gestacional. *Pediatr Res*, 38: 267 -271.
- Hokken-Koelega AC, Van Pareren Y, Sas T, Arends N. 2003: Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age. *Horm Res*, 60:113-9.
- Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. 2005: The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 29:894-902.
- Ibáñez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. 2000: A principios de la pubertad: progresión rápida y reduce la talla final en las niñas con bajo peso al nacer. *Pediatrics*, 106: E72.
- Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. 2002: Reducción de la tasa de ovulación en mujeres adolescentes nacidos pequeños para la edad gestacional. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 3391 -3393.
- Ibáñez L, Potau N, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. 2002: Anovulación en eumenorreicas, las adolescentes no obesos nacidos pequeños para la edad gestacional: sensibilización a la insulina induce la ovulación, aumenta la masa corporal magra y reduce la grasa abdominal. exceso, dislipidemia e hiperandrogenismo subclínica. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 5702 -5705.
- Ibáñez L, Potau N, Francisco I, de Zegher F. 1998: Pubarquia precoz, hiperinsulinismo, e hiperandrogenismo ovárico en las niñas: relación con la reducción del crecimiento fetal. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3558 -3562.
- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussinyé M, P Saenger, et al. 1994: Fuente localización de exceso de andrógenos en mujeres adolescentes. *J Clin Endocrinol Metab*, 79: 1778 -1784.
- Ibáñez L, R Jiménez, de Zegher F. 2006: A principios de la pubertad-menarquia precoz después pubarche: relación con el crecimiento prenatal. *Pediatrics*; 117: 117 -121.
- Ibáñez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, De Zegher F. 2002: Hipersecreción de FSH en los bebés varones y niñas nacidos pequeños para la edad gestacional. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:1986 -1988.

- Ibáñez L, Valls C, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. 2006: La terapia de metformina durante el retraso de la pubertad la menarquia, prolonga el crecimiento puberal, y aumenta la talla adulta: un estudio aleatorizado en mujeres de bajo peso al nacer con la aparición temprana de lo normal de pubertad. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 2068 -2073.
- Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. 2001: El síndrome de ovario poliquístico después pubarche precoz: la ontogenia del efecto de bajo peso al nacer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55: 667 -672.
- Instituto Nacional de Estadística, marzo 2013: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do;jsessionid=E35B0D01B1416C7691485D1448FE740A.jaxi03?type=pcaxis&path=/t15/p419&file=inebase&L=0>.
- Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. 2005: Cambio dinámico en la adiposidad del feto a la vida postnatal está implicado en el síndrome metabólico asociado con la reducción del crecimiento fetal. *Diabetología*, 48: 849 -855.
- Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2006: Los niveles de adiponectina sérica baja en sujetos nacidos pequeños para la edad gestacional: impacto sobre la sensibilidad a la insulina. *Int J Obes (Lond)*, 30: 83 -87.
- Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2000: Niveles relativamente bajos de leptina sérica en los adultos nacidos con retraso intrauterino del crecimiento. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25: 491 -495.
- Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2000: Resistencia a la insulina en la edad adulta temprana en sujetos que nacen con retraso del crecimiento intrauterino. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 1401 -1406.
- Jaquet D, Léger J, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2002. El efecto de la desnutrición en el útero en el síndrome de resistencia a la insulina. *Curr Diab Rep*, 2: 77 -82.
- Jaquet D, Léger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. 1998: Ontogenia de la leptina en los fetos humanos y de los recién nacidos: efecto de retardo en el crecimiento intrauterino en las concentraciones de leptina en suero. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 1243 -1246.
- Jaquet D, Léger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. 1999: Concentraciones de leptina sérica elevada durante la recuperación del

crecimiento de los niños que nacen con retraso del crecimiento intrauterino. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 1949 -1953.

- Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. 2005: Conteos bajos de esperma después de la exposición prenatal al tabaco. *Hum Reprod*, 20: 2559 -2566.
- Johansson S, Iliadou A, Bergval N, Tuvemo T, Noeman M, Cnattingius S. 2005: Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*, 112:3430-6.
- Jorgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, Horte A, et al. 2004: Asociación de la exposición intrauterina al tabaquismo materno con la calidad del semen y la reducción de tamaño de los testículos en la edad adulta: un estudio transversal de 1.770 jóvenes de la población general en cinco países europeos. *Am J Epidemiol*, 159: 49 -58.
- Karlberg J, Albertsson-Wikland K. 1995: Growth in full-term small for gestational age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*, 38:733-9.
- Key TJ, Schatzkin A, Willet WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. 2004: Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr*, 7:187-200.
- Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. 2000: Bajo peso al nacer contribuyen a las altas tasas de insuficiencia renal crónica de aparición temprana en el sureste de Estados Unidos. *Arch Intern Med*, 160: 1472 -1476.
- Lagrou K, Froidecoeur C, Thomas M, Massa G, Beckers D, Craen M. 2008: Concerns expectations and perception regarding stature, physical appearance and psychosocial functioning before and during high-dose growth hormone treatment of short prepuberal children born small for gestational age. *Horm Res*, 69:334-42.
- Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. 1997: De la composición corporal en su caso y en los pequeños para la edad gestacional. *Acta Paediatr*, 86: 196-200.
- Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Léger J. 2001: Dificultades escolares de 20 años de edad que han nacido pequeño para la edad gestacional a término en un estudio de cohorte regional. *Pediatrics*, 108: 111 -115.
- Lee PA, Chernausk SD, Hokken ACS, Czernichow P. 2003: International Small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics*, 111:1253-61.

- Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, et al. 1997: Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ*, 315:241-7.
- Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L, et al. 1998: Reducida tasa de crecimiento fetal y el aumento del riesgo de muerte por enfermedad isquémica del corazón: estudio de cohorte de 15.000 hombres y mujeres suecos nacidos 1915 -29. *BMJ*, 317: 241 -245.
- Martos-Moreno GA, Barrios V, Martinez G, Hawkins F, Argente J. 2010: Effect of weight loss on high-molecular weight adiponectin in obese children. *Obesity*, 18:2288—94.
- Martyn C, D Barker, Osmond C. 1996: Tamaño de la pelvis de la madre, el crecimiento fetal y muerte por accidente cerebrovascular en los hombres. *Lancet*, 348: 1264 -1268.
- McCarton CM, Wallace SI, Divon M, Vaughan Jr HG. 1996: Cognitiva y el desarrollo neurológico del prematuro, neonato pequeño para la edad gestacional a través de los 6 años: comparación por el peso al nacer y la edad gestacional. *Pediatría*, 98: 1167 -1178.
- Meas T, Deghmoun S, Alberti C, Carreira E, Armoogum P, Chevenne D, et al. 2010: Independent effects of weight gain and fetal programming on metabolic complications in adults born small for gestational age. *Diabetología*, 53:907-13.
- Meas T. 2010: Fetal origins of insulin resistance and the metabolic síndrome: a key role for adipose tissue?. *Diabetes Metab*, 36:11-20.
- Monteiro PO, Victora CG. 2005: El rápido crecimiento en la infancia y la niñez y de la obesidad en la edad adulta: una revisión sistemática. *Obes Rev*, 6: 143 -154.
- Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, Gonzalez-Gross M, Sarria A, et al., 2005: AVENA Study Group. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutr Metab*, 49:71—6.
- Moreno LA, Rodriguez G. 2007: Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Op Clin Nut Metab Care*, 10:336-41.
- Morin I, L Morin, Zhang X, Platt RW, Blondel B, Breart G, et al. 2005: Determinantes y consecuencias de las discrepancias en las estimaciones de la edad gestacional menstruales y ecográficos. *BJOG*, 112: 145 -152.
- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. 2007: The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*, 132:2087—102.

- Ong KK, Dunger DB. 2004: El peso al nacer, el crecimiento infantil y la resistencia a la insulina. *Eur J Endocrinol*, 151 (Suppl 3): U131-U139.
- Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB. 2002: Tamaño al nacer y el crecimiento en la primera infancia en relación con el tabaquismo materno, la paridad y el bebé en periodo de lactancia: estudio de cohorte longitudinal y análisis. *Pediatr Res*, 52: 863 – 867.
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. 1993: Crecimiento temprano y la muerte por enfermedad cardiovascular en las mujeres. *BMJ*, 307: 1519 -1524.
- Overweight and obesity defined by IOTF International cut off points. Last update 27<sup>th</sup> Feb 2012 London
- Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. 2005: Efecto de la alimentación infantil en el riesgo de obesidad en todo el curso de la vida: Una revisión cuantitativa de la evidencia publicada. *Pediatrics*, 115: 1367 - 1377.
- Øyen N, Skjaerven R, Little RE, Wilcox AJ. 1995: Retardo del crecimiento fetal en el síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS) bebés y sus hermanos. *Am J Epidemiol*, 142: 84 -90.
- Ozturk O, Armstrong K, Bhattacharya S, A Templeton. 2001: Antecedentes fetales de varón factor de sub-fertilidad: ¿Cuán importante es el peso al nacer?. *Hum Reprod*, 16: 2238 -2241.
- Paidós '84. 1985: Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid: Jofamar.
- Panel de Expertos del NCEP. 2001: Resumen ejecutivo del tercer informe de la National Cholesterol Education Program Panel de Expertos (NCEP) sobre detección, evaluación y tratamiento del colesterol alto en sangre en adultos (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285: 2486-2497.
- Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. 1995: El resultado cognitivo de a término pequeños para la edad gestacional en la adolescencia tardía. *Obstet Gynecol*, 85: 452-456.
- Paz I, Seidman DS, Danon YL, et al. 1993: Are children born small for gestational age at increased risk of short stature?. *Am J Dis Child*, 147:337-9.
- Pellanda LC, Duncan BB, Vigo A, Rose K, Folsom AR, Erlinger TP. 2009: Low birth weight and markers of inflammation and endothelial activation in adulthood: the ARIC study. *Int J Cardiol*, 134:371-7.

- Petersen S, Gotfredsen A, Knudsen FU. 1988: Masa corporal magra en los pequeños para la edad gestacional y apropiado para la edad gestacional. *J Pediatr*, 113: 886 -889.
- Phipps K, Barker DJ, Hales CN, CH Otoño, Osmond C, Clark PM. 1993: El crecimiento fetal y la tolerancia a la glucosa en los hombres y las mujeres. *Diabetología*, 36: 225 -228.
- Principal KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. 2006: Bajo peso al nacer y la función reproductiva masculina. *Horm Res*, 65 (Suppl 3)116-122.
- Puga B, Gil P, De Arriba A, Armendariz Y, Labarta JI, Ferrández A. 2009: Psychomotor and intelectual development (neurocognitive function) of children born small for gestational age (SGA). Transversal and longitudinal study. *Pediatr Endocrinol Rev*, 6:3588-70.
- Rapaport R, Tuvemo T. 2005: Crecimiento y la hormona del crecimiento en niños nacidos pequeños para la edad gestacional. *Acta Paediatr*, 94:1348 - 1355.
- Reilly JJ, Amstrong J, Dorosty AR, Emmet PM, Ness A, Roger I, et al. 2005: Avon Longitudin Study os parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*, 330:1357.
- Reilly JJ. 2005: Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 19:327—41.
- Rodríguez G, Fuertes J, Samper MP, Broto P, Collado MP, Sebastián MF, et al. 2008: Programas de intervención para promocionar la lactancia materna. Proyecto PALMA. *Acta Pediatr Esp*, 66: 564-568.
- Rogers I. 2003: La influencia del peso al nacer y el medio ambiente intrauterino en la adiposidad y la distribución de la grasa en la vida posterior. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27: 755-777.
- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. 2007: Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*, 28:219-51.
- Serra-Majem LI, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. 2003: Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio Enkid (1998-2000). *Med Clin (Barc)*, 121: 725-32.
- Sharma P, K McKay, Rosenkrantz TS, Hussain N. 2004: Las comparaciones de la mortalidad y la pre-descarga de resultados respiratorios en los

pequeños para la edad gestacional y los bebés prematuros adecuados para la edad gestacional. *BMC Pediatrics*, 4: 9.

- Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. 2003: Ingesta de nutrientes de baja y el crecimiento temprano de resistencia a la insulina en la tarde los adolescentes nacidos prematuros. *Lancet*, 361: 1089 -1097.
- Singhal A, Lucas A. 2004: Los primeros orígenes de la enfermedad cardiovascular: ¿Existe una hipótesis unificadora. *Lancet*, 363: 1642 -1645.
- Skuse D. 1987: Las consecuencias psicológicas de ser pequeño. *J Child Psychol Psiquiatría*, 28: 641 -650.
- Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, et al. 2003: Insulin sensitivity and secretion are related to catch up growth in small for gestational age infants at age 1 year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 88:3645-50.
- Speiser PW, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. 2005: Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 90:1871—87.
- Stathis SL, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM, Andersen MJ, Bor W 1999: Conductuales y asociaciones cognitivas de baja estatura a los 5 años de la Salud. *J Paediatr niño*, 35: 562 -567.
- Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. 2005: El aumento de peso en la primera semana de vida y el sobrepeso en la edad adulta: un estudio de cohorte de sujetos americanos europeos alimentados con fórmula infantil. *Circulación*, 111: 1897 -1903.
- Strauss RS. 2000: Adultos resultado funcional de los nacidos pequeños para la edad gestacional: veintiséis años de seguimiento de la cohorte de nacimientos de 1970. *British JAMA*, 283: 625 -632.
- Taipale P, Hiilesmaa V. 2001: Predicción de la fecha de entrega por ultrasonido y último período menstrual en la gestación temprana. *Obstet Gynecol*, 97: 189 -194.
- Taylor DJ, Howie PW. 1989: Logro el crecimiento fetal y los trastornos del neurodesarrollo. *Br J Obstet Gynaecol*, 96: 789 -794.
- Tobias JH, Cooper C. 2004: Actividad PTH / PTHrP y la programación del desarrollo del esqueleto en el útero. *J Bone Miner Res*, 19: 177 -182.
- Underwood LE. 1991: El coste social de ser breve: percepciones sociales y prejuicios. *Acta Paediatr Scand Suppl*, 377: 3 -8.

- Valdez R, Atenas MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. 1994: Peso al nacer y adultos los resultados de salud en una población biethnic en los EE.UU. *Diabetología*, 37: 624 -631.
- Van Wassenaer A. 2005: Neurodevelopmental consequences of being born SGA. *Pediatr Endocrinol Rev*, 3:372-7.
- Veening MA, Van Weissenbrunch MM, Delemarre-Van de Waal HA. 2002: Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*, 87:4657-61.
- Villar J, de Onis M, Kestler E, F Bolaños, Cerezo R, Bernedes H. 1990: La morbilidad neonatal diferencial del síndrome de retraso de crecimiento intrauterino. *Am J Obstet Gynecol*, 163:151 -157.
- Wahlbeck K, Forsen T, C Osmond, Barker DJ, Eriksson JG. 2001: Asociación de la esquizofrenia con un bajo índice de masa corporal de la madre, el tamaño pequeño al nacer, y la delgadez en la infancia. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 48 -52.
- Wells JCK, Chomtho S, Fewtrell MS. 2007: Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 66:423-34.
- Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. 2008: Birth weight and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *JAMA*, 300:2886-97.
- WHO. 2003: Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint FAO/ WHO Expert consultation. World Health Organization Technical report ser. 916:1-149.
- Wit JM, Finken MJ, Rijken M, De Zegher F. 2006: Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small for gestational age indication in growth hormone therapy. *Pediatrics*, 117:e793-5.
- Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, SS Naik, Deshpande JA, Deshpande SS, et al. 2002: Adiposidad y la hiperinsulinemia en los indios están presentes al nacer. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 5575 -5580.
- Yamauchi T, Kamon J, H Waki, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. 2001: La hormona adiponectina derivada de la grasa revierte la resistencia a la insulina asociada tanto con la lipoatrofia y la obesidad. *Nat Med*, 7: 941 -946.

