

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



LEPTINA, INSULINA Y GLUCOSA EN NIÑOS DE TÉRMINO,  
MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, GÉNERO Y DIETA A 3  
MESES DE VIDA

Por

DRA. CONSUELO TREVIÑO GARZA

Como requisito parcial para obtener el Grado de  
DOCTOR EN MEDICINA

Febrero 2008

**LEPTINA, INSULINA Y GLUCOSA EN NIÑOS A TÉRMINO,  
MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, GÉNERO Y DIETA A TRES  
MESES DE VIDA**

Aprobación de la Tesis:

---

Dr. Med. Francisco Javier Bosques Padilla  
Director de Tesis

---

Dr Med. Valdemar Abrego Moya  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. Med. Santos Guzmán López  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. Med. Oscar Vidal Gutierrez  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. Med. Norberto López Serna  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. Dionicio A. Galarza Delgado  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Jesús Argente Oliver y al Dr. Med. Francisco Javier Bosques Padilla, Director y Codirector de mi tesis, por sus valiosas aportaciones y por su gran contribución en la dirección y realización de esta tesis.

Al Dr. Donato Saldívar Rodríguez, Director de la Facultad de Medicina y del Hospital Universtario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, por su apoyo para la realización del doctorado.

Al Dr. Med. Valdemar Ábrego Moya, Jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por su espíritu emprendedor y por el apoyo constante para la realización de esta tesis.

A la Dr. Med. Adela Castillo Onofre y al Dr. Eloy Cárdenas Estrada por su experto asesoramiento en el análisis estadístico de este proyecto.

A los Profesores Pediatras del Hospital Universitario La Paz, por contribuir en la preparación de los Profesores Pediatras del Hospital Universitario U.A.N.L.

Al Dr. Jesús Zacarías Villarreal y al personal del Servicio de Endocrinología por su contribución en el análisis de las muestras sanguíneas.

Al Dr. Rodrigo Flores Garza, Dra. Cynthia Estrada Zúñiga y Lic. en nutrición Victoria Ramos Narvárez por su valiosa colaboración en la búsqueda del material bibliográfico.

Al personal del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L.

## **DEDICATORIA**

A mi esposo, José Luis, y a mis hijos Mariana y José Luis por compartir su amor y porque han sido la luz de mi camino.

A mis padres, Anita y Camilo<sup>†</sup>, por ser siempre el ejemplo; y por el cariño, la perseverancia y la sabiduría que me infundieron.

A mi familia, por el apoyo incondicional.

A mis colegas de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario “José Eleuterio González” por cada minuto de trabajo y dedicación que compartimos.

A mis amigos, por ser siempre eso, mis amigos.

A mi Alma Mater, la Universidad Autónoma de Nuevo León.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN . . . . .	1
1.1 Factores Contribuyentes a la Obesidad . . . . .	11
1.2 Factores Maternos y Ambiente Hogareño . . . . .	13
1.3 Influencias biológicas sobre la obesidad . . . . .	14
1.4 Regulación de la ingestión energética de los niños . . . . .	16
1.4.1 Programación del peso corporal . . . . .	16
1.4.2 Malnutrición y programación del peso corporal . . . . .	20
1.5 Neuroendocrinología de la obesidad en la infancia . . . . .	23
1.5.1 Insulina . . . . .	24
1.5.2 Leptina . . . . .	25
1.5.3 Vía neuronal reguladora del apetito . . . . .	27
1.6 Estudios relacionados . . . . .	30
1.7 Justificación . . . . .	36
1.8 Hipótesis y Objetivos del trabajo . . . . .	37
1.8.1 Hipótesis . . . . .	37
1.8.2 Objetivos . . . . .	37
1.8.2.1 Objetivo General . . . . .	37
1.8.2.2 Objetivos Particulares . . . . .	38

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
2. MATERIAL, MÉTODOS Y ETICA DEL ESTUDIO . . . . .	39
2.1 Material . . . . .	39
2.2 Métodos . . . . .	40
2.2.1 Diseño metodológico del estudio . . . . .	40
2.2.2 Tamaño de la muestra . . . . .	40
2.2.3 Validación y confiabilidad del instrumento . . . . .	41
2.2.4 Medición de leptina sérica . . . . .	44
2.2.5 Medición de insulina . . . . .	49
2.2.6 Determinación de glucosa . . . . .	53
2.2.7 Medición de talla y peso . . . . .	55
2.2.8 Criterios de inclusión. . . . .	58
2.2.9 Criterios de exclusión . . . . .	58
2.2.10 Lugar de referencia. . . . .	59
2.2.11 Método estadístico . . . . .	59
2.3 Ética del estudio . . . . .	60
3. RESULTADOS . . . . .	61



## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
I. Porcentaje del riesgo de sobrepeso y obesidad ( $X \pm SD$ ) en niños de 2 a 19 años (NHANES)	5
II. Porcentaje de obesidad ( $X \pm SD$ por grupos étnicos desde el nacimiento hasta los 23 meses (NHANES 1999-2000)	5
IIIa. Carta de Flujo Procedimiento del ensayo de Leptina Día Uno.	46
IIIb. Carta de Flujo Procedimiento del ensayo de Leptina Día Dos	47
IV. Variación intra e interensayo de Leptina.	48
V. Peso (kg) y talla (cm) de los niños recién nacidos y a los tres meses de edad (media $\pm$ desviación estándar)	61

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
VI. Valores de leptina, insulina y glucosa (media $\pm$ DE) en los grupos peso bajo para la edad gestacional (PBEG), peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y peso grande para la edad gestacional (PGEG) . . . . .	63
VII. Valores de leptina, insulina y glucosa (media $\pm$ DE) a los tres meses de edad en los grupos con relación peso/talla (P/T) en percentil <5, percentil de 5 a 95 y percentil >95 . . . . .	63
VIII. Valores de leptina, insulina y glucosa (media $\pm$ DE) en los grupos con alimentación al seno materno y con fórmula artificial. . . . .	64
IX. Valores de leptina, insulina y glucosa (media $\pm$ DE) en los recién nacidos y a los tres meses de edad según el género . . . . .	64

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre niños de edad escolar en regiones globales. Niños entre 5 y 17 años de edad. . . . .	2
2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en las Américas, basada en encuestas de los últimos años. . . . .	3
3. Prevalencia de obesidad en los niños menores de 5 años, basada en encuestas nacionales recientes. . . . .	3
4. Prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños y mujeres. Encuesta Nacional de Nutrición (ENN) en 1988 y 1999. . . . .	4
5. Las oportunidades de influencia del medio ambiente del niño	14
6. Modelo neuroanatómico de las vías de las señales de adiposidad y saciedad . . . . .	29
7. Patogénesis de la obesidad. . . . .	30
8. Muestras para el análisis de leptina, insulina y glucosa . . . . .	41
9. Consulta de seguimiento de los pacientes del protocolo por la autora . . . . .	43
10. Contador Gama con capacidad de reducción de datos empleado para los cálculos de la Leptina Humana. . . . .	45

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
11. Mesa de trabajo con un vórtex . . . . .	50
12. Medición de la talla colocando al niño desnudo sobre el eje longitudinal del infantómetro . . . . .	57
13. Obtención del peso mediante báscula modelo Torrey con el niño desnudo . . . . .	57
14. Correlación entre los niveles de leptina (Log. Ng/ml) en sangre del cordón umbilical y el peso en kilogramos al nacimiento . . . . .	65
15. Mediana y percentiles 25, 50 y 75 del Log. De Leptina según el peso al nacer; n=100 . . . . .	68
16. Mediana y percentiles 25, 50 y 75 del Log. de Insulina (uUI/ml) según el peso al nacer; n=92 . . . . .	69
17. Representación gráfica de la mediana y percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) a los 3 meses según la relación peso/talla a los 3 meses de edad; n=101. . . . .	70
18. Representación gráfica de la mediana y de los percentiles 25, 50 y 75 del Log. De leptina (ng/ml) a los 3 meses según el tipo de alimentación; n=101 . . . . .	71

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
19. Representación gráfica de la mediana y de los percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) en los recién nacidos según el sexo; n=101 . . . . .	73
20. Representación gráfica de la mediana y de los percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) a los tres meses de edad según el sexo; n=101 . . . . .	74

## LISTA DE SÍMBOLOS

	Reacción
<	Menor que
>	Mayor que
≤	Menor o igual que
≥	Mayor o igual que
±	Más menos
+	Más

## NOMECLATURA

Abs	Absorción
AgRP	Péptido Relacionado a la Proteína Agouti
ARC	Núcleo Arcuato
°C	Grados Centígrados
CART	Transcriptasa Regulada por Cocaína y Anfetaminas
CCK	Colecistocinina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cms	Centímetros
DE	Desviación Estándar
dl	Decilitros
DG	Diabetes Gestacional
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DMN	Núcleo Dorsomedial
IC	Intervalo de confianza
IGFBP-I	Proteína Fijadora del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina I
IGF-I	Factor de Crecimiento Similar a la Insulina I
IMC	Índice de Masa Corporal
Kg	Kilogramos
LHA	Área Hipotalámica Lateral

MCR-4	Receptor de la Melanocortina
mg	Miligramos
ml	Mililitros
n	Media
NCHS	National Center for Health Statistics
ng/dl	Nanogramos/Decilitro
NHAHES	National Health and Nutrition Examination Study
NPY	Neuropéptido Y
Ob-R	Receptor de la Leptina
P/T	Relación peso/talla
PAEG	Peso Adecuado para Edad Gestacional
PBEG	Peso Bajo para Edad Gestacional
PGEG	Peso Grande para Edad Gestacional
POMC	Pro-opiomelanocortina
PVN	Núcleo Paraventricular
uUI/ml	Microunidades Internacionales /mililitros
VMN	Núcleo Ventromedial
$\alpha$ -MSH	Alfa Melanocitos Hormona Estimulante

## RESUMEN

Consuelo Treviño Garza

Fecha de graduación: Febrero 2008

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Titulo del estudio: LEPTINA, INSULINA Y GLUCOSA EN NIÑOS A TÉRMINO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, GÉNERO Y DIETA A 3 MESES DE VIDA.

Número de páginas:

Candidato para el grado de: Doctor en Medicina

Área de Estudio: Pediatría

**Propósito y Método de Estudio.** Evidenciar los niveles de leptina en función del género y peso, su relación con insulina y glucosa en recién nacidos y a los tres meses de vida posterior a la alimentación con seno materno o fórmula. Se incluyeron 102 recién nacidos de término que se clasificaron acorde al peso para edad gestacional y a los 3 meses acorde a relación peso/talla. Se tomaron muestras sanguíneas para el análisis hormonal y de glucosa, al nacer y a los 3 meses después de alimentación con seno materno o fórmula.

**Contribuciones y Conclusiones.** La leptina participa en la regulación de la homeostasis nutricional, existiendo un dimorfismo sexual en su expresión; y las diferencias del nivel de leptina acorde a la alimentación se pueden explicar porque ésta posiblemente procede de la leche materna. Finalmente, la insulina posee un posible efecto estimulador sobre la leptina en la regulación del peso corporal.

FIRMA DE ASESOR:

# **CAPÍTULO 1**

## **INTRODUCCIÓN**

Una gran parte de la obesidad manifestada durante la vida adulta tiene sus orígenes en la infancia, lo que la vuelve a ésta una preocupación pediátrica y a la prevención una finalidad de la especialidad. La obesidad es un problema nutricional global; su prevalencia se encuentra en aumento en muchos países en los que el trastorno nutricional previo era la malnutrición causada por la disponibilidad limitada de calorías. Actualmente se le relaciona con hábitos alimenticios inadecuados, disminución de la actividad física y estilo de vida sedentario en todos los grupos de edad.

La prevalencia de sobrepeso y obesidad va en aumento en los niños y adolescentes en países desarrollados y en vías de desarrollo, pero a muy diferente velocidad y en diferentes modelos. En Norte América y algunos países Europeos tienen los niveles de prevalencia más altos, y su tendencia va en aumento año tras año. (Figura 1).

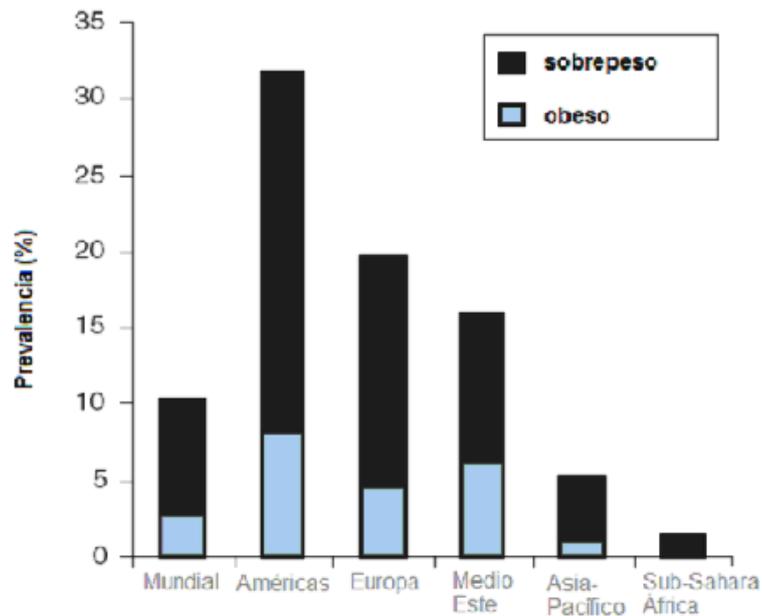


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad entre niños de edad escolar en regiones globales. Niños entre 5 y 17 años de edad. (Lobstein <sup>84</sup> 2004).

La situación en nuestro continente también es grave. En efecto, la prevalencia global de sobrepeso en niños y niñas entre 5 y 17 años de edad asciende a 31%, y con un incremento con la edad en ambos géneros y en todos los grupos étnicos. Por otro lado, en los países o regiones dentro de un país con mayores secuelas relacionadas a desnutrición infantil, más que una transición nutricional se está instalando una sobre-posición de problemas nutricionales. (Lobstein <sup>84</sup> 2004). (Figuras 2 y 3). La coexistencia de retraso en el crecimiento, deficiencias de micronutrientes y sobrepeso ya es común; de forma que, en México según la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999<sup>114</sup> coexisten estos problemas: la talla baja, el sobrepeso, la obesidad y varias deficiencias de micronutrientes. De estos últimos problemas, la prevalencia en niños menores de 5 años es de 5.3%, siendo mayor en el norte del país (7.2%), que en las regiones al centro y sur (4% y 5%); de igual manera, es mayor en áreas urbanas (5.9%) que en áreas

rurales (4.6%). En niños de 5 a 11 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad es del 19.5%, siendo la ciudad de México (26.6%) y el norte del país (25.6%) las regiones con la prevalencia más alta; seguido por el centro (18%) y el sur del país (14.3%). Asimismo, la prevalencia es mucho más alta en área urbana (22.9%) que en área rural (11.7%). (Figura 4).

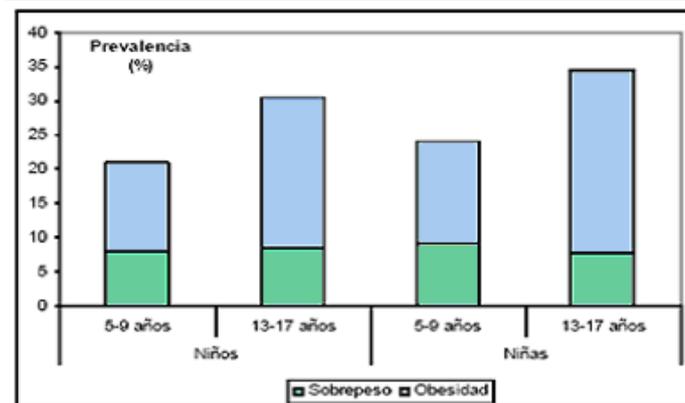


Figura 2. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en las Américas, basada en encuesta de los últimos años. (Lobstein<sup>84</sup> 2004).

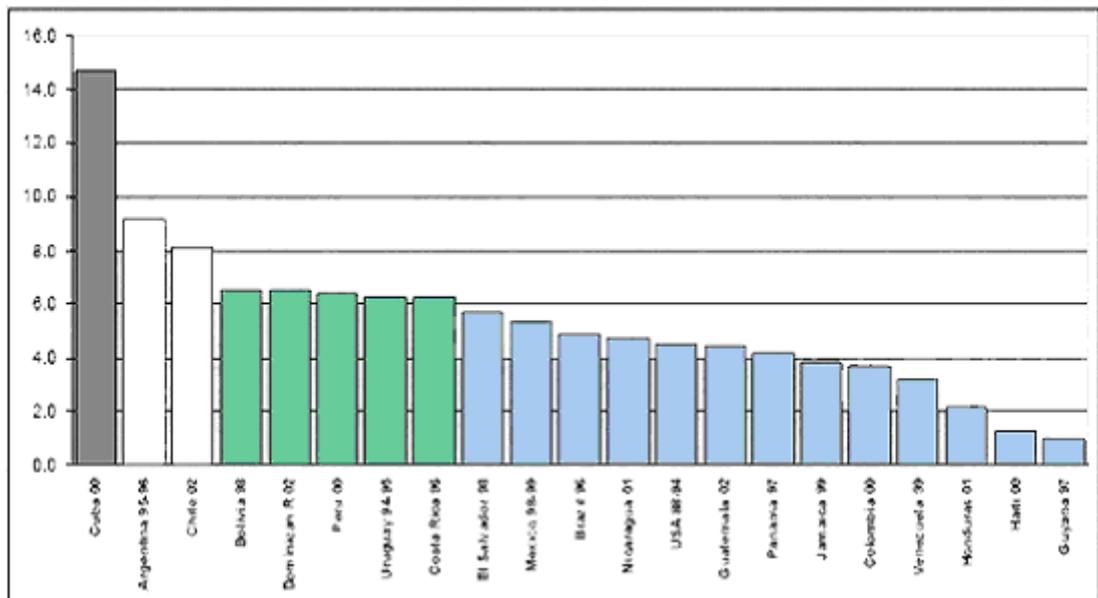


Figura 3. Prevalencia de obesidad en los niños menores de 5 años, basada en encuestas nacionales recientes. (Lobstein<sup>84</sup> 2004).

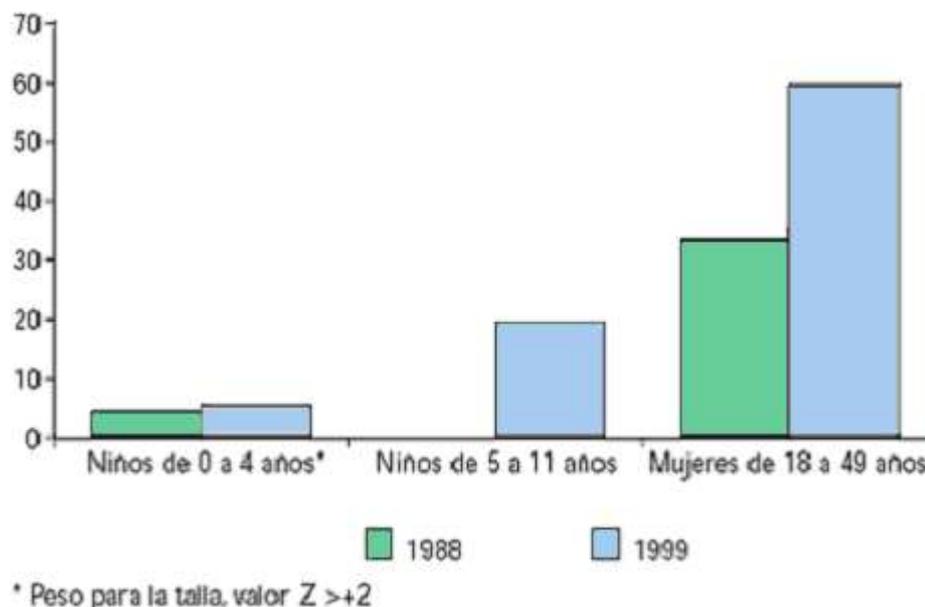


Figura 4. Prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en niños y mujeres en 1988 y en 1999. (ENN,<sup>114</sup> 1999).

Según las últimas Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición en EEUU para todos los grupos étnicos y en ambos géneros, la incidencia de sobrepeso y obesidad va en aumento, sobre todo entre adolescentes México-Americanos y negros no hispanos; de forma que según NHANES 2003-2004, la incidencia de sobrepeso y obesidad en niños de 2 a 19 años de edad es de 33.6% ( $\pm$  1.8%) y 17.1% ( $\pm$ 1.2%) respectivamente (Ogden<sup>97</sup> 2006); y la prevalencia de obesidad desde el nacimiento a los 23 meses de acuerdo a la NHANES 1999-2000 es de 11.4% ( $\pm$ 1.7%). (Ogden<sup>98</sup> 2002). (TABLA I y II).

Tabla I

Porcentajes del riesgo de sobrepeso y obesidad ( $X \pm SD$ ) en niños de 2 a 19 años (Ogden et al.<sup>97</sup> 2006).

	<b>Riesgo de Sobrepeso</b>	<b>Obesidad</b>
<b>1999-2000</b>	28.2 $\pm$ 1.5	13.9 $\pm$ 0.9
<b>2001-2002</b>	30.0 $\pm$ 1.2	15.4 $\pm$ 0.9
<b>2003-2004</b>	33.6 $\pm$ 1.8	17.1 $\pm$ 1.2

Tabla II

Porcentaje de obesidad ( $X \pm SD$ ) por grupos étnicos desde el nacimiento hasta los 23 meses (NHANES 1999-2000) (Ogden et al.<sup>98</sup> 2002).

<b>Grupo Étnico</b>	<b>Obesidad</b>
Blancos No Hispánicos	10.1 $\pm$ 2.5
Negros No Hispánicos	18.5 $\pm$ 2.2
Mexicanos Americanos	13.7 $\pm$ 2.9
Total	11.4 $\pm$ 1.7

Analizar a la obesidad desde la infancia hasta la época adulta es de gran importancia, y si se emplea un dispositivo de predicción preciso, se estará en condiciones de establecer a los sujetos apropiados para la intervención. (Parsons TJ<sup>103</sup> 1999)

Existen tres períodos de importancia decisivos de los que depende que haya una gran probabilidad de persistencia hasta la vida adulta. Dichos periodos son los siguientes:

#### 1.-Período gestacional.

Una serie de estudios clínicos y experimentales han demostrado que existe una relación entre el ambiente nutricional fetal y los patrones de distribución de grasa en el adulto. En este contexto, se han publicado estudios en donde la gráfica de curvas de crecimiento en forma de J o U se relacionan con el peso al nacer y la masa grasa en la vida adulta; de forma que existe una mayor incidencia de obesidad en los adultos que tuvieron un alto o un bajo peso al nacer. Varios estudios epidemiológicos sugieren que la influencia del peso materno sobre la relación entre el peso al nacer y el índice de masa corporal (IMC) podría operar a través de un impacto materno y, por lo tanto, también el suplemento de nutrientes fetales.

Durante las décadas pasadas, muchos estudios han hecho referencia al impacto de las variaciones nutricionales maternas y, en consecuencia, también variaciones en la nutrición fetal sobre los patrones de crecimiento postnatal, secreción de insulina, sensibilidad hepática a la insulina postnatal, músculo esquelético, tejido adiposo y tolerancia a la glucosa. [Holemans et al.<sup>64</sup> (1996), Hoet y Hanson<sup>63</sup> (1999), Hales y Ozanne<sup>52</sup> (2003), Armitage et al.<sup>4</sup> (2004) y McMillen et al.<sup>91</sup> (2004)]. De igual forma, estas investigaciones han resaltado la posibilidad de que las variaciones en la nutrición materna, durante un período crítico de ventana en el desarrollo del feto, pueden

alterar los niveles de ingesta de energía en el feto mediante la inducción cambios en la expresión, la localización y la acción de ciertos neuropéptidos específicos de la regulación del apetito localizados en el cerebro. (Bispham J. <sup>11</sup> 2005).

En un estudio de lactantes nacidos en el momento de la hambruna producida por la campaña nazi contra Holanda a finales de la Segunda Guerra Mundial se mostraron ciertos efectos del ambiente intrauterino sobre la adiposidad posterior. Los lactantes concebidos durante un período de nutrición normal y posteriormente pasaron la segunda mitad de la gestación bajo hambruna, nacieron con peso reducido. Por el contrario, los que padecieron hambruna durante la primera mitad de la gestación pero recibieron nutrición suficiente durante la segunda mitad, tuvieron un peso mayor al nacer. Sin embargo, 20 años más tarde, los varones manifestaron aumento de la incidencia de obesidad, en tanto que 50 años después, las que tenían esta incidencia más alta fueron las mujeres. El autor concluye que el desarrollo de obesidad en la vida adulta depende del momento en que se presente el efecto de la exposición prenatal a la hambruna. (Ravelli AC <sup>112</sup> 1999).

Algunos estudios se han enfocado en la relación que existe entre crecimiento prenatal y el sobrepeso en gente joven, así Rasmussen y Johansson<sup>111</sup> (1998), en su estudio de jóvenes suecos, encontraron una clara asociación entre el peso al nacer y el IMC, y entre el índice ponderal al nacimiento y el IMC a los 18 años; en donde un peso grande al nacer para edad gestacional fue un factor de riesgo de obesidad entre los jóvenes

suecos. La influencia de otros factores no nutricionales en etapas tempranas de la vida ha sido poco estudiada. Diversos estudios en animales y humanos investigan la posibilidad de que la temperatura ambiental por sí misma pueda desempeñar una función relevante, como lo demuestran Philips y Young<sup>107</sup> (2000) en su estudio de obesidad en adultos, en relación con las condiciones climáticas o estacionales al momento del nacimiento. Sus resultados sugieren que la obesidad en adultos se vincula tanto con el peso al nacer como con la exposición temprana al frío.

## 2.- Período de rebote de adiposidad

Hay una disminución del IMC entre 1.5 y 2 años de edad, hasta alcanzar un mínimo entre los 5-6 años de edad, posterior al cual hay un incremento del IMC durante la infancia y adolescencia. Un rebote de adiposidad más temprano está relacionado con la obesidad persistente durante la vida adulta. [Whitaker RC<sup>139</sup> (1998), Whitaker RC<sup>140</sup> (1998)].

## 3.- Período de la adolescencia

Cuanto mayor sea el tiempo que el niño conserve el sobrepeso, o cuanto más tempranamente lo adquiriera, mayor será la posibilidad de que ésta persista durante la vida adulta.

El *Fels Longitudinal Study* (Guo SS<sup>51</sup> 2000) efectuado a largo plazo investigó diversas mediciones de 338 individuos hasta los 25 años de edad, e incluyó a 159 sujetos de 35 a 45 años, estableciendo los siguientes factores de predicción de obesidad en la vida adulta:

- 1.- Cuanto más pronto sea obeso el niño, mayor obesidad tendrá.
- 2.- Cuanto más pronto sea obeso el niño, más temprano lo será a una edad posterior.
- 3.- Cuanto más obeso sea el niño a una edad determinada, más lo será a una edad posterior.
- 4.- Los cambios del IMC durante la adolescencia, y después de ésta, son factores de predicción de la adiposidad durante la vida adulta más importantes que el rebote del IMC.
- 5.- En contraste con lo observado en otros estudios, se apreció una relación débil entre el bajo peso al nacer y la obesidad durante la vida adulta.

Cerca de un 30 % de la obesidad de la edad adulta se inicia durante la infancia; sin embargo, la obesidad que se inicia en la infancia puede tener peores consecuencias que la obesidad que se inicia en la vida adulta. Algunos estudios han valorado la influencia del estado del peso durante la infancia sobre la morbilidad y la mortalidad durante la vida adulta. Así, en el estudio basado en el Carnegie (Byron Orr Survey of Family Diet and Health Cohort) Gunnell et al.<sup>50</sup> (1998) realizan un seguimiento durante 57 años a 2,399 sujetos que habían tenido un IMC en percentil  $\geq 75$  en el periodo de 1937 a 1938. En este estudio encuentran una tasa de riesgo de 1.5 para todas las causas de defunción, y para enfermedades cardíacas isquémicas una tasa de riesgo de 2.

La obesidad incrementa la probabilidad de diversos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. El *Bogalusa Heart Study* (Freedman et al.<sup>43</sup> 1999) consiste en una muestra de 9167 personas de 5 a 17 años. De ellos,

813 escolares se consideran con sobrepeso con un IMC en percentil  $\geq 85$ ; 475 de estos últimos (58%) tienen al menos un factor de riesgo cardiaco: dislipidemia, hipertensión o aumento de las concentraciones de insulina. Asimismo, el hecho de emplear el sobrepeso como un elemento de análisis consigue identificar al 50% de los escolares que tenían dos o más factores de riesgo. Los sujetos con niveles elevados de insulina tienen niveles adversos de IMC, hipertensión, colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas, además de ser más propensos a desarrollar hipertensión, dislipidemia y obesidad tempranamente en la edad adulta. [Bao et al.<sup>7</sup> (1996), Cho et al.<sup>19</sup> (2000)].

Estos datos de los factores de riesgo cardiaco o del síndrome metabólico se identifican en el seguimiento de lactantes de peso bajo al nacer. Esta observación se atribuye a la programación fetal causada por una provisión limitada de nutrientes durante la gestación, que hace que estos niños alteren posteriormente su manera de emplear los nutrientes durante la vida.

Estos niños tienen hipersecreción persistente de insulina que origina enfermedad cardiaca y factores de riesgo. Este resultado cardiaco adverso de peso bajo al nacer se denomina a menudo “Hipótesis de Barrer”, en honor de quien la describió por primera vez. Estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que el peso bajo al nacer pronostica el desarrollo ulterior de diabetes mellitus tipo 2 (Forsen Y <sup>42</sup> 2000). El National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) demostró una relación negativa entre el peso al nacer y la adiposidad a 5 y 11 años de edad. (Okosun IS <sup>99</sup> 2000).

Se ha descrito que en la resistencia a la insulina provocada por la obesidad aumenta la secreción de insulina, aunque no se manifiesta en la medición de la concentración no estimulada de insulina en ayunas. Se ha demostrado que los niveles circulantes de proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGFBP-I) tiene una relación inversa con los niveles plasmáticos de insulina. Se piensa que la IGFBP-I inhibe la acción del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I); de este modo, un estado de resistencia a la insulina disminuye la concentración de IGFBP-I, lo cual aumenta de manera efectiva el IGF-I libre, mediador del crecimiento de estatura, sin cambiar la producción total; así, la obesidad puede incrementar el crecimiento de estatura por medio del eje IGF-I, independientemente de la secreción de la hormona de crecimiento [Travers et al.<sup>132</sup> (1998), Kamoda et al.<sup>73</sup> (1999)].

### **1.1 Factores contribuyentes a la obesidad**

La obesidad se considera un desequilibrio entre la ingestión y el gasto energético, siendo múltiples los factores que intervienen, tanto genéticos como ambientales.

Los factores ambientales actúan a través de mecanismos de adaptación que contribuyen al aumento del riesgo de obesidad en las generaciones actuales o futuras. De este modo, ciertas poblaciones que han emigrado

hacia sociedades industrializadas y económicamente ricas están predispuestas a la obesidad porque las condiciones de vida difíciles, como las hambrunas experimentadas por las generaciones previas, dieron por resultado selección genética de poblaciones con metabolismos muy eficientes (frugales) y, por tanto, tasas metabólicas bajas. [O'Dea K<sup>96</sup> (1995), Ogden et al.<sup>97</sup> (2006)].

Otra teoría del mecanismo de adaptación, la hipótesis del fenotipo ahorrador, sugiere que las células productoras de insulina del páncreas y los tejidos sensibles del cuerpo a ésta, se adaptan como reacción a la nutrición deficiente durante los periodos fetal y de la lactancia, lo que da por resultado un crecimiento disminuido al principio de la vida, a expensas del aumento del riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 en la parte tardía de la infancia y la edad adulta. (Rosenbloom AI<sup>115</sup> 1999). Como se ha demostrado en estudios epidemiológicos recientes, una nutrición inadecuada de la madre durante el embarazo tiene una huella permanente en el tamaño y en la función de los órganos del niño. [Holemans et al.<sup>64</sup> (1996); Hoet y Hanson<sup>63</sup> (1999), Cho<sup>19</sup> (2000), Okosun et al.<sup>99</sup> (2000), Vickers et al.<sup>137</sup> (2001), Hales y Ozanne<sup>52</sup> (2003), Armitage et al.<sup>4</sup> (2004), McMillen et al.<sup>91</sup> (2004)].

En contraste, Hediger et al.<sup>59</sup> (1999), al estudiar una muestra nacional de 3192 niños blancos, afro-americanos y latinos de 3 a 6 años de edad, encuentran que los niños grandes al nacer para la edad gestacional tienden a tener más peso, con mayor contenido en tejido adiposo, después de los 3 años de edad. En comparación, los niños de peso bajo al nacer para la edad

gestacional (PBEG) permanecen significativamente más bajos de talla y ligeros de peso en la infancia temprana.

Por consiguiente, el estado del peso al nacer puede ser de utilidad para establecer un pronóstico del perfil de riesgo del niño. Dado que la diabetes gestacional puede incrementar el riesgo de macrosomía y prevalece entre las mujeres latinas, se requieren más investigaciones para aclarar la función del peso bajo al nacer en el desarrollo de obesidad. [Sacks DA<sup>116</sup> (1993), Hardy DS<sup>55</sup> (1999), Steinfeld et al.<sup>127</sup> (2000)].

## **1.2 Factores maternos y ambiente hogareño**

Los factores relacionados con el ambiente hogareño y la crianza de los niños pueden influir en el desarrollo de la obesidad en la infancia, habiéndose demostrado que el amamantamiento puede proteger al lactante contra la obesidad.

Por otra parte, se han encontrado factores maternos relacionados con la obesidad, como la demostración de que el IMC materno antes del embarazo es un factor de predicción positiva de la adiposidad de los descendientes al llegar a la vida adulta. [Patterson et al.<sup>104</sup> (1997), Stettler et al.<sup>129</sup> (2000)].

Junto a ello, se ha descrito que el IMC de las madres se relaciona con la obesidad durante la infancia en niños de origen latino; aunque no ha sido

posible aclarar si esta relación se debe al ambiente hogareño o es de origen genético. [Alexander et al.<sup>3</sup> (1991)], Tanasescu et al.<sup>129</sup> (2000)]. En un estudio de 38 madres de origen mexicano obesas y de sus hijos de 4 a 8 años de edad, Olvera-Ezzell et al.<sup>100</sup> (1990) observan que las madres con más años de escolaridad presentan mayor tendencia a proporcionar alimentos más saludables a sus hijos.

Durante los primeros años de la vida, los niños aprenden mucho sobre la alimentación, y este aprendizaje se produce dentro del contexto familiar. Los niños pequeños dependen de los padres para obtener alimentos, y sus ambientes se ven limitados y configurados por las propias preferencias y selecciones de alimentos de los progenitores que, a su vez, dependen del contexto cultural y económico, incluyendo costos, comodidad, sabor y disponibilidad de los alimentos. Los factores culturales y ambientales explican cerca del 80% de la variación entre y dentro de las familias en las preferencias alimentarias. (Lobstein et al.<sup>84</sup> 2004) (Fig. 5).



Figura 5. Las oportunidades de influencia del medio ambiente del niño. (Lobstein <sup>84</sup> 2004).

### **1.3 Influencias biológicas sobre la obesidad**

Como se ha indicado, el peso corporal de un individuo depende de una mezcla compleja de influencias ambientales y genéticas. Los cambios recientes en los promedios de peso e IMC de la población demuestran las influencias ambientales, y los estudios estadísticos genéticos de familias y gemelos demuestran a la vez la existencia de influencias biológicas en la población.

Es preciso tener en consideración que cada persona tiene un peso corporal programado de manera genética o del “punto de ajuste” de la masa grasa, que está constituido por un grupo de mecanismos homeostáticos que tienden a conservar la masa grasa del individuo en un punto de ajuste determinado.

Se conocen diferentes genes involucrados en la obesidad en el ser humano, y en la acumulación de grasa en el ratón [Chen y Garg<sup>17</sup> (1999), Barsh et al.<sup>8</sup> (2000), Farooqui y O’Rahilly<sup>40</sup> (2000)]. En la mayor parte de los casos, la obesidad humana se debe a interacciones de genes múltiples. Las anomalías monogénicas que con mayor frecuencia generan obesidad en el ser humano afectan al gen del receptor de la melanocortina (MCR 4).

El tejido adiposo periférico produce leptina y la libera al torrente sanguíneo. El aumento de leptina, resultante de la mayor masa adiposa, produce disminución de la ingesta de alimentos y aumento del gasto energético que tienden a devolver a la masa adiposa hasta el punto de

ajuste del individuo. De este modo, la leptina y su receptor forman parte de un asa de retroalimentación. El punto de ajuste de la masa de tejido adiposo es distinto en las personas obesas, quizá por resistencia a la acción de la leptina. Aunque la falta de leptina puede producir obesidad en el ser humano y en el ratón, la mayoría de los seres humanos obesos tienen exceso en la relación entre leptina y peso corporal, y su leptina plasmática está correlacionada de manera positiva. Por este motivo, existen similitudes entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. (Friedman y Halaas<sup>44</sup> 1998). En esta última, la resistencia a la acción de la insulina produce la enfermedad, en tanto que en la obesidad, la resistencia a la acción de la leptina promueve el aumento de la masa grasa.

## **1.4 Regulación de la ingestión energética de los niños**

### **1.4.1 Programación del peso corporal**

Los niños son capaces de regular su ingesta energética en función de sus necesidades fisiológicas, lo que refleja la reactividad a los indicios internos de hambre y saciedad.

Como se ha mencionado, estudios previos han demostrado que la gestación y la lactancia podrían ser un período crítico para el estado nutricional y hormonal de la progenie, un vínculo que se ha denominado programación. La programación es un fenómeno epigenético en el cual eventos nutricionales, hormonales y estímulos físicos, como temperatura,

ciclos de vigilia y sueño y otros eventos de estrés actúan en períodos críticos de la vida, como la gestación y la lactancia, modificando de forma prolongada ciertas funciones fisiológicas. Este término sienta las bases de la relación que existe entre las experiencias nutricionales al inicio de la vida y las enfermedades tempranas. De igual forma, este proceso de programación se ha preservado por la selección natural como un elemento de adaptación para los organismos que viven en áreas con deficiencia de nutrientes.

De este modo, la malnutrición durante la gestación y la lactancia recurre a diferentes genes que proporcionan al organismo un fenotipo “ahorrador”. En caso de abundancia de suplementos y nutrientes después de este período, aquellos organismos que fueron adaptados a un bajo gasto metabólico y una mayor utilización de energía estarán en una situación de mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas como obesidad, dislipemias, diabetes mellitus e hipertensión [Schmidt et al.<sup>119</sup> (2000), Schmidt I<sup>118</sup> (2002), De Moura y Passos<sup>33</sup> (2005)].

En relación con la programación temprana del apetito en roedores, existen estudios que indican que el desarrollo del sistema regulador del apetito ocurre principalmente después del nacimiento. Asimismo, otros estudios han demostrado que la cantidad de alimento ingerido durante la lactancia en las ratas desempeña una función relevante en la determinación de la cantidad de su ingesta en etapas posteriores de la vida (Moura et al.<sup>93</sup> 2002). Cuando en las ratas se induce sobrealimentación en el período postnatal, ellas muestran rápidamente un incremento en el peso y en el acúmulo de grasa, seguido de hiperfagia, hiperglicemia, hiperleptinemia,

hiperinsulinemia, y resistencia a la insulina. En estos animales, al llegar a la época adulta, la leptina tiene un menor efecto inhibitorio sobre las neuronas estimulantes del apetito del núcleo arcuato (ARC), cuando la insulina y la leptina tienden a ejercer un mayor efecto inhibitorio en el núcleo ventromedial (VMN) [Davidowa y Plagemann<sup>31</sup> (2000), Davidowa y Plagemann<sup>32</sup> (2001)]. Después de la sobrealimentación, las neuronas del núcleo ventromedial en las ratas jóvenes adultas tienen una respuesta incrementada temprana postnatal al neuropéptido Y (NPY), así como una respuesta alterada a ambos neuropéptidos: orexígenos -el péptido relacionado con la proteína agouti (AgRP)- y anorexígenos -hormona estimuladora de alfa-melanocitos ( $\alpha$ -MSH)- y a la transcriptasa regulada por cocaína y anfetaminas (CART). Estos estudios especulan que, dependiendo de la situación nutricional o energética, los diversos núcleos hipotalámicos parecen estar involucrados de diferente manera en los cambios del contenido de péptidos o de la expresión de sus receptores, pudiendo así reflejar un mecanismo general de plasticidad neuroquímica y “mal programación” del sistema neuropéptido-adrenérgico-hipotalámico adquirido durante el período de diferenciación crítico postnatal; de este modo, llevan a una función permanentemente alterada de ese sistema regulador del peso corporal en las ratas sobrealimentadas en la fase inicial postnatal [Heidel et al.<sup>60</sup> (1999), Davidowa et al.<sup>29</sup> (2002), Li et al.<sup>81</sup> (2002), Davidowa et al.<sup>30</sup> (2003)].

En roedores, también se ha demostrado que cuando se induce hiperglucemia en la madre en gestación, las crías son macrosómicas en el

momento del nacimiento, manteniendo un crecimiento acelerado durante las primeras 10 semanas de vida. A los 21 días de edad, en las crías macrosómicas e hiperinsulinémicas, se aprecia una disminución de los núcleos neuronales y del citoplasma neuronal en las áreas principales de los núcleos PVN y VMN.

En el núcleo ARC, el área principal del citoplasma celular se encuentra también disminuida. Esta observación sugiere una diferenciación y una organización alteradas de los distintos núcleos y subnúcleos hipotalámicos, respectivamente, en crías hiperinsulinémicas de ratas con Diabetes Gestacional (DG), posiblemente conduciendo a disfunciones de reguladores hipotalámicos del peso corporal y del metabolismo que podrían contribuir a un aumento del riesgo de desarrollar sobrepeso y alteraciones diabetogénicas (Plagemann et al.<sup>109</sup> 1999).

Asimismo, algunos estudios en roedores muestran evidencias que indican que la exposición fetal o neonatal a la hiperinsulinemia produce un aumento del acúmulo de grasa y altera el desarrollo hipotalámico. La restricción de proteínas durante la gestación y la lactancia está asociada con hipoinsulinemia, concentraciones normales de leptina y un aumento en los niveles del NPY en los núcleo ARC, PVN y el área hipotalámica lateral (LHA). Se sugiere, por tanto, que la hipoplasia de las neuronas que expresan neuropéptidos estimulantes del apetito, como el NPY, es el resultado de un hipoinsulinismo perinatal, mientras que la hiperplasia de estas neuronas es consecuencia de un hiperinsulinismo perinatal [Jones et al.<sup>72</sup> (1995), Jones et al.<sup>71</sup> (1996), Harder et al.<sup>54</sup> (1999), Plagemann et al.<sup>110</sup> (2000)].

En relación con el desarrollo y la programación del sistema regulador del apetito en humanos, es importante el entendimiento de la organización estructural del hipotálamo, particularmente en el cerebro humano. En este sentido, Koutcherov et al.<sup>76</sup> (2002) realizan un estudio sobre la organización del hipotálamo humano en el desarrollo fetal en 33 cerebros de fetos desde 9 semanas de gestación hasta recién nacidos, y determinan la diferenciación de patrones de grupos celulares en desarrollo mediante histoquímica. En dicho estudio demuestran que, en contraposición con los roedores, en los humanos, la etapa más temprana en que se detecta NPY es a las 21 semanas de gestación, existiendo ya proyecciones desde el núcleo ARC al PVN en esta etapa del embarazo. Todo ello pone de manifiesto que el hipotálamo humano es significativamente más parecido al hipotálamo de la rata de lo que se consideraba.

En el estudio realizado por Jaquet et al.<sup>70</sup> (1999) se describe el curso postnatal de las concentraciones de leptina sérica en 70 niños con retraso del crecimiento intrauterino y en sus respectivos controles desde el nacimiento a los 2 años de edad. En este estudio observan que mientras las concentraciones de leptina son bajas en sujetos con retraso de crecimiento intrauterino al nacer, éstas tienden a ser significativamente más altas al año de edad, si se comparan con los niveles de niños normales, independientemente del IMC. Todo ello sugiere la hipótesis de que estos niños desarrollan una resistencia adaptativa a la leptina en beneficio de la recuperación de su crecimiento.

De igual forma, Phillips et al.<sup>106</sup> (1999) en su estudio demuestran que las personas con peso bajo al nacer tienen también niveles elevados de leptina en la edad adulta, si se comparan con individuos con un IMC similar pero que tuvieron mayor peso al nacer. Además, la razón entre leptina y masa grasa es significativamente mayor en los niños que habían recibido una fórmula enriquecida para lactantes prematuros, que en aquellos que recibieron una fórmula estándar o leche materna del banco (Singhal et al.<sup>123</sup> 2002). Estas observaciones sugieren que la programación de los niveles de leptina por las condiciones metabólicas y energéticas intrauterinas, y la dieta utilizada en las etapas tempranas de la vida pueden ser mecanismos que vinculen la nutrición temprana con la obesidad en etapas posteriores.

#### 1.4.2 Malnutrición y programación del peso corporal

El crecimiento y el desarrollo fetal dependen del medio ambiente metabólico, hormonal y nutricional provisto por la madre. Alguna alteración en estos medios puede modificar el desarrollo fetal temprano con posibles consecuencias a largo plazo, como se ha demostrado en los extensos trabajos en programación.

Estudios recientes epidemiológicos, empleando registros de archivos de medidas antropométricas relacionadas con el crecimiento temprano en humanos, han demostrado una fuerte asociación estadística entre estos índices de desarrollo temprano y las enfermedades en la vida posterior. Por consiguiente, se ha postulado la hipótesis de que los procesos que explican esas asociaciones involucran cambios adaptativos en el desarrollo fetal de

los órganos en respuesta a la malnutrición materna y fetal. Estos cambios pueden alterar permanentemente el metabolismo adulto, en la vía por la cual es beneficioso para la supervivencia bajo condiciones continuas de malnutrición, pero perjudiciales cuando la nutrición es abundante (Desai y Hales<sup>34</sup> 1997).

En la actualidad, existen cada vez más evidencias que sugieren que el origen de algunos de los padecimientos metabólicos que se manifiestan en la edad adulta, pueda tener su origen en el nacimiento. Hay estudios que han demostrado que un peso bajo al nacer se asocia con un mayor riesgo de padecer ciertas enfermedades en la edad adulta; por ejemplo: obesidad, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, anomalías en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos y enfermedades coronarias (Godfrey y Barker<sup>47</sup> 2000).

Un gran número de estudios también han confirmado que las alteraciones durante el crecimiento y el desarrollo fetal provocan obesidad, resistencia a la insulina (Holemans et al.<sup>64</sup> 1996), hipertensión [Langley-Evans et al.<sup>79</sup> (1996), Tonkiss et al.<sup>131</sup> (1998)] y disfunciones en la hormona de crecimiento [Woodall y cols et al.<sup>141</sup> (1996), Vickers et al.<sup>137</sup> (2001)].

En este sentido, son cuatro los principios esenciales que subrayan el concepto de programación:

- 1.- Las manipulaciones nutricionales, o no nutricionales, causan diferentes efectos a distintos tiempos en la vida temprana.

2.- El rápido crecimiento de los fetos y neonatos los hace más vulnerables a esas manipulaciones.

3.- La manipulación en la vida temprana tiene efectos permanentes.

4.- Los efectos permanentes incluyen número celular reducido, estructura de órganos alterada y reajuste de ejes hormonales (Lucas A<sup>86</sup> 1991).

De esta forma, el entorno uterino parece tener mayor importancia que los factores genéticos en la programación del crecimiento, y se ha estimado que un 62% de las variaciones del peso al nacer de los humanos son consecuencia del ambiente intrauterino, mientras que tan sólo un 20% y un 18% son factores genéticos maternos y paternos, respectivamente (Holt RI<sup>65</sup> 2002).

### **1.5 Neuroendocrinología de la obesidad en la infancia**

La capacidad para asegurar la disponibilidad continua de energía, a pesar de que los suministros de ésta sean altamente variables en el medio ambiente, es el mayor determinante de la supervivencia de todas las especies. Para los organismos superiores, incluyendo los mamíferos, la solución a este problema involucra el desarrollo de la capacidad para reservar eficientemente el exceso de energía como triglicéridos en las células adiposas. La obesidad de la infancia es, en realidad, un fenotipo de muchas enfermedades, centrándose en las que se encuentran dentro de un

asa de retroalimentación neuroendocrina relativamente compleja que regula el equilibrio energético.

El sistema fisiológico para la regulación del balance de energía presenta al menos tres componentes neuroendocrinos primarios:

### **A. Sistema Aferente**

Mecanismo por el cual la información del nivel de reservas de energía en el tejido adiposo puede ser detectada y la información resultante retransmitirse a sitios reguladores en otro lugar del cuerpo; de este modo, la leptina y otras señales de saciedad y alimentación a corto plazo como las concentraciones de glucosa en plasma, la temperatura corporal, los aminoácidos plasmáticos, la colecistocinina CCK, la insulina y otras hormonas intervienen en este primer paso (Spiegelman y Flier<sup>126</sup> 1996).

### **B. Unidad Procesadora del Sistema Nervioso Central (SNC)**

El segundo componente es el sistema nervioso central, donde las señales son recibidas e integradas; se localiza en la porción ventromedial del hipotálamo y consiste en los núcleos ventromedial y arcuato, el núcleo paraventricular y la porción lateral del hipotálamo.

### **C. Sistema Eferente**

El tercer componente de este mecanismo es el sistema eferente, por él las señales de los centros cerebrales altos y periféricos pueden actuar para influenciar los determinantes fisiológicos mayores del balance de energía; a saber: una selección amplia de neuropéptidos y neurotransmisores del

complejo de efectores de apetito y saciedad, vegetativos, termógenos y motores [Spiegelman y Flier<sup>126</sup> (1996), Elmquist et al.<sup>38</sup> (1999); Schwartz et al<sup>122</sup> (2000)].

Como reacción a una comida, o a la falta de ésta, se generan numerosas señales hormonales y nerviosas. Éstas se pueden agrupar como señales a corto plazo y señales a largo plazo, de saciedad y alimentación, de delgadez y de gordura, y generadas en la periferia o a nivel central.

Las señales de alimentación periférica son concentraciones plasmáticas de glucosa, cortisol, ghrelina e insulina, entre otras.

#### 1.5.1 Insulina

Existe un número importante de receptores de insulina en una subpoblación de neuronas de VMH (Baskin et al<sup>9</sup> 1988). Clásicamente, la insulina es más reconocida por su función en el control de la glucosa y la homeostasis de energía; pero además, la insulina es un factor de crecimiento considerable, la cual puede ser crítica para el propio desarrollo del circuito de alimentación hipotalámica.

En el adulto, la insulina es conocida por regular la ingesta de comida y el almacenamiento de energía, al menos parcialmente, a través de acciones directas en el hipotálamo. Por tanto, no es sorprendente que niveles anormales de insulina durante el periodo crítico del desarrollo de ese circuito hipotalámico puedan causar alteraciones a largo plazo en la regulación de la homeostasis de energía, como lo han demostrado Harder et al.<sup>54</sup> en 1999. En este estudio, la hiperinsulinemia postnatal temprana puede tener

consecuencias a largo plazo en el control del peso corporal. De igual forma, se sabe que la insulina periférica media una señal de saciedad en el VMH que tiene como finalidad ayudar al control del equilibrio energético (Friedman y Halaas <sup>44</sup> 1998).

### 1.5.2 Leptina

La vía aferente periférica final que transmite la información sobre el tamaño de las reservas energéticas de los adipocitos al VMH es la leptina. La leptina se aisló en 1994 por medio de clonación posicional del ratón ob/ob (Zhang et al. <sup>144</sup> 1994).

Se trata de una proteína de 167 aminoácidos que no es estrictamente un factor de la saciedad porque su administración aguda no tiene efecto sobre el tamaño de las comidas a corto plazo (Hediger et al. <sup>59</sup> 1999). Ha sido implicada como una señal necesaria para el VMH con el fin de iniciar los procesos del consumo alto de energía, como son el comienzo de la pubertad y el embarazo [Chehab et al. <sup>16</sup> (1997), Mantzoros et al. <sup>88</sup> (1997)].

El caso inverso, es decir, las concentraciones bajas de leptina, presupone una disminución de las reservas energéticas que influye sobre el VMH para que reduzca el gasto energético, inhiba los procesos metabólicos e incremente el apetito.

El receptor de la leptina (Ob-R) fue aislado inicialmente del plexo coroideo del ratón por expresión de clonación. Éste fue identificado como un miembro de los receptores de la familia de las citocinas. Existen al menos

cinco isoformas de receptores de leptina en los ratones: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Re. Todos ellos comparten dominios extracelulares idénticos, llamados ligandos; sin embargo, son diferentes en la terminación carboxilo [Tartaglia et al.<sup>130</sup> (1995), Lee et al.<sup>80</sup> (1996)].

Parece haber dos clases de respuesta neuronal en el núcleo arcuato del cerebro al estímulo de la leptina: aquella que activa (despolariza), con la consecuente liberación de péptidos anorexígenos como la pro-opiomelanocortina (POMC); y aquella que actúa inhibiendo (hiperpolarizando), con la consecuente reducción en la liberación de péptidos orexígenos como el NPY (Cowley et al.<sup>27</sup> 2001).

La mayoría de los niños obesos tienen concentraciones altas de leptina (Hassink et al.<sup>57</sup> 1996). La leptina atraviesa la barrera hematoencefálica por medio de un sistema transportador saturable, que limita la cantidad de leptina que llega a su receptor en el núcleo VMH, expresando una forma de “resistencia a la leptina” [Banks et al.<sup>6</sup> (1996), Caro et al.<sup>13</sup> (1996)].

### 1.5.3 Vía neuronal reguladora del apetito

Existen varios neuropéptidos reguladores del apetito que se expresan en el hipotálamo y que actúan en conjunto para regular el balance de energía como el NPY y AgRP, que son estimuladores del apetito, y la POMC - precursora de la hormona  $\alpha$ -MSH- y el neuropéptido CART, que son inhibidores del apetito. El NPY se localiza predominantemente en el ARC del hipotálamo proyectando las neuronas NPY al núcleo paraventricular (PVC),

al dorsomedial (DMN), a la región perifornical y a la región lateral hipotalámica (Grove y Smith<sup>49</sup> 2003).

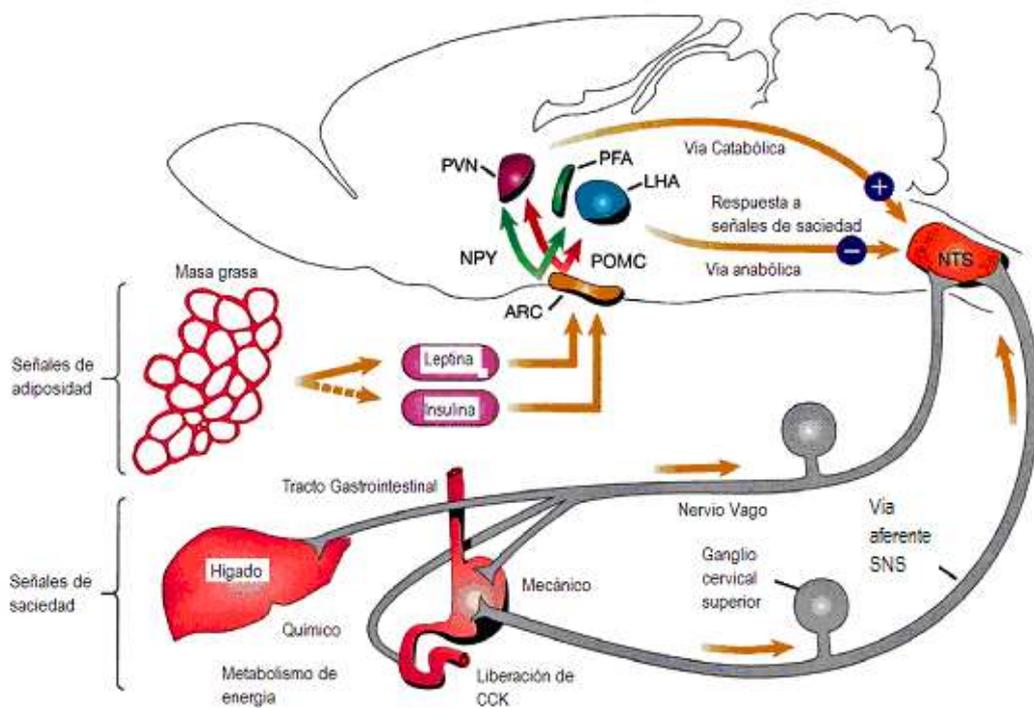
Las neuronas del NPY son capaces de responder a una amplia gama de señales periféricas de nutrientes y señales metabólicas hormonales, como la glucosa, la insulina y la leptina. Una variante del receptor de leptina se expresa ampliamente en los cuerpos celulares en los núcleos ARC y DMN, y los aumentos de leptina en la circulación durante períodos de incremento de la ingesta de alimentos provocan una disminución del ARNm del NPY en el hipotálamo, lo que conduce a la disminución subsiguiente de la ingesta de energía (Schwartz MW<sup>121</sup> 2001).

La AgRP se coexpresa con el NPY en el núcleo ARC y es un antagonista endógeno de los receptores anorexígenos MC3-R y MC4-R en el núcleo PVC y en otras regiones del hipotálamo. La  $\alpha$ -MSH es un péptido anorexígeno endógeno que actúa en los receptores de melanocortina para inhibir el apetito; mientras que la leptina estimula la secreción de la POMC - precursor de la  $\alpha$ -MSH- en el núcleo ARC, inhibiendo así el apetito.

El neuropéptido CART, colocalizado dentro de la POMC en las neuronas del hipotálamo, también actúa inhibiendo el apetito [Erickson et al.<sup>39</sup> (1996), Huszar et al.<sup>67</sup> (1997)] (Fig. 6).

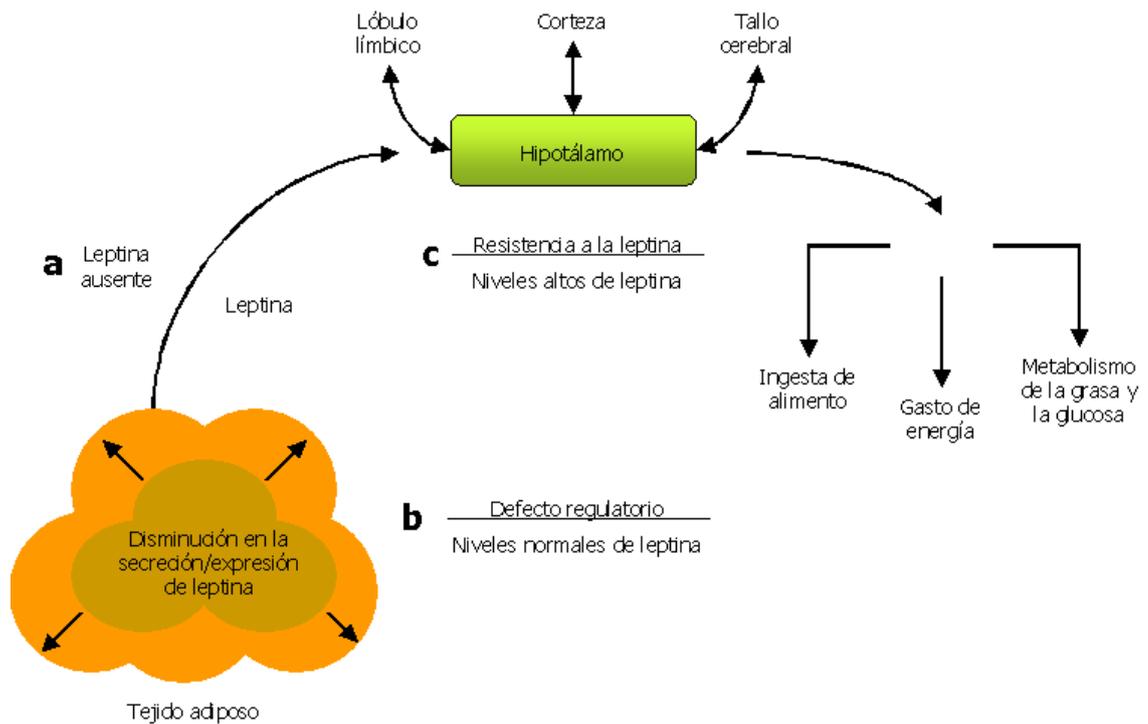
La obesidad en el adulto se asocia con niveles séricos elevados de leptina. Asimismo, en aquellos sujetos con tendencia a aumentar de peso, aunque no sean obesos, presentan niveles basales altos de leptina, lo que podría indicar la existencia de resistencia a la acción de la leptina en la

obesidad [Chessler et al.<sup>18</sup> (1998), Lindroos et al.<sup>82</sup> (1998), Lissner et al.<sup>83</sup> (1999)]. Se ha propuesto que los niveles plasmáticos elevados de leptina dan lugar a un desacoplamiento de la acción de la leptina en los receptores del hipotálamo y, en consecuencia, a una señal defectuosa en las vías de traducción. Estas vías son requeridas para la supresión del apetito, debido a un aumento de los niveles circulantes de leptina [Kieffer et al.<sup>74</sup> (1996), Ahima y Flier<sup>2</sup> (2000)]. Alternativamente, se ha sugerido que los niveles plasmáticos altos de leptina se asocian con un defecto de su transporte en la barrera hematoencefalica y de esta manera pueden manifestarse como una aparente resistencia central a la leptina (Banks et al.<sup>5</sup> (1999).



**Figura 6.** Modelo neuroanatómico de las vías por las cuales las señales de adiposidad -leptina e insulina-, secretadas por el tejido adiposo y páncreas endocrino respectivamente, en proporción a la adiposidad, interactúan con circuitos autonómicos centrales regulando el tamaño de la comida (Schwartz et al.<sup>122</sup> 2000).

La resistencia a la leptina podría ser un mecanismo inducido por la privación de nutrientes en el ambiente intrauterino para almacenar grandes cantidades de triglicéridos cuando hay abundancia de alimento. De este modo, la resistencia a la leptina crearía un depósito que le permitiría tener la mayor cantidad de grasa posible cuando exista abundancia de ésta, en preparación para momentos en que haya escasez de alimento. Así, la resistencia a la leptina sería un mecanismo para un fenotipo ahorrador de energía. Mientras muchos sistemas endocrinos se pueden afectar por la programación fetal, estudios experimentales recientes sugieren que la leptina y la resistencia a la insulina son defectos endocrinos críticos en la patogénesis de la obesidad inducida por programación y desórdenes metabólicos (Breier et al.<sup>12</sup> 2001) (Fig. 7).



**Figura 7.** Patogénesis de la obesidad. Se representan tres vías generales en las que las alteraciones del asa reguladora de la leptina pueden conducir a obesidad: **a)** el fracaso para producir leptina, como ocurre en los ratones ob/ob; **b)** una secreción baja de leptina relacionada con una masa de grasa dada, en cuyo caso, la masa grasa se expandirá hasta que se alcancen niveles normales de leptina; **c)** la obesidad puede resultar de la insensibilidad relativa o absoluta de leptina en su lugar de acción (Friedman y Halaas<sup>44</sup> 1998).

## 1.6 Estudios Relacionados

Dewey et al.<sup>36</sup> (1995), en su estudio epidemiológico de múltiples poblaciones y grupos étnicos, demuestran que los niños alimentados al seno materno tienen ratios menores de peso/talla. Estos datos indican que los lactantes alimentados al seno materno son más magros que los alimentados con fórmula durante los primeros dos años de vida, como lo demuestran los

estudios de Dewey et al.<sup>35</sup> (1993), Heinig et al.<sup>61</sup> (1993), Persson et al.<sup>105</sup> (1999) y Lönnerdal y Havel<sup>85</sup> (2000).

Savino et al.<sup>117</sup> (2002) evalúan la dieta y el género para determinar si influyen sobre la concentración de leptina en el plasma en lactantes alimentados al seno materno y con fórmula durante los primeros meses de vida. Este estudio muestra valores de leptina sérica mayores en los lactantes alimentados al seno materno que en los alimentados con fórmula; sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medidas antropométricas, el IMC o los pliegues cutáneos entre los dos grupos de alimentación.

De esta forma, la leptina es el candidato ideal para proporcionar las explicaciones fisiológica y bioquímica de estos signos epidemiológicos, ya que dicha hormona se encuentra en la leche materna, pero no en las fórmulas infantiles, como lo demuestran los estudios de Casabiell X et al.<sup>15</sup> (1997), Smith-Kirwin et al.<sup>125</sup> (1998), y Resto et al.<sup>113</sup> (2001).

Por otra parte, numerosos estudios señalan que los niños alimentados exclusivamente al seno materno durante un período de tiempo quedan protegidos de la obesidad posterior. Estos estudios sugieren la presencia de una sustancia bioactiva en la leche humana que altera la respuesta global de los niños a la ingesta de energía y su metabolismo [Agostoni et al.<sup>1</sup> (1999), Von Kries et al.<sup>138</sup> (1999), Dietz W<sup>37</sup> (2001), Gillman et al.<sup>45</sup> (2001), Hediger et al.<sup>58</sup> (2001)].

Se ha observado que la leptina está presente en la leche humana en la fracción de lípidos, secretándose por las células del epitelio mamario, como lo demuestran los estudios de Ucar et al.<sup>134</sup> (2000) y Hamosh M<sup>53</sup> (2001). En efecto, la leptina inmunoreactiva se detectó recientemente en la leche humana, planteándose la hipótesis de que la leptina pueda ser absorbida y contribuir así a las diferencias en la composición corporal entre los niños alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula.

En un estudio realizado por Lönnerdal y Havel<sup>85</sup> (2000) se evalúa si el tipo de dieta, la adiposidad al nacer y el género pueden influir sobre los niveles séricos de leptina en los niños alimentados al seno materno y con fórmula. Contrariamente a lo publicado por Savino et al.<sup>117</sup> (2002), estos autores no encuentran diferencias significativas en los niveles de leptina plasmática entre los niños alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula al mes y a los cuatro meses de edad; sin embargo, en este mismo estudio, cuando se analizan todos los niños se observa una correlación positiva ( $r=0,34$ ,  $P<0,0001$ ) entre la leptina del plasma y el IMC. La leptina plasmática es un 15%-20% mayor en el género femenino ( $P<0,05$ ) aun después de la corrección del IMC, concluyendo que el género y la adiposidad afectan a la concentración de leptina en esa edad temprana, y no así el tipo de alimentación.

Bellone et al.<sup>10</sup> (2004) en su estudio encuentran datos similares, y describen que los niveles de leptina al nacer están en función del género, del peso corporal y de la edad gestacional, no detectándose relación con la talla,

el perímetro cefálico y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y II (IGF-II).

De igual forma, Uysal et al.<sup>135</sup> (2002) determinan si existe relación entre la concentración de leptina en la leche humana y la adiposidad de las madres y de los niños alimentados exclusivamente al seno materno. Estos autores publican que la concentración de leptina en la leche humana se correlaciona significativamente con el IMC de la madre, pero no así con el IMC del niño. Estos hallazgos les permiten concluir que la leptina en la leche humana no es diferente en las madres de niños obesos y no obesos, y que la concentración de leptina en la leche humana no tiene un efecto significativo en la adiposidad durante la infancia. Estos datos concuerdan con los resultados del estudio de Lönnerdal y Havel<sup>85</sup> (2000).

Tsai et al.<sup>133</sup> (2004) determinan las concentraciones plasmáticas umbilicales de leptina y adiponectina, y de otros parámetros antropométricos y bioquímicos en recién nacidos a término sanos. Estos autores encuentran una correlación positiva entre estas hormonas, el peso al nacer y la suma de los pliegues cutáneos; de forma que la concentración de estas hormonas es significativamente mayor en los niños grandes para su edad gestacional que en los niños de peso adecuado para su edad gestacional; además, los niveles umbilicales de leptina son significativamente mayores en los recién nacidos de género femenino.

Cinaz et al.<sup>21</sup> (1999) señalan la relación entre los niveles de leptina plasmática y el peso del niño al nacer, y observan que las concentraciones

de leptina se correlacionan positivamente con el peso corporal; siendo mayores en el grupo de recién nacidos grandes para su edad gestacional que en el grupo de recién nacidos con peso adecuado para su edad gestacional. De igual forma, muestran que las concentraciones de leptina son mayores en los recién nacidos de género femenino. Matsuda et al.<sup>90</sup> (1997), Helland et al.<sup>62</sup> (1998) y Gómez et al.<sup>48</sup> (1999) publican datos similares.

Marchini et al.<sup>89</sup> (1998) demuestran que la concentración plasmática umbilical de leptina presenta una correlación positiva con el peso al nacer, y que la pérdida de peso fisiológica del recién nacido está asociada con una disminución del 26% de los niveles plasmáticos de leptina en los niños sanos alimentados al seno materno; lo cual evidencia que la leptina está altamente relacionada con el estado nutricional en el período fetal y neonatal.

De igual forma, los estudios de Ochoa et al.<sup>95</sup> (2001), Christou et al.<sup>20</sup> (2001), Orbak et al.<sup>101</sup> (2001), Yang y Kim<sup>142</sup> (2000), Maffei et al.<sup>87</sup> (1999) y Vatten et al.<sup>136</sup> (2002) correlacionan los niveles de leptina umbilical con diferentes componentes del eje somatotrópico y el peso al nacer en niños a término, encontrando que los niveles de leptina, IGF-1 e IGFBP-3 en sangre de cordón umbilical se correlacionan directamente con el peso al nacer; lo cual sugiere que éstos pueden actuar como reguladores importantes del peso fetal y del crecimiento intrauterino.

Lami et al.<sup>77</sup> (2000) publican que la leptina fetal se correlaciona positivamente con el peso al nacer, la talla y la ratio peso/talla; asimismo,

observan que los niveles de leptina del cordón umbilical en los recién nacidos de género femenino es significativamente mayor que en los varones. Múltiples análisis de regresión logística revelan cuatro factores independientes que influyen en la leptina del cordón umbilical: el género, el peso al nacer, la relación peso/talla al nacer y la leptina materna.

En un estudio posterior, el mismo grupo no encuentra relación entre los niveles de leptina y el género, ni entre la leptina materna y la fetal; apoyando su hipótesis de un modelo de dos compartimentos no comunicados de regulación de leptina feto-placentaria (Laml et al.<sup>78</sup> 2001).

En el estudio de Persson et al.<sup>105</sup> (1999) donde comparan los niveles de leptina en la sangre del cordón de recién nacidos de madres con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes gestacional (DG) y un grupo control, demuestran niveles de leptina significativamente mayores en los recién nacidos de madres con DM1 y DG al compararlos con el grupo control; además, estos niveles no presentan correlación con la leptina de sus madres, el peso placentario, el peso al nacer, el género y el péptido C.

En los estudios realizados por Harigaya et al.<sup>56</sup> (1997), Koistinen et al.<sup>75</sup> (1997) y Sivan et al.<sup>125</sup> (1997) se investiga la relación entre los niveles de leptina sérica y el crecimiento intrauterino, y demuestran que los niveles de leptina son mayores en los niños con peso grande para su edad gestacional (PGEg), y más bajos en los niños con peso bajo para su edad gestacional (PBEg) cuando se comparan con los niños de peso adecuado para su edad gestacional (PAEG).

Estos hallazgos permiten afirmar que los niveles de leptina se relacionan estrechamente con el peso al nacer, lo que sugiere que la leptina se sintetiza *in útero* y se relaciona con los patrones de crecimiento intrauterino.

Por otra parte, los estudios de Yildiz L y cols <sup>144</sup> (2002), Pighetti M y cols <sup>109</sup> (2003) y Jaquet D y cols <sup>70</sup> (1998), sobre neonatos con retraso del crecimiento intrauterino, demuestran que, en aquellos neonatos a término con restricción del crecimiento fetal, las concentraciones de leptina en sangre de cordón son significativamente inferiores que en aquellos de peso normal. Todo ello sugiere que el tejido adiposo fetal es la mayor fuente de leptina del neonato; igualmente, la asociación entre el nivel de leptina y el peso al nacer sugiere un papel relevante de la leptina fetal en la regulación del crecimiento y del desarrollo fetales.

### **1.7 Justificación**

- Existe escasa experiencia, nacional e internacional, sobre intervenciones efectivas para la prevención y el control de la creciente epidemia de sobrepeso y obesidad en la infancia.
- Se requiere información periódica rigurosa y oportuna sobre el estado nutricional de la población, haciendo hincapié en sus causas para poder plantear políticas y programas eficaces. El estudio de las causas de

sobrepeso y obesidad, así como el diseño y la evaluación de estrategias para la prevención y control de la misma en la población, es urgente.

- En virtud de que la obesidad está asociada con altos niveles de leptina en relación a la masa grasa, la programación de la concentración de leptina puede ser un mecanismo por el cual la nutrición temprana puede influir en la obesidad posterior.

Todo ello justifica el propósito de la realización del presente estudio, iniciando la medición de los niveles de leptina, insulina y glucosa en el momento del nacimiento y a los tres meses, tras la alimentación al seno materno o mediante fórmula artificial y antes de la introducción de alimentos sólidos.

## **1.8 Hipótesis y Objetivos del trabajo**

### **1.8.1 Hipótesis**

1.- Existe relación entre los niveles de la leptina, insulina y glucosa con las medidas antropométricas en niños recién nacidos a término y su género.

2.- Existen diferencias entre los niveles de leptina, insulina y glucosa con medidas antropométricas, tipo de alimentación: seno materno y fórmula artificial a los 3 meses y género

## 1.8.2 Objetivos

### 1.8.2.1 Objetivo General

Determinar tanto la correlación de los niveles de leptina, insulina y glucosa en el momento del nacimiento en recién nacidos a término y su relación con las medidas antropométricas y con el género, como las diferencias de los niveles de las sustancias antes citadas y de las medidas antropométricas con la alimentación -materna y fórmula artificial- a los tres meses de vida.

### 1.8.2.2 Objetivos particulares

PRIMERO. Identificar a los dos grupos de estudio: alimentación al seno materno y alimentación con fórmula artificial.

SEGUNDO. Describir los factores socioeconómicos.

TERCERO. Examinar las características antropométricas de los niños recién nacidos y a los tres meses de edad.

CUARTO. Establecer la relación de los niveles de leptina, insulina y glucosa en niños con peso bajo, peso adecuado y peso grande para su edad gestacional, según el género, en el momento del nacimiento.

QUINTO. Determinar la relación de los niveles de leptina, insulina y glucosa en los niños a los tres meses de edad, de acuerdo a los percentiles de longitud y peso para la edad.

SEXTO. Investigar las diferencias de los niveles de las sustancias estudiadas según el género y las medidas antropométricas.

SÉPTIMO. Comparar los niveles de leptina, insulina y glucosa con las medidas antropométricas y el tipo de alimentación a los tres meses de edad.

## CAPÍTULO 2

### 2. MATERIAL, MÉTODOS Y ÉTICA DEL ESTUDIO

#### 2.1 Material

Para el estudio se empleó una Báscula Pediátrica marca Torrey, un Infantómetro modelo Seca, cinta métrica, implementos para la toma de la muestra y su almacenamiento en el laboratorio de Endocrinología como: tubos de ensayo, guantes, jeringas desechables de 10ml, pipetas, refrigerador, congelador, mezclador (vórtex), contador Gamma, centrífuga e incubadora.

Para el estudio de las hormonas se utilizaron:

- Kit de reactivo para la determinación de leptina: Buffer del ensayo, antisuero, I<sup>125</sup> Leptina humana, reagente precipitante.
- Set de reagente de glucosa oxidasa, equipo automatizado *Stat fax modelo 1942 Awareness Technology, INC.*

▪ Kit de reactivo de insulina, de acuerdo a lo especificado en el apartado de procedimiento de medición.

## 2.2 Métodos

### 2.2.1 Diseño metodológico del estudio

El estudio es descriptivo, observacional, prospectivo, correlacional, comparativo y longitudinal.

### 2.2.2 Tamaño de la muestra

Se considera el total de niños nacidos en el Hospital Universitario durante un año: 3.025 niños.

La muestra se diseña a través de una población finita con un alfa = 0.05.  
Total de la muestra = 100 niños.

$$n = \frac{N (z)^2 (pq)}{N-1 (d)^2 + (z)^2 (pq)}$$

$$n = \frac{3.025 (1.96)^2 (0.50) (0.50)}{3.024 (0.10)^2 + (1.96)^2 (0.50) (0.50)}$$

$$n = \frac{3.025 (3.8416) (0.25)}{30.24 + 0.9604} = \frac{2.905.21}{31.2004} = 93$$

Dado que  $n = 93$ , se agregan 9 personas para disminuir el error muestral, por lo que:  $n = 102$

### 2.2.3 Validación y confiabilidad del instrumento

En el momento del nacimiento, se tomó, del cordón umbilical unido a la placenta, una muestra sanguínea mediante punción de la vena umbilical con una jeringa de 10 cm<sup>3</sup>; las muestras obtenidas consistieron en 5-7 cm<sup>3</sup> de sangre. De la cual, 1 cm<sup>3</sup> se vació en un tubo con anticoagulante –para la determinación de glucosa- y el resto de la muestra se vació en otro tubo sin anticoagulante –para la determinación de hormonas. Cada tubo se identificó con los siguientes datos (Fig. 8):

- Número de protocolo.
- Nombre del paciente.
- Fecha y hora de la toma.



**Figura 8.** Muestras para el análisis de leptina, insulina y glucosa.

Una vez identificadas las muestras, se llevaron al Laboratorio de Endocrinología para su procesamiento o almacenamiento.

Asimismo, en el momento del nacimiento se llenó el cuestionario con las variables socioeconómicas y con las variables dependientes e independientes; posteriormente, se realizó el seguimiento de control de niño sano en la consulta 14 (Fig. 9), y a los 3 meses de vida, antes de la ablactación, se repitieron las muestras de sangre, ahora tomadas directamente de la vena del brazo del niño.

Se sabe que el peso al nacer es un indicador del estado de nutrición intrauterino, y es indispensable evaluarlo en todo recién nacido para identificar riesgos de forma individual e intervenciones de forma poblacional. El marco de referencia para clasificar a los recién nacidos de acuerdo a su peso en relación a la edad gestacional es la publicación *“Prácticas de Alimentación, Estado de Nutrición y Cuidados a la Salud en Niños Menores de 2 años Atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)”* editado por Flores Huerta S y Martínez Salgado H<sup>41</sup> (2000).



**Figura 9.** Consulta de seguimiento de los pacientes del protocolo por la autora.

Una de los factores más importantes para valorar el crecimiento de los niños es tener una población de referencia apropiada; en este estudio, las tablas de crecimiento de la *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* del año 2000 fueron el marco de referencia: Tablas de peso y talla para niños y niñas desde recién nacidos hasta 36 meses de edad y tablas de relación peso/estatura para niños<sup>24</sup> y niñas<sup>25</sup> de 0 a 36 meses de edad (Anexos 3 y 4). Los datos fueron obtenidos de una serie de encuestas nacionales de salud realizadas por *National Center for Health Statistics (NCHS)* de 1963 a 1994 y de fuentes de datos suplementarios en las que se incluyeron:

- Encuestas Nacionales de Salud (NHES), ciclos II y III.
- Encuestas Nacionales de Nutrición y Salud (NHANES) I, II, y III

- U.S: vital estadísticas
- Wisconsin Vital estadísticas
- Missouri Vital Estadísticas
- Fels Estudio Longitudinal
- Sistema de Vigilancia de Nutrición Pediátrica

Los datos obtenidos en las encuestas aseguran una población representativa acorde a la edad, el género y la composición racial para todos los grupos étnicos.

Hay que señalar que existen otros criterios utilizados en el diagnóstico de la obesidad. En México, la Norma Oficial Mexicana considera los índices peso/edad y peso/talla para el diagnóstico de sobrepeso (+1 a +1,99 desviaciones estándar –DE-) y obesidad ( $\geq +2$  DE) en menores de 5 años.<sup>94</sup>

#### 2.2.4 Medición de Leptina Sérica:

Se utilizó el método de radioinmunoensayo, utilizando un kit comercial producido por *Linco Research, Inc.*<sup>66</sup>

Todos los reactivos fueron almacenados entre 2 y 8° C si era a corto plazo; para almacenajes mayores de 2 semanas, los reactivos se congelaron a  $\leq 20^{\circ}$  C. Se siguieron las normas de seguridad de uso de materiales radioactivos.

- Colección de muestras y almacenamiento:

Se emplearon un máximo de 100  $\mu$ l de suero o plasma por tubo de ensayo. Las muestras se almacenaban a 4° C si se probaban dentro de las

24 horas de la colección. Para tiempos de espera mayores, las muestras se almacenaban a  $\leq 20^{\circ}$  C. Se evitaron ciclos de congelación y descongelación. Se evitaron muestras con hemólisis o lipemia.

- Procedimiento del ensayo:

Ver la carta de flujo del procedimiento del ensayo de leptina, día uno (Tabla IIIa) y día dos (Tabla IIIb).

- Cálculo de Resultados

Los cálculos de la Leptina Humana fueron realizados automáticamente por un contador gamma (Fig. 10) que posee capacidad de reducción de datos, o por tratamiento independiente de los datos usando un *software* comercialmente disponible.



**Figura 10.** Contador Gama con capacidad de reducción de datos empleado para los cálculos de la Leptina humana.

- Interpretación

Los coeficientes de variación intra e interensayo se situaron dentro de los rangos de normalidad. (Tabla IV).

El límite de sensibilidad para el ensayo de leptina humana es 0.5 ng/ml (100 $\mu$ l tamaño de la muestra).

El límite de linealidad para la leptina humana es 100 ng/ml (100  $\mu$ l).

- Rangos normal en ayunas

Los niveles de leptina están directamente correlacionados con el grado de adiposidad.

**Tabla IIIa**

Carta de flujo del procedimiento del ensayo de leptina, día uno.

Día Uno					
	Paso 1	Paso 2-3	Paso 4	Paso 5	Paso 6
Tubo #	Agregar Buffer al Ensayo	Agregar la Muestra Estándar/cm <sup>3</sup>	Agregar <sup>125</sup> I-Leptina Marcada	Agregar Leptina Anticuerpos	Mezclar (Vortex), Cubrir e Incubar 20-24 horas a 4°C
1,2	---	---	100 µl	---	---
3,4	---	---	100 µl	---	---
5,6	---	---	100 µl	100 µl	---
7,8	---	100 µl de 0.5 ng/ml	100 µl	100 µl	---
9,10	---	100 µl de 1 ng/ml	100 µl	100 µl	---
11,12	---	100 µl de 2 ng/ml	100 µl	100 µl	---
13,14	---	100 µl de 5 ng/ml	100 µl	100 µl	---
15,16	---	100 µl de 10 ng/ml	100 µl	100 µl	---
17,18	---	100 µl de 20 ng/ml	100 µl	100 µl	---
19,20	---	100 µl de 50 ng/ml	100 µl	100 µl	---
21,22	---	100 µl de 100 ng/ml	100 µl	100 µl	---
23,24	---	100 µl de CC 1	100 µl	100 µl	---
25,26	---	100 µl de CC 2	100 µl	100 µl	---
27,28	---	100 µl de desconocido	100 µl	100 µl	---
29-n	---	100 µl de desconocido	100 µl	100 µl	---

- Valores promedio de leptina (IMC rangos de 18-25)
  - Hombres: 3.8 ± 1.8 µg/l (2.0 – 5.6)
  - Mujeres: 7.4 ± 3.7 µg/l (3.7 – 11.1)
- Características del ensayo
  - Sensibilidad: los niveles más bajos que pueden ser detectados por este ensayo son 0.5 ng/ml cuando se emplea una muestra de 100µl.
  - Rendimiento: Los siguientes parámetros de la actuación del ensayo son expresados en promedios y desviación estándar.

ED80 = 0.9 ± 0.1 ng/ml

ED50 = 4.5 ± 0.4 ng/ml

ED20 = 22.2 ± 2.8 ng/ml

**Tabla IIIb**

Carta de flujo del procedimiento del ensayo de leptina, día dos.

<b>Día Dos</b>			
	<b>Paso 7</b>	<b>Paso 8</b>	<b>Paso 9-11</b>
<b>Tubo #</b>	Agregar Reactivo Precipitante	Mezclar (Vortex) e Incubar . 20 min a 4°C	Centrifugar a 4°C, 20 min, Decantar y Contar Bolitas
<b>1,2</b>	---	---	---
<b>3,4</b>	1 ml	---	---
<b>5,6</b>	1 ml	---	---
<b>7,8</b>	1 ml	---	---
<b>9,10</b>	1 ml	---	---
<b>11,12</b>	1 ml	---	---
<b>13,14</b>	1 ml	---	---
<b>15,16</b>	1 ml	---	---
<b>17,18</b>	1 ml	---	---
<b>19,20</b>	1 ml	---	---
<b>21,22</b>	1 ml	---	---
<b>23,24</b>	1 ml	---	---
<b>25,26</b>	1 ml	---	---
<b>27,28</b>	1 ml	---	---
<b>29-n</b>	1 ml	---	---

● Especificidad

- Leptina Humana: 100%
- Leptina de Rata: <0.2%
- Leptina de Ratón: <0.2%
- Insulina Humana: \*
- Proinsulina Humana: \*

- Insulina de Rata: \*
- Péptido C Humano: \*
- Glucagon: \*
- IGF-I: \*

\*No detectable

- Precisión (Tabla IV)

**Tabla IV**

Variación intra e interensayo de Leptina

Ejemplo N°	Promedio ng/ml	Dentro %CV	Entre %CV
1	4.9	8.3	6.4
2	7.2	4.6	5.0
3	10.4	3.9	4.7
4	15.7	4.7	3.0
5	25.6	3.4	3.6

### 2.2.5 Medición de Insulina

- Principios del Procedimiento

El ensayo de insulina Coat-A-Count<sup>26</sup> es un radioinmunoensayo <sup>125</sup>I diseñado para la medición cuantitativa de la insulina en el suero. La insulina humana es una hormona polipeptídica que se origina en las células β del páncreas, sirviendo como principal regulador del almacenamiento y

producción de carbohidratos. Normalmente, su secreción se estimula por el aumento de la cantidad de glucosa circulante.

- Principio del análisis

El procedimiento Insulina Coat-A-Count es un radioinmunoensayo de fase sólida, donde la insulina marcada con  $^{125}\text{I}$  compete durante un tiempo fijo con la insulina de la muestra del paciente por los sitios de unión al anticuerpo específico para la insulina. Debido a que el anticuerpo está inmovilizado en la pared de un tubo de polipropileno, la simple decantación de sobrenadante es suficiente para terminar la competencia y aislar la fracción de anticuerpo unido de la insulina marcada con el isótopo. La lectura del tubo en un contador gamma proporciona entonces un número que se convierte por medio de una curva de calibración, en una medida de la insulina presente en la muestra del paciente.

- Materiales suministrados

Tubos recubiertos con Anticuerpos anti-insulina (TIN1).

$^{125}\text{I}$  Insulina (TIN2).

Calibradores de insulina (INC3-9).

- Materiales requeridos pero no suministrados

Contador gama – compatible con tubos estándar de 12 x 75 mm.

Vórtex (Fig. 11).

Para la preparación del reactivo:

Agua destilada.

Cilindro graduado de 100 ml.

Pipetas volumétricas de 3 ml y 6 ml.

Para el radioinmunoensayo:

Tubos de ensayo de polipropileno de 12 x 75 mm para usar como tubos de contaje total y NSB.

Micropipetas con puntas desechables de 200  $\mu$ l y 1.000  $\mu$ l.

Gradilla de decantación

Control de inmunoensayo con tres niveles en matriz de suero humano conteniendo insulina como uno de los más de 25 constituyentes sujetos a ensayo.



**Figura 11.** Mesa de trabajo con un vortex.

- Recogida de la muestra

No se necesitan preparativos especiales. Extraer sangre mediante venopunción en tubos sin anticoagulante, anotando la hora de extracción y separar el suero de las células.

Se recomienda el uso de una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas. Las muestras hemolizadas, ictéricas o ampliamente contaminadas pueden dar resultados erróneos.

El volumen requerido es de 200 µl de suero por tubo. Es importante evitar la hemólisis al recoger las muestras para realizar determinaciones de insulina, ya que interfiere generando resultados falsamente bajos.

El almacenamiento es de 2 a 8° C durante 7 días, o congeladas a temperatura inferior a -20° C hasta 3 meses. Antes del ensayo, se permite que las muestras alcancen la temperatura ambiente (15-28° C). Se mezcla agitando suavemente o por inversión. Si es necesario, se realizan alícuotas para evitar sucesivas congelaciones y descongelaciones.

- Procedimiento del radioinmunoanálisis

Todos los componentes deben estar a temperatura ambiente (15-28° C) antes de su uso. Para este ensayo no se recomienda dispensador automático.

1. Tubos de ensayo: se marcan cuatro tubos de ensayo (no recubiertos) de polipropileno de 12 x 75 mm como tubos T (contajes totales), los NSB pueden ser omitidos sin comprometer la precisión y el control de calidad del ensayo.

Tubos recubiertos: se marcan con A catorce tubos recubiertos con anticuerpos anti-insulina (unión máxima) y de B a G, por duplicado. Se marcan tubos recubiertos adicionales, también por duplicado, para controles y muestras de pacientes.

1. Se pipetea 200  $\mu$ l del calibrador cero A en los tubos NSB y A y 200  $\mu$ l de los restantes calibradores, control y muestras de pacientes en los tubos preparados. Se pipetea directamente en el fondo.

2. Se agrega 1.0 ml de  $^{125}$ I-Insulina a cada tubo. Se agita en vórtex. No deberán dejarse muestras en los tubos durante largos periodos de tiempo.

3. Se incuba de 18-24 horas a temperatura ambiente (15-28° C). Como alternativa se puede incubar durante 3 horas a temperatura ambiente (15-28° C), y omitiendo los 5  $\mu$ IU/ml de calibrador.

4. Se decanta completamente. Al retirar toda la humedad posible se intensifica enormemente la precisión. Debe utilizarse una gradilla de decantación, eliminando el contenido de todos los tubos (excepto los tubos T) y dejándolos escurrir durante 2 o 3 minutos. Después se golpean los tubos con energía sobre papel absorbente para sacudir todas las gotas residuales.

5. Se lee durante 1 minuto en el contador gama.

- Sensibilidad analítica

El procedimiento puede detectar desde 1.2  $\mu$ IU/ml usando el procedimiento de la noche, o 4.6  $\mu$ IU/ml utilizando el procedimiento de incubación alternativa de 3 horas.

- Especificidad

El antisuero en Insulina Coat-A-Count es altamente específico para insulina, con una reactividad baja con otros compuestos que pueden estar presentes de forma natural en las muestras de los pacientes.

- Valores Esperados

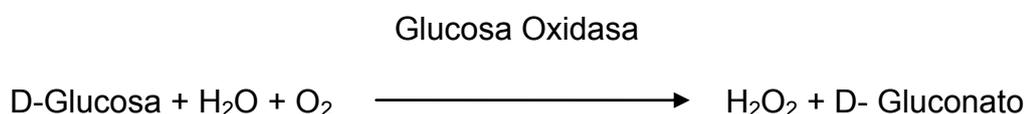
En un estudio de 103 sueros voluntarios adultos con niveles de glucosa menores o iguales a 110 mg/dl, el ensayo de insulina Coat-A-Count proporcionó una mediana de 8.3  $\mu$ IU/ml, con un 95% de resultados comenzando por 22  $\mu$ IU/ml o menos.

#### 2.2.6 Determinación de Glucosa:

- Antecedentes del Método. <sup>46</sup>

Los primeros métodos enzimáticos para la determinación de glucosa utilizaron glucosa oxidasa para catalizar la oxidación de la glucosa a peróxido de hidrógeno y ácido glucorónico. El peróxido de hidrógeno que se forma se mide por la oxidación del cromógeno.

- Principio



Reactivos:

Glucosa Oxidasa >15u/ml

Peroxidasa 1.2 u/ml

4-Aminoantipirina 0.38mM

Amortiguador de fosfato pH = 7.5±0.1

Hidroxibenzoato de sodio 10mM

Estabilizadores no reactivos y relleno

Azida sódica 0.1%.

Preparación de los reactivos:

Se añade el volumen de agua destilada indicado en la etiqueta; se agita para disolver, y se reserva el reactivo reconstituido en el frasco AMBER a 2-8° C.

Almacenamiento de los reactivos:

1. El reactivo seco y estandarizado debe ser refrigerado a 2-8° C.
2. El reactivo reconstituido debe ser almacenado en el contenedor AMBER en un refrigerador (2-8°C).

Colección y almacenamiento de muestras:

1. Se recomienda utilizar suero no hemolizado o plasma heparinizado.
2. El suero debe ser separado del coágulo sin demora ya que el índice de disminución de glucosa es aproximadamente el 7% por hora en sangre total.
3. La glucosa en suero o plasma es estable hasta 24 horas cuando se almacena refrigerado a 2-8° C.

Interferencias:

Las muestras con lipemia o ictericia extrema causan valores falsos de glucosa, por lo que no deben valorarse.

Cálculos:

Abs = Absorción

$$\frac{A (\text{Paciente}) \times \text{concentración de Estándar (mg/dl)}}{A (\text{Estándar})} = \text{glucosa (mg/dl)}$$

Valores esperados:

70-105 mg/dl. Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango de normalidad.

### 2.2.7 Medición de la Talla y del Peso

Para la medición de la talla en niños menores de un metro se toma la longitud en decúbito supino, empleando para ello un infantómetro modelo Seca. La medición la realiza la autora auxiliada por dos personas entrenadas previamente para la antropometría (nutrióloga o enfermera y la madre). Se coloca al niño preferentemente desnudo sobre el eje longitudinal del infantómetro y se sostiene firmemente su cabeza, de modo que el vértex entre en contacto con la plancha cefálica del aparato y el plano de Frankfort (línea imaginaria que une el borde superior del conducto auditivo externo con el borde inferior de la órbita del ojo) esté en posición perpendicular a la mesa. Se sujeta al niño por las rodillas, usando para ello la mano izquierda, evitando que el niño flexione o bascule el tronco; con la mano derecha se

moviliza la plancha podálica hasta estar en contacto con las plantas de los pies del niño, las cuales se colocan en ángulo recto. A continuación se realiza la lectura, aceptando una variación de dos milímetros (Fig. 12).

La medición del peso se realiza en cuneros a través de una báscula pediátrica modelo Torrey que permite una lectura mínima de 10g; debe encontrarse en una superficie plana, horizontal y firme, el procedimiento se realiza de la siguiente forma: con el niño desnudo, se le levanta tomándolo de los tobillos con la mano derecha, uno de cuyos dedos se coloca entre los miembros inferiores del pequeño, mientras que la mano izquierda se sitúa debajo de los hombros y en el dorso del niño, extendiendo los dedos alrededor del cuello y del occipucio. Se deposita al niño en el plato de la báscula, manteniendo la mano izquierda encima de él, pero sin tocar su cuerpo. Con la otra mano se maneja el pesabebé, el coeficiente de variación aceptado es de 100g (Fig. 13).



**Figura 12.** Medición de la talla colocando al niño desnudo sobre el eje longitudinal del infantómetro, sosteniendo firmemente su cabeza y sujetando al niño por las rodillas; se desplaza la plancha podálica hasta quedar en contacto con las plantas de los pies del niño.



**Figura 13.** Obtención del peso mediante báscula modelo Torrey con el niño desnudo.

## 2.2.8 Criterios de Inclusión

1.- Los recién nacidos a término que son ingresados con la madre y que permanecen dentro de la siguiente clasificación antropométrica:

1.1 Recién nacido a término con peso adecuado para su edad gestacional; es decir, peso / edad gestacional en percentil 50 más menos dos desviaciones estándar.

1.2 Recién nacido a término con peso grande para su edad gestacional; es decir, peso/edad gestacional en percentil  $\geq 90$ .

1.3 Recién nacido a término con peso bajo para su edad gestacional; es decir, peso/edad gestacional en percentil  $\leq 10$ .

2.- Alimentación materna exclusiva.

3.- Alimentación con fórmula artificial de inicio exclusivo.

4.- Cumplir con el seguimiento y las tomas de las muestras sanguíneas requeridas para el estudio.

5.- Firma de consentimiento informado.

## 2.2.9 Criterios de Exclusión

1.- Recién nacido pretérmino.

2.- Hijos de madres con diabetes gestacional o diabetes Mellitus.

3.- Recién nacido a término que requiera ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Postnatales (UCIP)

4.- Recién nacido o lactante con enfermedad intercurrente que afecte su estado nutricional.

5.- Recién nacido a término que requiera un tipo de alimentación especial y diferente al seno materno o fórmula artificial convencional de inicio.

6.- Niños sin el seguimiento requerido en el estudio.

7.- Niños mayores de 3 meses o ya ablactados.

8.- No firmar el consentimiento informado.

#### 2.2.10 Lugar de Referencia

El estudio se realizó en el Hospital Universitario Dr. José E. González, de la Universidad Autónoma de Nuevo León: Institución Pública de tercer nivel de atención localizado en la ciudad de Monterrey y con influencia regional. La evaluación de los pacientes se siguió a través de citas en la consulta catorce del Departamento de Pediatría.

#### 2.2.11 Método Estadístico

Los datos fueron tabulados a través del Statistical Product and Service Solutions (SPSS) versión 12.0.

Para las variables nominales se utilizaron estadísticos descriptivos, con frecuencias y porcentajes. En los estadísticos inferenciales se utilizó la correlación de Pearson,<sup>28</sup> Spearman,<sup>28</sup> U de Mann-Whitney<sup>92</sup> y Kruskal-Wallis.<sup>102</sup>

### **2.3. Ética del estudio**

El protocolo se registró y autorizó por el Comité de Ética de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario Dr. José E. González, de la Universidad Autónoma de Nuevo León (registro N° PE05-015). Se incluye Formato de Consentimiento Informado (Anexo 5).

## CAPÍTULO 3

### RESULTADOS

Se llevaron a cabo las determinaciones correspondientes a las medidas antropométricas: peso en kilogramos al nacer y talla en centímetros al nacer; estas mismas determinaciones se realizaron a los 3 meses de edad.

Tabla V

Peso (kg) y talla (cm) de los niños recién nacidos y a los tres meses de edad (media  $\pm$  desviación estándar).

<b>Edad</b>	<b>n</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Talla (cm)</b>
<b>Recién Nacidos</b>	102	3.3 $\pm$ 0.4	49.8 $\pm$ 1.9
<b>Tres meses</b>	102	6.1 $\pm$ 0.7	60.8 $\pm$ 2.6

Fuente: LIGNTMAGD

Se realizaron determinaciones de leptina, insulina y glucosa según cuatro criterios:

1. El primer criterio fue el peso al nacer en relación con la edad gestacional que se dividió en tres grupos:

- 1.1 peso bajo para la edad gestacional (PBEG).

1.2 peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).

1.3 peso grande para la edad gestacional (PGEG).

2. El segundo criterio fue la relación peso/talla (P/T) a los tres meses de vida y se dividió en tres grupos:

2.1 P/T percentil menor de 5

2.2 P/T percentil entre 5 y 95

2.3 P/T percentil mayor a 95

3. El tercer criterio fue el tipo de alimentación y se dividió en dos grupos:

3.1 seno materno

3.2 fórmula artificial

4. El cuarto criterio correspondió a los niveles de las tres sustancias medidas al nacimiento (grupo 4.1) y a los tres meses (grupo 4.2).

Estos grupos a su vez se subdividieron en: masculinos, subgrupo 4.1.1; femeninos, subgrupo 4.1.2; y el grupo 4.2 se subdividió en: masculinos, subgrupo 4.2.1; y femeninos, subgrupo 4.2.2.

Los resultados de la determinación de leptina, insulina y glucosa según el criterio 1, peso al nacer en relación con la edad gestacional, quedan representados en la tabla 6.

Tabla VI

Valores de leptina, insulina y glucosa (media  $\pm$  DE) en los grupos peso bajo para la edad gestacional (PBEG), peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y peso grande para la edad gestacional (PGEG).

Grupo	Leptina		Insulina		Glucosa	
	(ng/ml)	n	(uUI/ml)	n	(mg/dl)	n
<b>PBEG</b>	2.2 $\pm$ 0.8	7	3.0 $\pm$ 0.0	7	58.1 $\pm$ 22.1	7
<b>PAEG</b>	8.6 $\pm$ 7.9	86	5.6 $\pm$ 3.7	78	69.3 $\pm$ 22.4	84
<b>PGEG</b>	15.8 $\pm$ 9.1	7	10.3 $\pm$ 7.4	7	74.5 $\pm$ 15.2	8

Fuente: LIGNTMAGD

Los valores de leptina, insulina y glucosa según el criterio 2, relación peso/talla a los tres meses, se muestran en la tabla 7.

Tabla VII

Valores de leptina, insulina y glucosa (media  $\pm$  DE) a los tres meses de edad en los grupos con relación peso/talla (P/T) en percentil <5, percentil de 5 a 95 y percentil >95.

Peso/Talla	Leptina		Insulina		Glucosa	
	(ng/ml)	n	(uUI/ml)	n	(mg/dl)	n
<b>Percentil &lt; 5</b>	1.9 $\pm$ 0.8	5	6.4 $\pm$ 4.3	4	84.2 $\pm$ 11.6	5
<b>Percentil 5–95</b>	4.0 $\pm$ 2.1	87	6.5 $\pm$ 4.1	78	78.9 $\pm$ 12.6	84
<b>Percentil &gt; 95</b>	5.6 $\pm$ 3.5	9	7.8 $\pm$ 2.4	10	78.1 $\pm$ 11.6	10

Fuente: LIGNTMAGD

Los resultados de la determinación de leptina, insulina y glucosa a los tres meses de edad según el criterio 3, tipo de alimentación –seno materno y fórmula artificial-, quedan representados en la tabla 8.

Tabla VIII

Valores de leptina, insulina y glucosa (media  $\pm$  DE) en los grupos con alimentación al seno materno y con fórmula artificial.

Tipo de Alimentación	Leptina		Insulina		Glucosa	
	(ng/ml)	n	(uUI/ml)	n	(mg/dl)	n
<b>Seno Materno</b>	4.5 $\pm$ 2.5	50	6.0 $\pm$ 3.8	46	80.1 $\pm$ 12.6	49
<b>Fórmula Artificial</b>	3.6 $\pm$ 2.0	51	7.2 $\pm$ 4.0	46	78.1 $\pm$ 12.2	50

Fuente: LIGNTMAGD

Los resultados de la determinación de leptina, insulina y glucosa según el criterio 4, género masculino o femenino, en los recién nacidos y a los tres meses de edad quedan representados en la tabla 9.

Tabla IX

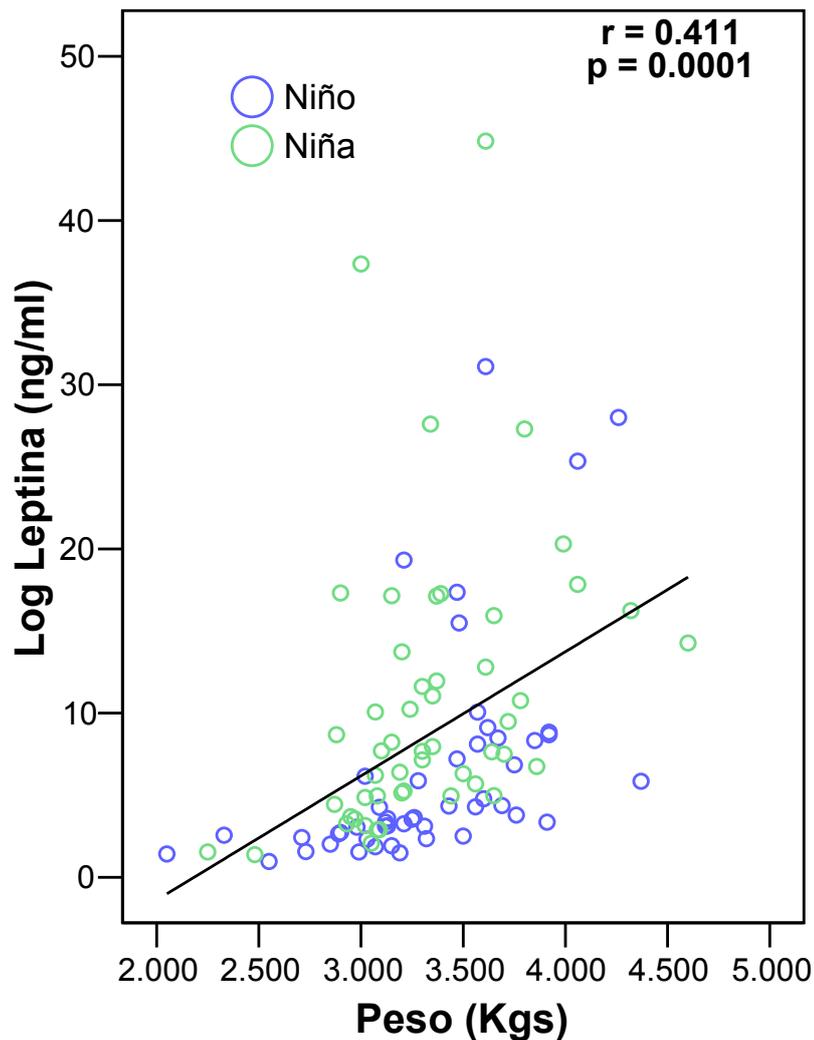
Valores de leptina, insulina y glucosa (media  $\pm$  DE) en los recién nacidos y a los tres meses de edad según el género.

Edad/Género	Leptina		Insulina		Glucosa	
	(ng/ml)	n	(uUI/ml)	n	(mg/dl)	n
<b>Recién Nacidos</b>						
<b>Masculino</b>	6.5 $\pm$ 6.9	49	5.3 $\pm$ 3.2	45	71.4 $\pm$ 24.9	48
<b>Femenino</b>	10.7 $\pm$ 8.7	51	6.3 $\pm$ 4.9	47	66.7 $\pm$ 18.7	51
<b>Tres Meses</b>						
<b>Masculino</b>	3.2 $\pm$ 1.6	49	6.4 $\pm$ 3.4	45	81.3 $\pm$ 10.1	48
<b>Femenino</b>	4.8 $\pm$ 2.6	52	6.8 $\pm$ 4.4	47	77.0 $\pm$ 14.0	51

Fuente: LIGNTMAGD

En los recién nacidos, se ha encontrado una correlación positiva entre el peso (en kg) y los niveles de leptina ( $r=0.411$   $p<0.001$ ) (Fig. 14), así como entre el peso y los niveles de insulina ( $r=0.326$   $p=0.002$ ).

Igualmente, los recién nacidos muestran una correlación positiva entre la longitud, expresada en cm, y los niveles de leptina ( $r=0.209$   $p=0.037$ ).



**Figura 14.** Correlación entre los niveles de leptina (Log. ng/ml) en sangre del cordón umbilical y el peso en kilogramos al nacimiento.

El criterio 1, peso al nacer en relación con la edad gestacional, muestra una correlación positiva con los niveles de leptina al nacer ( $r=0.402$ ,

$p < 0.001$ ), al igual que con los niveles de insulina al nacer ( $r = 0.316$   $p = 0.002$ ). Sin embargo, este criterio no muestra ninguna correlación con los niveles de glucosa al nacer.

El criterio 2, relación peso/talla, muestra una correlación positiva con los niveles de leptina a los 3 meses ( $r = 0.73$   $p = 0.006$ ); pero no presenta ninguna correlación con los niveles de insulina y de glucosa a los 3 meses.

El criterio 3, tipo de alimentación, muestra una correlación negativa con los niveles de leptina a los 3 meses ( $r = -0.22$   $p = 0.027$ ). No mostrando correlación alguna con los niveles de insulina y glucosa a los 3 meses.

Cuando se analiza el criterio 4, es decir, los valores de leptina, insulina y glucosa, tanto en los recién nacidos como a los tres meses de edad, según el género, se observa que los niveles de leptina al nacer muestran correlación con el género ( $r = 0.367$   $p < 0.001$ ). Así mismo, los niveles de leptina se correlacionan positivamente con los niveles de insulina en los recién nacidos ( $r = 0.367$   $p < 0.001$ ). Sin embargo, los niveles de insulina y de glucosa no muestran correlación alguna con el género a esta edad.

De otra parte, al analizar este mismo criterio a los tres meses de edad, es decir, los niveles de leptina, insulina y glucosa según el género, se observa correlación entre el nivel de leptina y el género ( $r = 0.365$   $p < 0.001$ ). Sin embargo, no se evidencia correlación alguna entre los niveles de insulina y de glucosa y el género.

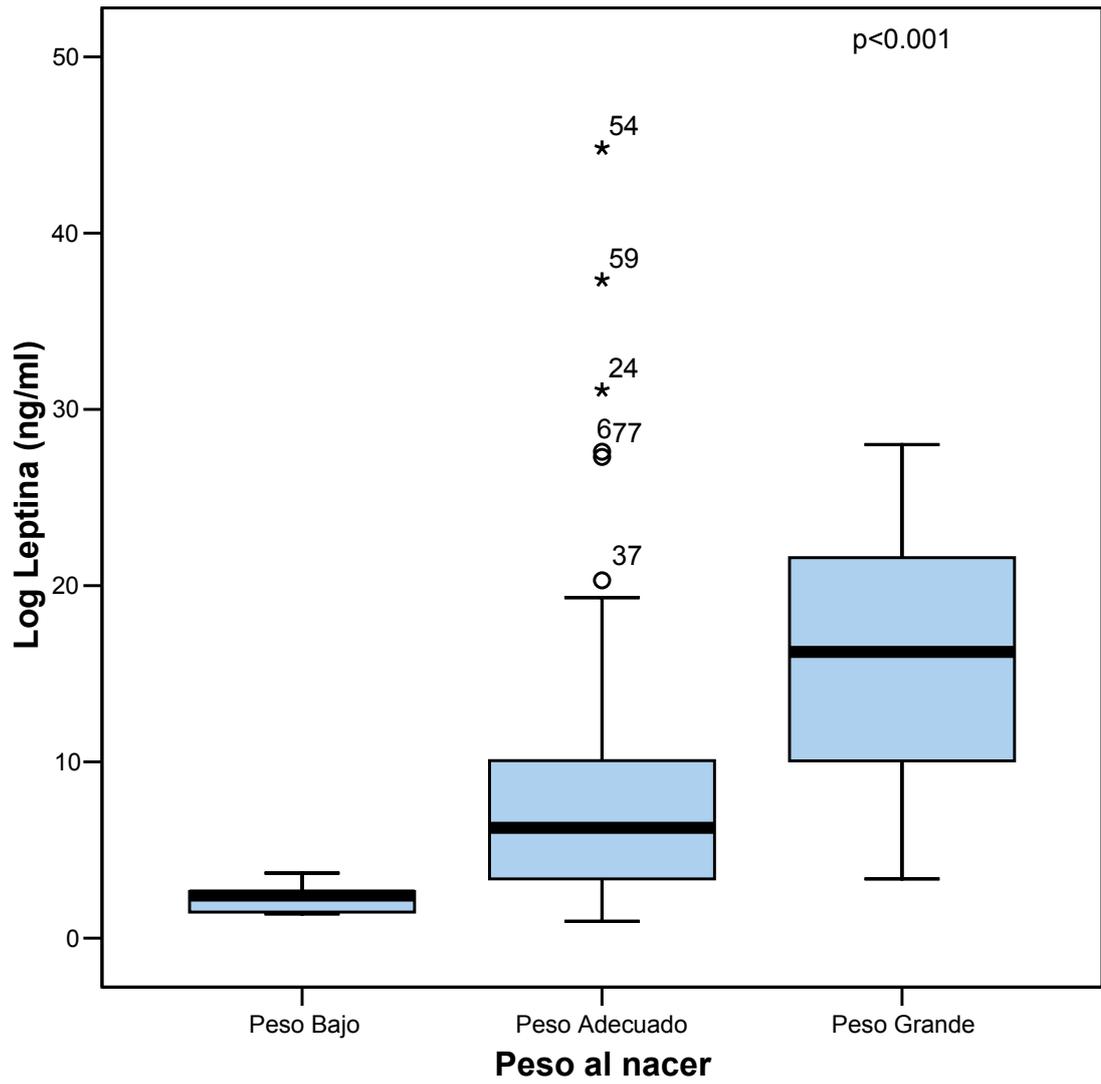
## **Comparaciones**

### ***Criterio 1: Peso al Nacer en Relación con la Edad Gestacional***

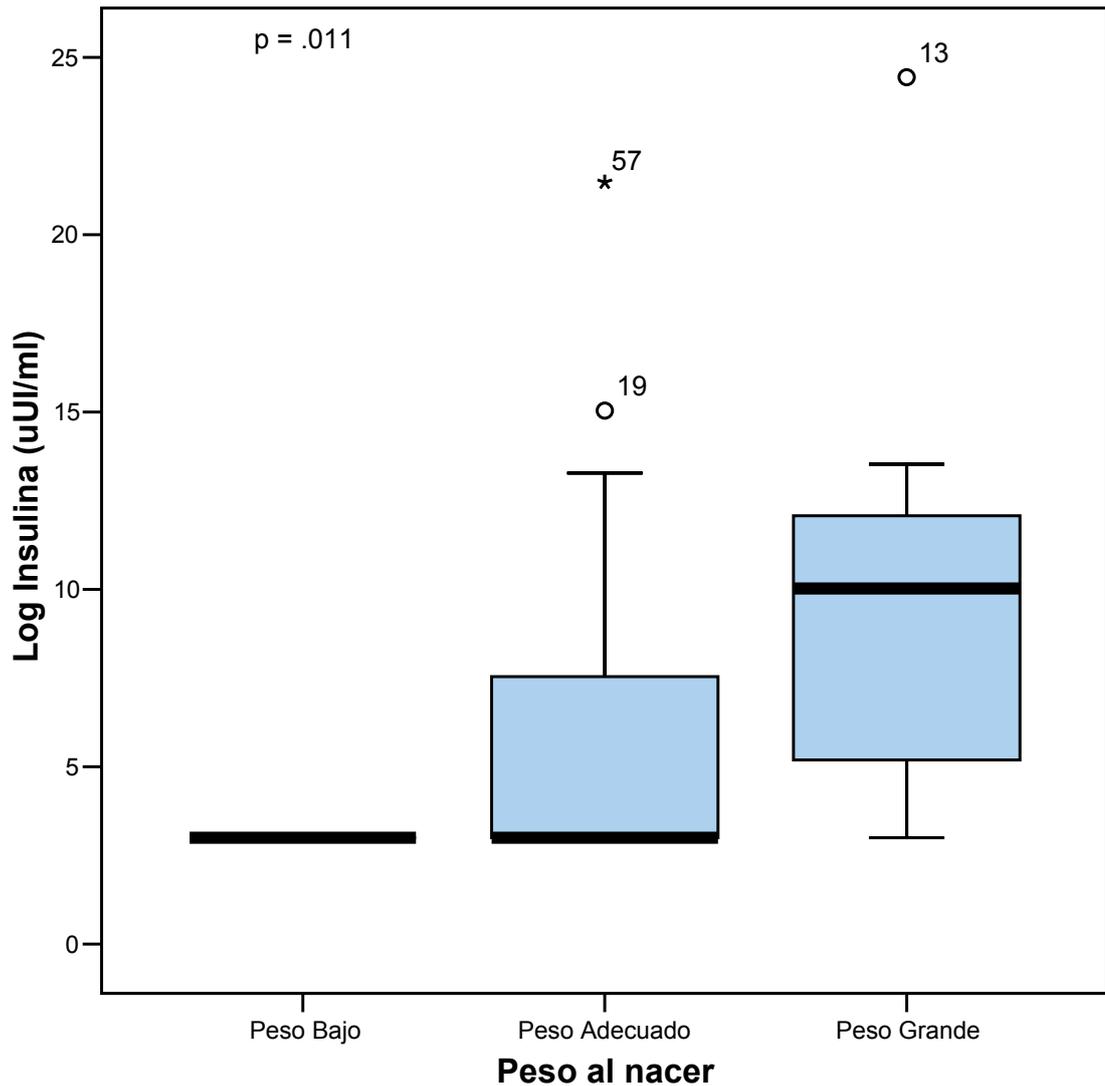
Se llevaron a cabo comparaciones no paramétricas del criterio 1, peso al nacer en relación con la edad gestacional, con respecto a la leptina (Fig. 15). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) de los niveles de leptina entre los grupos peso bajo para la edad gestacional (PBEG) y peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), entre el grupo peso bajo para la edad gestacional (PBEG) y el grupo peso grande para la edad gestacional (PGEG), y entre los grupos peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y peso grande para la edad gestacional (PGEG).

Con respecto a la insulina, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos PBEG y PAEG, entre los grupos PBEG y PGEG, y entre el grupo PAEG y el grupo PGEG (Fig. 16).

En cuanto a la variable glucosa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones no paramétricas de los grupos del criterio 1, peso en relación con la edad gestacional.



**Figura 15.** Mediana y percentiles 25, 50 y 75 del Log. de Leptina según el peso al nacer; n=100; Fuente: LIGNTMAGD.

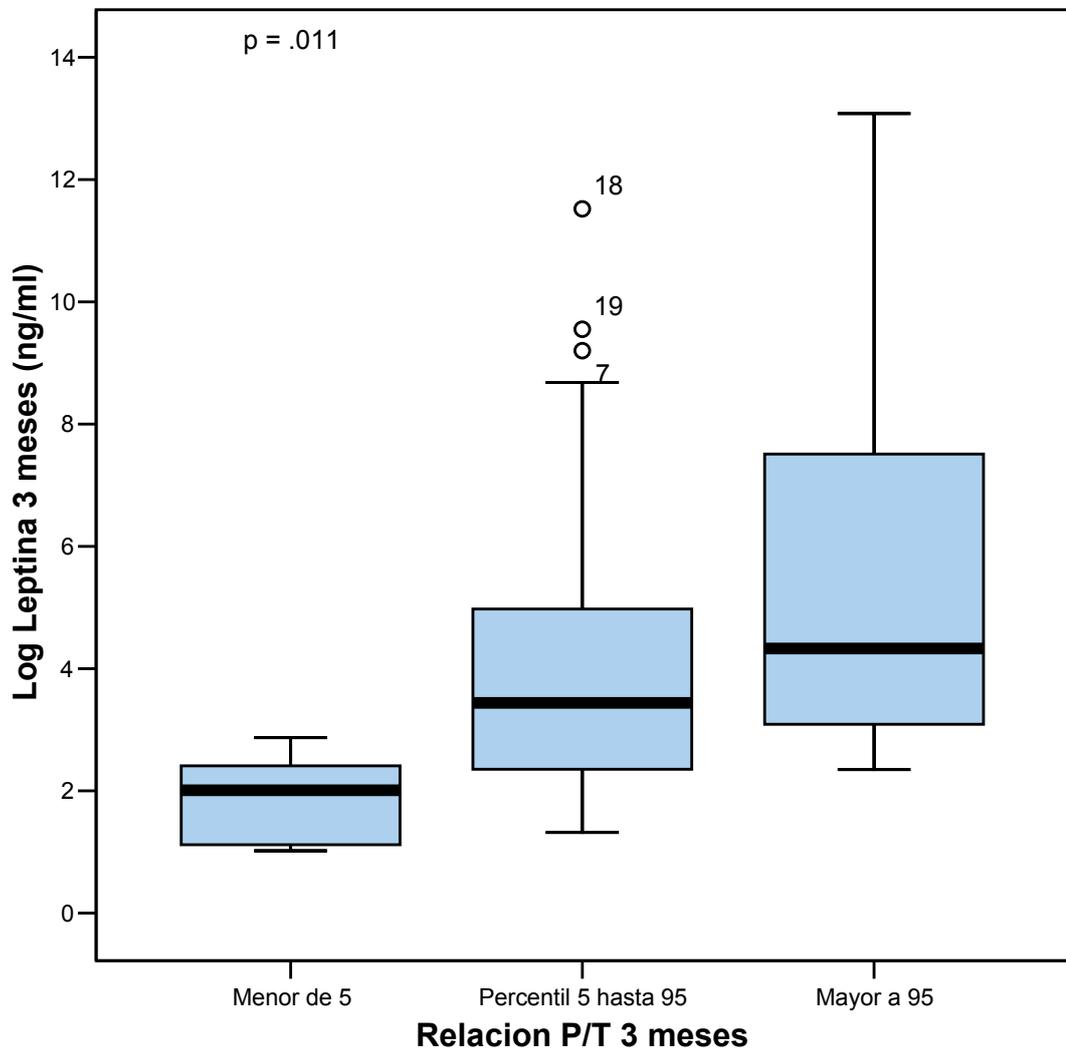


**Figura 16.** Mediana y percentiles 25, 50 y 75 del Log. de Insulina (uUI/ml) según el peso al nacer; n=92; Fuente: LIGNTMAGD.

***Criterio 2: Relación Peso/Talla***

Se han realizado comparaciones no paramétricas entre los grupos del criterio 2, relación peso/talla a los 3 meses de edad, con respecto a la leptina (Fig. 17). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los grupos percentil  $< 5$  y percentil entre 5 y 95; y entre los grupos percentil  $< 5$  y percentil  $> 95$ . Sin embargo, no se han evidenciado

diferencias estadísticamente significativas entre el grupo percentil entre 5 y 95 y el grupo percentil >95.



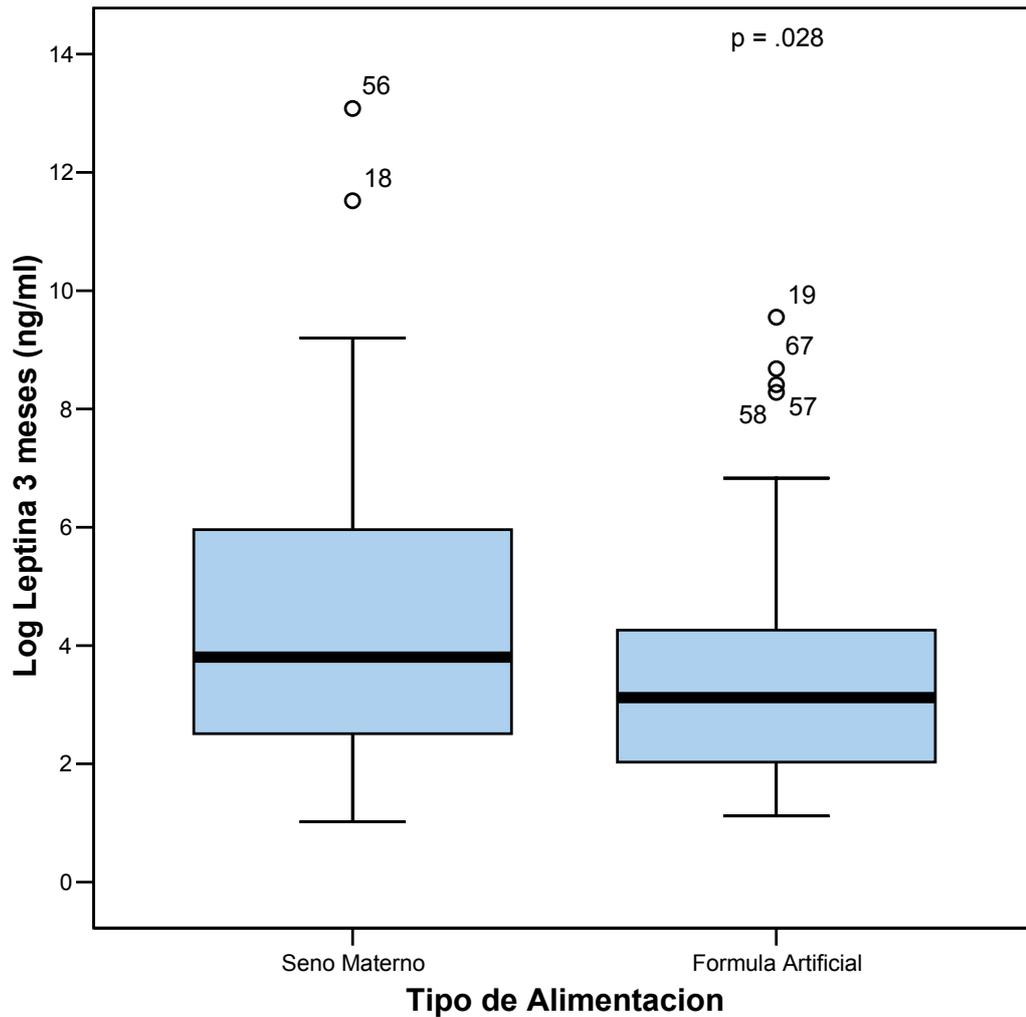
**Figura 17.** Representación gráfica de la mediana y percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) a los 3 meses según la relación peso/talla a los 3 meses de edad; n=101; Fuente: LIGNTMAGD.

En cuanto a la variable insulina, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones no paramétricas de los niveles de insulina entre los diferentes grupos del criterio 2: relación peso/talla en percentil <5, en percentil entre 5 y 95, y en percentil >95.

Así mismo, para la variable glucosa, tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones no paramétricas de los grupos del criterio 2, relación peso/talla.

### ***Criterio 3: Tipo de Alimentación***

Se llevaron a cabo comparaciones no paramétricas del criterio 3 -tipo de alimentación- con respecto a la leptina (Fig. 18). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los niveles de leptina del grupo con alimentación al seno materno y del grupo alimentado con fórmula artificial.



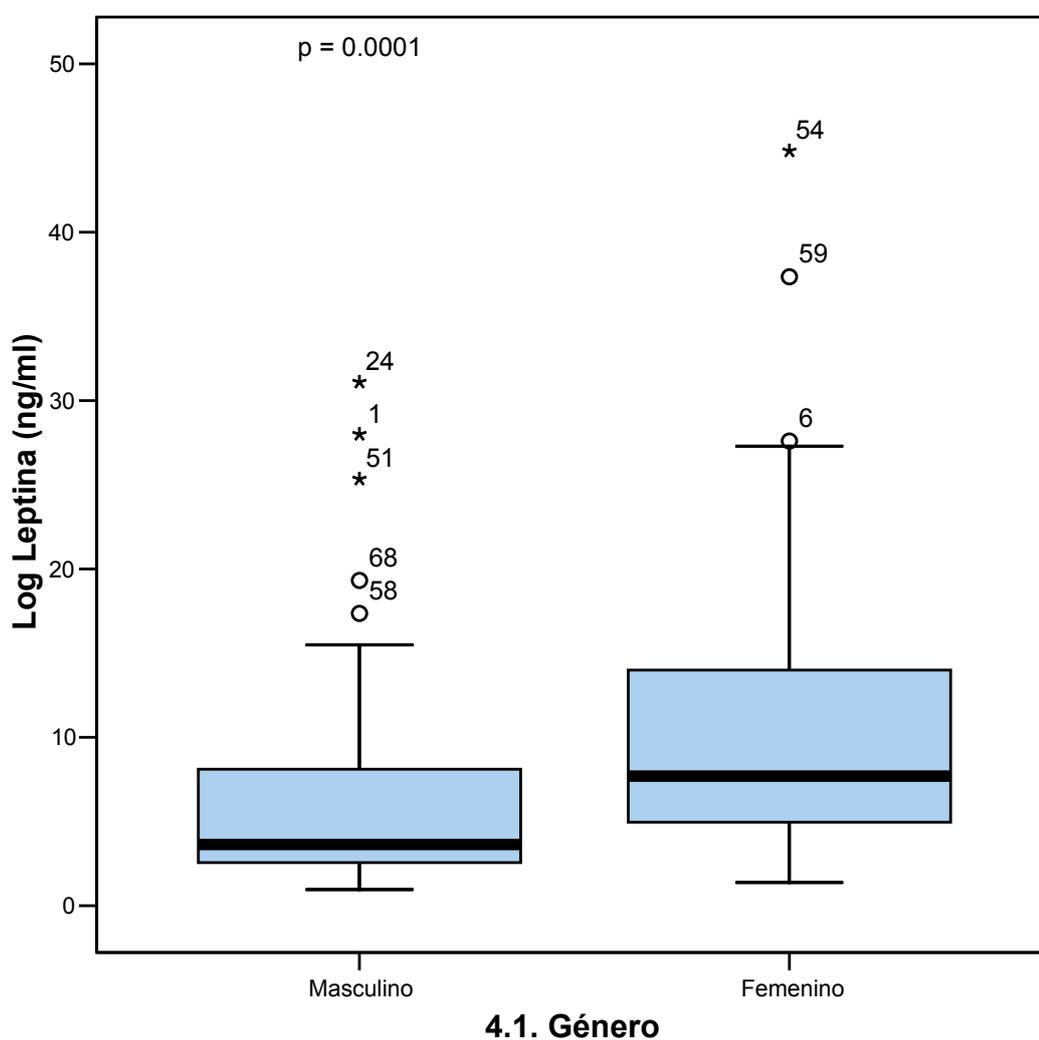
**Figura 18.** Representación gráfica de la mediana y de los percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) a los 3 meses según el tipo de alimentación; n=101; Fuente: LIGNTMAGD.

En el caso de las variables insulina y glucosa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con alimentación al seno materno y el grupo alimentado con fórmula artificial.

#### Criterio 4: Edad y Género

##### Recién Nacidos

Se han realizado comparaciones no paramétricas de los niveles de leptina en los recién nacidos según el género, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los sujetos masculinos y femeninos (Fig. 19).

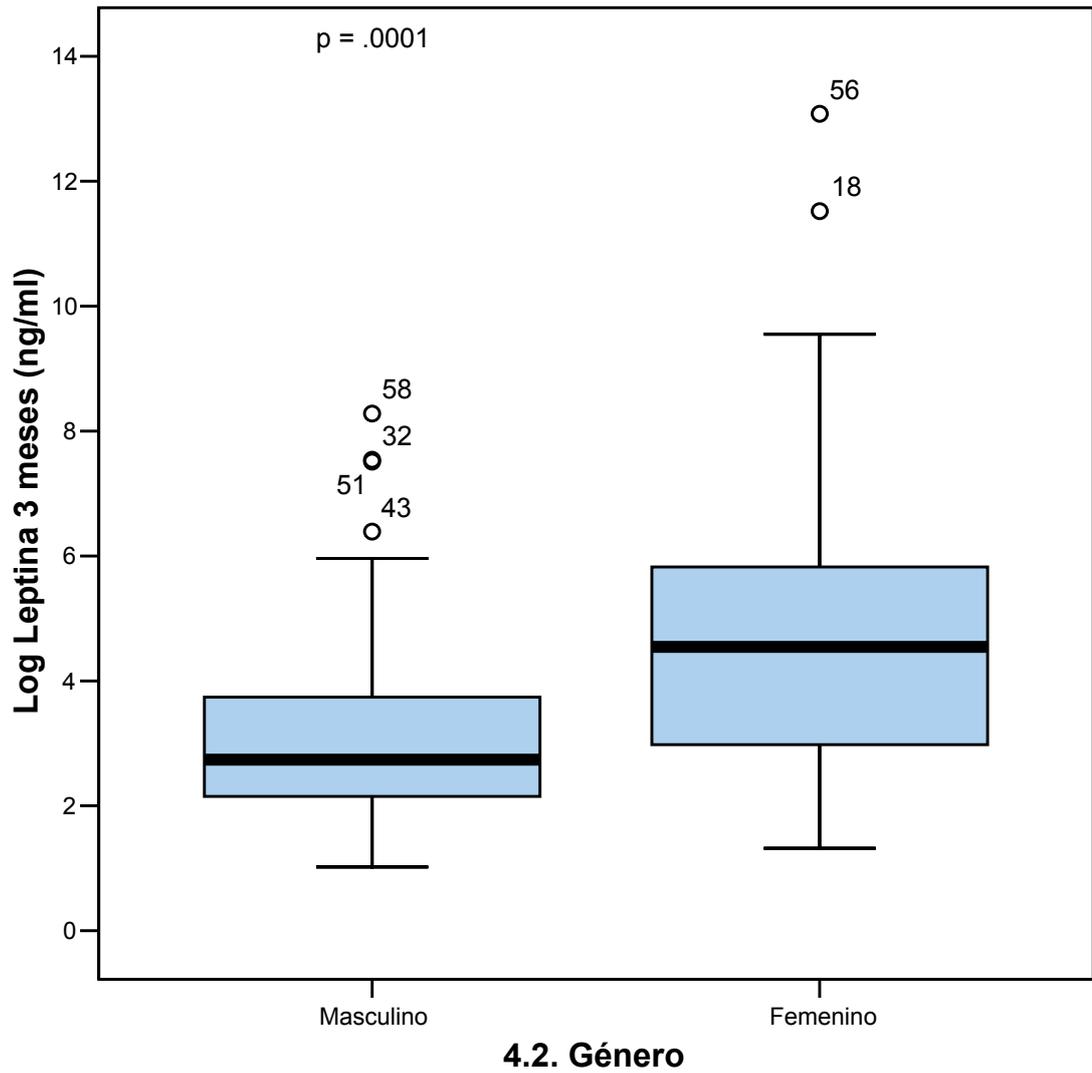


**Figura 19.** Representación gráfica de la mediana y de los percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) en los recién nacidos según el género; n=101; Fuente: LIGNTMAGD.

En cuanto a las variables insulina y glucosa en los recién nacidos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos masculinos y femeninos.

### **Tres Meses de Edad**

Se llevaron a cabo comparaciones no paramétricas de los niveles de leptina a los tres meses de edad según el género, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los sujetos masculinos y femeninos (Fig. 20).



**Figura 20.** Representación gráfica de la mediana y de los percentiles 25, 50 y 75 del Log. de leptina (ng/ml) a los tres meses de edad según el género; n=101; Fuente: LIGNTMAGD.

En cuanto a las variables insulina y glucosa a los tres meses de edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos masculinos y femeninos.

## **CAPÍTULO 4**

### **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

En el feto, puede encontrarse tejido adiposo después de la semana 14 de gestación; y en el recién nacido, la cantidad de tejido adiposo se sitúa entorno al 13% de la masa corporal.

Los adipositos son capaces de secretar un amplio número de péptidos y citoquinas, incluyendo la leptina. Entre otras acciones, se ha propuesto que la leptina desempeña una función relevante tanto en la regulación del peso corporal como en la composición corporal, a través de la modulación del apetito y del gasto energético.

Por consiguiente, el tejido adiposo no es únicamente un reservorio importante de energía sino que, además, es un auténtico órgano endocrino.

Debido a la asociación de la leptina con la regulación del peso corporal y la adiposidad, el objetivo del presente trabajo es determinar si los niveles de leptina, en sangre del cordón umbilical, de recién nacidos a término

mexicanos están relacionadas con su peso y con su género y, posteriormente, valorar la influencia del tipo de alimentación en los primeros tres meses de vida, antes de la introducción de alimentos sólidos (ablactación).

La información obtenida de una población grande de recién nacidos mexicanos a término, con buen estado de salud, muestra que la concentración de leptina en sangre del cordón umbilical es similar a las concentraciones medias descritas por Harigaya et al.<sup>56</sup> (1997), Sivan et al.<sup>124</sup> (1997), Cinaz et al.<sup>21</sup> (1999), Gómez et al.<sup>48</sup> (1999), Maffeis et al.<sup>87</sup> (1999), Yang y Kim<sup>142</sup> (2000), Christou et al.<sup>20</sup> (2001), Ochoa et al.<sup>95</sup> (2001), Savino et al.<sup>117</sup> (2002), Bellone et al.<sup>10</sup> (2004) y Tsai et al.<sup>133</sup> (2004); sin embargo, es diferente a las concentraciones medias publicadas por Matsuda et al.<sup>90</sup> (1997), Ucar et al.<sup>134</sup> (2000), Orbak et al.<sup>101</sup> (2001), Yildiz et al.<sup>143</sup> (2002) y Pighetti et al.<sup>108</sup> (2003).

Con respecto al peso al nacer, los niveles de leptina en la sangre del cordón umbilical son significativamente más bajos en los niños con peso bajo para la edad gestacional, y significativamente más altos en los niños con peso grande para la edad gestacional si se comparan con los de los niños con peso adecuado para la edad gestacional. Así mismo, se encuentra una correlación positiva con el peso en el neonato; es decir, a mayor peso, mayor nivel de leptina. Nuestros resultados son consistentes con estudios previos, como los publicados por Harigaya et al.<sup>56</sup> (1997), Koistinen et al.<sup>75</sup> (1997), Matsuda et al.<sup>90</sup> (1997), Schubring et al.<sup>120</sup> (1997), Sivan et al.<sup>124</sup> (1997), Jaquet et al.<sup>69</sup> (1998), Marchini et al.<sup>89</sup> (1998), Cinaz et al.<sup>21</sup> (1999),

Gómez et al.<sup>48</sup> (1999), Hediger et al.<sup>59</sup> (1999), Maffei et al.<sup>87</sup> (1999), Persson et al.<sup>105</sup> (1999), Tanasescu et al.<sup>129</sup> (2000), Ucar et al.<sup>134</sup> (2000), Yang y Kim<sup>142</sup> (2000), Christou et al.<sup>20</sup> (2001), Janeckova R<sup>68</sup> (2001), Lami et al.<sup>78</sup> (2001), Yildiz et al.<sup>143</sup> (2002), Pighetti et al.<sup>108</sup> (2003) y Tsai et al.<sup>133</sup> (2004). El incremento de las concentraciones de leptina sérica del cordón concuerda con el conocido incremento de la masa grasa durante el último trimestre de gestación; al igual que concuerda con la fuerte asociación entre las concentraciones de leptina y el peso corporal o índice de masa corporal al nacer (Jaquet et al.<sup>69</sup> 1998). Recientemente, se ha demostrado que la masa grasa neonatal es la variable morfométrica que explica la fracción más grande de varianza en la concentración de leptina circulante en el compartimiento fetal (Clapp y Kiess<sup>23</sup> 1998). Del mismo modo, la relación entre la masa grasa neonatal y el peso al nacer sugiere que la relación entre el peso al nacer y la leptina de la sangre del cordón es primariamente debida a la gran contribución que la masa grasa hace a la variabilidad en el peso al nacer (Clapp y Capeless<sup>22</sup> 1990). Todo esto está corroborado por la observación de que los niveles de leptina en la sangre del cordón de los niños pequeños y prematuros para la edad gestacional son mucho más bajos que aquellos de los niños a término con peso apropiado para la edad gestacional y grandes para la edad gestacional [Koistinen et al.<sup>75</sup> (1997), Sivan et al.<sup>124</sup> (1997), Marchini et al.<sup>89</sup> (1998), Yang y Kim<sup>142</sup> (2000)]. De esta forma, el estado del peso al nacer puede ser de utilidad para establecer un pronóstico del perfil de riesgo del niño. Así mismo, nuestras observaciones muestran que las diferencias estadísticamente significativas, al igual que la

correlación positiva en la concentración de leptina, sigue presente hasta los tres meses de vida. Al comparar los niveles de leptina con la relación peso/talla encontramos niveles de leptina más bajos en los lactantes con una relación P/T en percentil <5, y significativamente más alta en lactantes con una relación P/T en percentil >95, comparada con la de los niños con percentil entre 5 y 95.

Al igual que la leptina, las concentraciones de insulina en sangre del cordón umbilical son significativamente más bajas en los niños con peso bajo para la edad gestacional, y significativamente más altas en niños con peso grande para la edad gestacional que las concentraciones de insulina en los niños con peso adecuado para la edad gestacional, aunque muestran un bajo grado de correlación. Nuestros resultados concuerdan con los publicados previamente por Koistinen et al.<sup>75</sup> (1997), Cinaz et al.<sup>21</sup> (1999), Christou et al.<sup>20</sup> (2001) y Ochoa et al.<sup>95</sup> (2001); de igual forma, también hay estudios previos donde no encuentran esta correlación [Ucar et al.<sup>134</sup> (2000), Yang y Kim<sup>142</sup> (2000)]. Las diferencias encontradas en los niveles de insulina en relación con el peso al nacer no se encuentran en el análisis a los 3 meses de edad, al relacionar los niveles de insulina con la proporción peso/talla (percentil <5, percentil = 5-95, percentil >95). De igual forma, tampoco se encuentra relación entre los niveles de insulina y el tipo de alimentación.

De acuerdo con lo descrito por Christou et al.<sup>20</sup> (2001), en el presente trabajo se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de leptina y los de insulina en los recién nacidos; lo cual apoya la sugerencia de que la

naturaleza de la relación entre leptina e insulina no esta del todo dilucidada. Es decir, la insulina es clásicamente reconocida por su papel en el control de la glucosa y la homeostasis de energía; sin embargo, la insulina es además un factor de crecimiento importante, que puede ser crítico para el propio desarrollo del circuito de alimentación hipotalámico. Además, en el adulto, se sabe que la insulina regula la ingesta de comida y el almacén de energía, al menos parcialmente, a través de acciones directas en el hipotálamo (Grove y Smith<sup>49</sup> 2003).

Hay evidencias epidemiológicas importantes que señalan que la alimentación al seno materno tiene un efecto protector contra la obesidad, en forma dosis dependiente. Este efecto está más relacionado con las propiedades de la leche materna o con el proceso de amamantamiento que con otros factores asociados, como el estilo de vida [Agostoni et al.<sup>1</sup> (1999), Vonkries et al.<sup>138</sup> (1999), Dietz W<sup>37</sup> (2001), Gillman et al.<sup>45</sup> (2001)]. Aunque Hediger et al.<sup>58</sup> (2001) proponen que si la alimentación al seno materno protege contra el sobrepeso en la niñez temprana, la explicación subyace menos en las propiedades preventivas de la obesidad inherentes a la leche materna que al hecho de que la leche materna potencialmente desplaza a las fórmulas de alimentación, las cuales tienen mayor densidad energética. Además, el contenido más alto de proteína/nitrógeno de las fórmulas artificiales comparado con el de la leche materna puede causar una respuesta metabólica. Esta respuesta metabólica consiste en un incremento de la secreción de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 en los niños alimentados con fórmula artificial, lo que conduce a ganancia de

peso; también puede haber diferencias en la regulación de la ingesta en los niños alimentados con fórmula comparada con la de los niños alimentados al seno materno.

Al analizar los niveles de leptina en relación con el tipo de alimentación de los niños de 3 meses de edad se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo mayores los niveles de leptina en el grupo alimentado con leche materna que en el grupo alimentado con fórmula artificial; sin embargo, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de leptina y las medidas antropométricas, tales como el peso en kilogramos, la talla en centímetros, la relación peso/talla y el IMC, en ambos grupos de alimentación. De forma que los niveles más altos de leptina observados en los niños alimentados al seno materno, y la ausencia de diferencias en los parámetros antropométricos llevan a suponer que los niveles de leptina pueden proceder no sólo del tejido adiposo del niño, sino de otra fuente como la leche materna. De este modo, nuestros resultados concuerdan con los publicados por Heinig et al.<sup>61</sup> (1993) y Savino et al.<sup>117</sup> (2002); y a su vez, esto puede ser explicado por lo descrito en una serie de estudios previos donde se compara la composición de las fórmulas artificiales con la leche materna, y en donde las primeras no contienen leptina.

La leptina se encuentra presente en la leche humana, es secretada por las células del epitelio mamario, y pasa del tracto gastrointestinal a la sangre como lo demuestran los estudios de Casabiell et al.<sup>15</sup> (1997), Smith-Kirwin et al.<sup>125</sup> (1998), Ucar et al.<sup>134</sup> (2000), Hamosh M<sup>53</sup> (2001), Resto et al.<sup>113</sup> (2001).

Todo ello sugiere un importante papel de la leptina en la regulación neonatal de la ingesta de alimento y en el crecimiento, al igual que su contribución en las diferencias de la composición corporal entre los niños alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula artificial. Aunque en mi estudio no he encontrado diferencias en las medidas antropométricas a los tres meses de edad en ambos grupos de alimentación, estas medidas no reflejan la composición corporal de los niños, la cual si ha sido medida en otros estudios que indican que los niños alimentados al seno materno son más magros que los alimentados con fórmula durante los primeros 1-2 años de vida [Dewey et al.<sup>35</sup> (1993), Heinig et al.<sup>61</sup> (1993), Lönnerdal y Havel<sup>85</sup> (2000)].

En contraposición con los hallazgos de este estudio, existen una serie de trabajos en donde no encuentran diferencias significativas en los niveles de leptina entre los niños alimentados al seno materno y los alimentados con fórmula artificial, pareciendo poco probable que la leptina de la leche materna sea absorbida en cantidades relevantes fisiológicamente; aunque este hecho, repetido sucesivamente, podría contribuir a las diferencias en el crecimiento y en la composición corporal en la infancia posterior [Lönnerdal y Havel<sup>85</sup> (2000), Uysal et al.<sup>135</sup> (2002)].

De otra parte, las concentraciones de leptina en el suero del cordón umbilical son mayores en el género femenino que en el género masculino; este dimorfismo sexual ocurre a pesar de no existir ninguna diferencia por el género en el peso de los recién nacidos. Estas diferencias en la concentración de leptina siguen presentes hasta los 3 meses de vida de los

lactantes, momento en el que se toma la segunda muestra de leptina por punción venosa directa. Estas diferencias en la concentración de leptina basadas en el género han sido descritas en algunos estudios recientes como los de Matsuda et al.<sup>90</sup> (1997), Helland et al.<sup>62</sup> (1998), Jaquet et al.<sup>69</sup> (1998), Gomez et al.<sup>48</sup> (1999), Maffei et al.<sup>87</sup> (1999), Persson et al.<sup>105</sup> (1999), Lönnerdal y Havel<sup>85</sup> (2000), Stettler et al.<sup>128</sup> (2000), Ucar et al.<sup>134</sup> (2000), Yang y Kim<sup>142</sup> (2000), Janeckova R<sup>68</sup> (2001), Vatten et al.<sup>136</sup> (2002), Tsai et al.<sup>133</sup> (2004) y Bellone et al.<sup>10</sup> (2004). El efecto del género en la concentración de leptina ha recibido considerable atención, el significado y el mecanismo de estas diferencias de género no están completamente entendidas; Casabiell et al.<sup>14</sup> (1998) sugieren una codificación diferente del patrón secretor de los adipocitos derivados de la mujer y del varón o, alternativamente, por diferencias en el entorno hormonal del feto que determinan el "sexo del adipocito" diferente en términos de la regulación de leptina. Otra explicación de las diferencias en la concentración de leptina según el género pueden ser las diferencias en la composición corporal, donde ya se sabe que a un índice de masa corporal dado, las mujeres tienen un porcentaje de grasa corporal mayor que los varones [Matsuda et al.<sup>90</sup> (1997), Janeckova R<sup>68</sup> (2001), Vatten et al.<sup>136</sup> (2002)]. Aunque Matsuda et al.<sup>90</sup> (1997), en su trabajo, refieren que es poco probable que estas diferencias de género en los fetos se deban al contenido y a la distribución de la grasa corporal o al estatus hormonal reproductivo (E2 y testosterona). Sin embargo, en contraposición con estos hallazgos, hay una serie de estudios en donde no se observan estas diferencias según el género

[Harigaya et al.<sup>56</sup> (1997), Koistinen et al.<sup>75</sup> (1997), Laml et al.<sup>77</sup> (2000), Savino et al.<sup>117</sup> (2002), Yildiz et al.<sup>143</sup> (2002).

Estos resultados, junto con los de estudios previos, sugieren que la infancia temprana puede ser un período crítico para los efectos a largo plazo de la alimentación y para la programación metabólica; este fenómeno es bien conocido en animales y está recibiendo cada vez más atención en los seres humanos.

## **CAPÍTULO 5**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 Conclusiones**

PRIMERA. Los niveles de leptina tienen una correlación positiva baja con el peso, talla, peso para edad gestacional y relación peso /talla a los 3 meses de vida, lo que sugiere que la leptina puede participar en la regulación de la homeostasis nutricional estando presente durante la vida fetal y neonatal.

Además de mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de clasificación del peso al nacer y a los 3 meses indicando que los niveles de leptina son directamente proporcionales a la masa de tejido adiposo.

SEGUNDA. Existe una diferencia en las concentraciones de leptina en los niños alimentados al seno materno en relación con los alimentados con fórmula artificial y ante la ausencia de diferencias en los parámetros antropométricos de ambos grupos soporta la hipótesis de que los niveles de leptina en los alimentados al seno materno no son únicamente de su tejido adiposo, sino de diferente fuente la cual puede ser la leche materna.

TERCERA. Existe una correlación positiva baja en las concentraciones de insulina y peso al nacimiento; así como entre los niveles de insulina y leptina al nacimiento mostrando el posible efecto estimulador de la insulina sobre la leptina en el papel de la regulación del peso corporal y puede por lo tanto ser asumido como un factor de crecimiento intrauterino.

CUARTA. Que los niveles de leptina muestran un claro dimorfismo sexual siendo mayor su concentración en los infantes femeninos, que en los masculinos desde el nacimiento hasta los 3 meses de vida.

## **5.2 Recomendaciones**

PRIMERA. En políticas de salud materno-fetal es necesario que el seguimiento de un control prenatal sea adecuado en las mujeres desde el inicio hasta el final de la gestación, con la implementación estrecha de un asesoramiento nutricional. Se ha demostrado que la gestación y la lactancia es un período crítico para el estado nutricional y hormonal de la progeñe, vínculo llamado programación, fenómeno epigenético que sienta las bases de la relación que existe entre las experiencias nutricionales al inicio de la vida y ciertas enfermedades.

SEGUNDA. La promoción de la alimentación al seno materno exclusiva durante los seis primeros meses de vida debe ser un componente importante de cualquier intervención nutricional en infantes, dados sus efectos positivos en la supervivencia, el estado de nutrición, el desarrollo cognitivo y la

prevención de infecciones, así como la posible reducción del riesgo de obesidad más tarde en la vida. También la promoción de prácticas adecuadas de alimentación complementaria y la promoción de dietas sanas, que incluyan una alta ingestión de vegetales sin almidones, frutas, legumbres, nueces y productos de granos enteros y menor ingestión de azúcares, refrescos y grasas saturadas cuya ingesta puede lograrse a través de estrategias de comunicación efectivas, incentivos para el comercio de los alimentos saludables y la disminución de sus precios y el control de la publicidad de los alimentos menos sanos en los medios masivos. Rivera JA<sup>117</sup> (2003).

TERCERA. Los niños con sobrepeso y obesidad tienen un alto riesgo de ser obesos en la edad adulta así como mayor riesgo de padecer enfermedades cardiacas y metabólicas como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes mellitus tipo 2, e hiperlipidemias Von Kries R<sup>139</sup> (1999); Freedman DS<sup>44</sup> (1999). Ya que las intervenciones terapéuticas dirigidas a alentar la pérdida de peso en niños obesos son costosas y tienen metas a largo plazo que las hacen poco satisfactorias, la identificación de estrategias para la prevención efectiva de la obesidad infantil es particularmente atractiva, pero este esfuerzo en su prevención es difícil de implementar, ya que los mecanismos biológicos que conllevan a la obesidad no se conocen por completo. Por lo que el realizar estudios de identificación de factores de riesgo desde el periodo neonatal y el seguimiento del comportamiento nutricional y hormonal en los diferentes periodos del crecimiento y desarrollo

de los infantes sentará las bases para intervenciones de salud pública adecuadas.

CUARTA. La educación nutricional es también esencial para mejorar la calidad de la dieta y las prácticas de cuidados, aun si se distribuyen alimentos o suplementos. Una de las debilidades de varios programas que están siendo aplicados actualmente en México es la calidad de su componente de educación nutricional. Se deberían utilizar métodos de punta, tales como mercadotecnia e investigación formativa, para el desarrollo de estrategias de comunicación a fin de mejorar efectivamente las prácticas de alimentación y los cuidados del niño. Mucho se puede hacer para mejorar el impacto potencial de los programas reforzando sus componentes de educación nutricional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, Silano M, Torcoletti M, Giovannini M, Riva E. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Archives of Disease in Childhood* 81:395-399. (1999).
2. Ahima RS, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 11:327-332. (2000).
3. Alexander MA, Sherman JB, Clark L. Obesity in Mexican-American Preschool Children: A Population Group at Risk. *Public Health Nursing* 8:53-58. (1991).
4. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz P, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol* 561: 355-377. (2004).
5. Banks WA, DiPalma CR, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides* 20:1341-1345. (1999).
6. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin Enters the Brain by a Saturable System Independent of Insulin. *Peptides* 17: 305-311. (1996).
7. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent Elevation of Plasma Insulin Levels Is Associated With Increased Cardiovascular Risk in Children and Young Adults. The Bogalusa heart Study. *Circulation* 1996;93:54-59. (1996).
8. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404:644-651. (2000).
9. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci* 11: 107-111. (1988).
10. Bellone S, Rapa A, Petri A, Zavallone A, Strigini L, Chiorboli E, Ciardi L, Aguzzi A, Bona G. Leptin levels as function of age, gender, auxological and hormonal parameters in 202 healthy neonates at birth and during the first month of life. *J Endocrinol Invest.* 27:18-23. (2004).

11. Bispham S, Gardner DS, Gnanalingham MG, Stephenson T, Symonds ME & Budge H. Maternal nutritional programming of fetal adipose tissue development: differential effects on mRNA abundance for uncoupling proteins, peroxisome proliferator activated and prolactin receptors. *Endocrinology*. 146:3943-3949. (2005).
12. Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA, Chan KY, Wong WP. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 185:73-79. (2001).
13. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/ serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 348:159-161. (1996)
14. Casabiell X, Piñeiro V, Peino R, Lage M, Camiña J, Gallego R, García L, Dieguez C, Casanueva F. Gender Differences in Both Spontaneous and Stimulated Leptin Secretion by Human Omental Adipose Tissue in Vitro: Dexamethasone and Estradiol Stimulate Leptin Release in Women But Not in Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83:2149-2155. (1998).
15. Casabiell X, Piñeiro V, Tomé MA, Peinó R, Diéguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers. A potential role in the regulation of neonatal food intake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:4270-4273. (1997).
16. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early Onset of Reproductive Function in Normal Female Mice Treated with Leptin. *Science* 275:88-90. (1997).
17. Chen D, Garg A. Monogenic disorders of obesity and body fat distribution. *Journal of Lipid Research* 40:1735-1746. (1999).
18. Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased Plasma Leptin Are Associated With Fat Accumulation in Japanese Americans. *Diabetes*. 47:230-243. (1998).
19. Cho NH, Silverman BL, Rizzo TA, Metzger BE. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics* 136:587-592. (2000).
20. Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, Hatzidakis V, Papathanassoglou E, Ringer SA, Mantzoros CS. Cord Blood Leptin and Insulin-Like Growth Factor Levels are Independent Predictors of Fetal Growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86:935-938. (2001).

21. Cinaz P, Sen E, Bideci A, Ezgü FS, Atalay Y, Koca E. Plasma leptin levels of large for gestational age and small for gestational age infants. *Acta Paediatr.* 88:753-756. (1999).
22. Clapp JF 3rd., Capeless EL. Neonatal morphometrics after endurance exercise during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 163:1805-1811. (1990).
23. Clapp JF 3<sup>rd</sup>., Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 5:300-303. (1998).
24. Clinical charts with 5th and 95th percentiles: Boys Head circumference-for-age and Weight-for-length:  
[www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/Spanishpdf95/co06l019/pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/Spanishpdf95/co06l019/pdf).
25. Clinical charts with 5th and 95th percentiles: Girls Head circumference-for-age and Weight-for-length:  
[www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/Spanishpdf95/co06l020/pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/Spanishpdf95/co06l020/pdf).
26. Coat-A-Count Insulin  
[http://diagnostics.siemens.com/siemens/en\\_GLOBAL/gg\\_diag\\_FBAs/files/package\\_inserts/ria/diabetes\\_related/tkin\\_4.pdf](http://diagnostics.siemens.com/siemens/en_GLOBAL/gg_diag_FBAs/files/package_inserts/ria/diabetes_related/tkin_4.pdf).
27. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 411:480-484. (2001).
28. Daniel WW. *Bioestadística* Ed. Limusa. México. pp 707-716. (2005).
29. Davidowa H, Li Y, Plagemann A. Altered responses to orexigenic (AGRP, MCH) and anorexigenic ( $\alpha$ -MSH, CART) neuropeptides of paraventricular hypothalamic neurons in early postnatally overfed rats. *European Journal of Neuroscience.* 18:613-621. (2003).
30. Davidowa H, Li Y, Plagemann A. Hypothalamic ventromedial and arcuate neurons of normal and postnatally overnourished rats differ in their responses to melanin-concentrating hormone. *Regulatory Peptides* 108:103-111. (2002).
31. Davidowa H, Plagemann A. Decreased inhibition by leptin of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed young rats. *Neuroreport* 11:2795-2798 (2000).
32. Davidowa H, Plagemann A. Inhibition by insulin of hypothalamic VMN neurons in rats overweight due to postnatal overfeeding. *Neuroreport* 12:3201-3204. (2001).

33. De Moura EG, Passos MGF. Neonatal Programming of Body Weight Regulation and Energetic Metabolism. *Bioscience Reports* 25:251-269. (2005).
34. Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. *Biol Rev* 72:329-348. (1997).
35. Dewey KG, Peerson JM, Brown KH, Krebs NF, Michaelsen KF, Persson LA, Salmenpera L, Whitehead RG, Yeung DL, World Health Organization Working Group on Infant Growth. Growth of Breast-Fed Infants Deviates From Current Reference Data: A Pooled Analysis of US, Canadian, and European Data Sets. *Pediatrics* 96:495-503. (1995).
36. Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal B. Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 y of age: THE DARLING study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 57:140-145. (1993).
37. Dietz W. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA* 285:2506-2507. (2001).
38. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From Lesions to Leptin: Hypothalamic Control of Food Intake and Body Weight. *Neuron* 22:221-232. (1999).
39. Erickson JC, Hollopeter G, Palmiter RD. Attenuation of the Obesity Syndrome of ob/ob Mice by the Loss of Neuropeptide Y. *Science* 274:1704-1707. (1996).
40. Farooqi IS, O'Rahilly S. Recent advances: Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 83:31-34. (2000).
41. Flores Huerta Samuel, Martinez Salgado Homero. *Prácticas de alimentación, estado de nutrición y cuidados a la salud en niños menores de 2 años en México*. ISBN: 968-824-795-2 Impreso en Talleres Impresos 2004;5-50. (2000).
42. Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 133:176-182. (2000).
43. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 103:1175-1182. (1999).
44. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763-770. (1998).

45. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HRH, Field AE, Colditz GA. Risk of Overweight Among Adolescents Who Were Breastfed as Infants. *JAMA* 285: 2461-2467. (2001).
46. Gomez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Riqué S, Ruiz-Cuevas P, Almar J. Leptin Values in Placental Cord Blood of Human Newborns with Normal Intrauterine Growth after 30-42 Weeks of Gestation. *Hormone Research*. 51:10-14. (1999).
47. Glucose Oxidase Reagent Set  
<http://www.pointscientific.com/cgi-bin/frame.pl.cgi?products=../products/>
48. Godfrey KM, Barker DJP. Fetal Nutrition and adult disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 71:1344-1352. (2000).
49. Grove KL, Smith MS. Ontogeny of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Physiology & Behavior*. 79:47-63. (2003).
50. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Smith GD. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Body Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 67:1111-1118. (1998).
51. Guo SS, Huang C, Maynard LM, Demerath E, Towne B, Chumlea WC, Siervogel RM. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: The Fels Longitudinal Study. *International Journal of Obesity* 24:1628-1635. (2000).
52. Hales CN, Ozanne SE. For Debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 46:1013-1019. (2003).
53. Hamosh M. Bioactive Factors in Human Milk. *Pediatric Clinics of North America* 48:69-86. (2001).
54. Harder T, Rake A, Rohde W, Doerner G, Plagemann A. Overweight and increased diabetes susceptibility in neonatally insulin-treated adult rats. *Endocrine Regulations* 33:25-31. (1999).
55. Hardy DS. A Multiethnic Study of the Predictors of Macrosomia. *The Diabetes Educator* 25:925-933. (1999).
56. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between Concentration of Serum Leptin and Fetal Growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:3281-3284. (1997).
57. Hassink SG, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum Leptin in Children With Obesity: Relationship to Gender and Development. *Pediatrics* 98:201-203. (1996).

58. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarski RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and Fatness at Three to Six Years of Age of Children Born Small- or Large-for-gestational Age. *Pediatrics* 104:e33. (1999).
59. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ. Association Between Infant Breastfeeding and Overweight in Young Children. *JAMA* 285: 2453-2460. (2001).
60. Heidel E, Plagemann A, Davidowa H. Increased response to NPY of hypothalamic VMN neurons in postnatally overfed juvenile rats. *Neuroreport* 10:1827-1831. (1999).
61. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: The DARLING Study. *Am J Clin Nutr* 58:152-161.(1993).
62. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Leptin Levels in Pregnant Women and Newborn Infants: Gender Differences and Reduction During the Neonatal Period. *Pediatrics* 101:E12. (1998).
63. Hoet JJ, Hanson MA. Intrauterine nutrition: its importance during critical periods for cardiovascular and endocrine development. *Journal of Physiology* 514:617-627. (1999).
64. Holemans K, Verhaeghe J, Dequeker J, Van Assche FA. Insulin sensitivity in adult female rats subjected to malnutrition during the perinatal period. *J. Soc y Gynecol Investig* 3:71-77. (1996).
65. Holt RIG. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 13:392-397. (2002).
66. Human Leptin RIA Kit (125 tubes Cat.# HL-81HK)  
[www.lincoresearch.com/protocols/hl-81hk.html](http://www.lincoresearch.com/protocols/hl-81hk.html)
67. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F. Targeted disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice. *Cell* 88:131-141. (1997).
68. Janeková R. The Role of Leptin in Human Physiology and Pathophysiology. *Physiol Res* 50:443-459. (2001).
69. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of Leptin in Human Fetuses and Newborns: Effect of Intrauterine Growth Retardation on Serum Leptin Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:1243-1246. (1998).

70. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. High Serum Leptin Concentrations during Catch-Up Growth of Children Born with Intrauterine Growth Retardation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 84:1949-1953. (1999).
71. Jones AP, Olster DH, States B. Maternal insulin manipulations in rats organize body weight and noradrenergic innervation of the hypothalamus in gonadally intact male offspring. *Developmental Brain Research* 97:16-21. (1996).
72. Jones AP, Pothos EN, Rada P, Olster DH, Hoebel BG. Maternal hormonal manipulations in rats cause obesity and increase medial hypothalamic norepinephrine release in male offspring. *Developmental Brain Research*. 88:127-131. (1995).
73. Kamoda T, Sayito H, Nakahara S, Inudoh M, Hirano T, Matsui A. The phosphorylation status of insulin-like growth factor –binding protein-1 in prepubertal obese children. *Eur J Endocrinol* 141:585-589. (1999).
74. Kieffer TJ, Heller RS, Habener JF. Leptin Receptors Expressed on Pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun* 224:522-527. (1996).
75. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, Teramo KA. Leptin Concentration in Cord Blood Correlates with Intrauterine Growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:3328-3330. (1997).
76. Koutcherov Y, Mai JK, Ashwell WS, Paxinos G. Organization of Human Hypothalamus in Fetal Development. *Journal of Comp Neurol* 446:301-324. (2002).
77. Laml T, Hartmann BW, Preyer O, Ruecklinger E, Soeregi G, Wagenbichler P. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol* 14:442-447. (2000).
78. Laml T, Hartmann BW, Ruecklinger E, Preyer O, Soeregi G, Wagenbichler P. Maternal Serum Leptin Concentrations Do Not Correlate With Cord Blood Leptin Concentrations in Normal Pregnancy. *J Soc Gynecol Investig*. 8:43-47. (2001).
79. Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA. Association of disproportionate growth of fetal rats in late gestation with raised systolic blood pressure in later life. *J Reprod Fertil*. 106:307-312. (1996).
80. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 379:632-635. (1996).

81. Lindroos AK, Lissner L, Carlsson B, Carlsson LMS, Torgerson J, Karlsson C, Stenlöf K, Sjöström L. Familial predisposition for obesity may modify the predictive value of serum leptin concentrations for long-term weight change in obese women. *Am J Clin Nutr* 67:1119-1123. (1998).
82. Lissner L, Karlsson C, Lindroos AK, Sjöström L, Carlsson B, Carlsson L, Bengtsson C. Birth weight, adulthood BMI, and subsequent weight gain in relation to leptin levels in Swedish women. *Obes Res* 7:150-154. (1999).
83. Li Y, Plagemann A, Davidowa H. Increased inhibition by agouti-related peptide of ventromedial hypothalamic neurons in rats overweight due to early postnatal overfeeding. *Neuroscience Letters*. 330:33-36. (2002).
84. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews* 5:4-85. (2004).
85. Lönnerdal B, Havel PJ. Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex, and adiposity. *Am J Clin Nutr* 72:484-489. (2000).
86. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Foundation symposium* 156:38-55. (1991).
87. Maffeis C, Moghetti P, Vettor R, Lombardi AM, Vecchini S, Tato L. Leptin concentration in newborns' cord blood: relationship to gender and growth regulating hormones. *Int J of Obes* 23:943-947. (1999).
88. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A Longitudinal Assessment of Hormonal and Physical Alterations during Normal Puberty in Boys. V. Rising Leptin Levels May Signal the Onset of Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1066-1070. (1997).
89. Marchini G, Fried G, Östlund E, Hagenäs L. Plasma Leptin in Infants: Relations to Birth Weight and Weight Loss. *Pediatrics*. 101:429-432. (1998).
90. Matsuda J, Yokota I, Iida M, Murakami T, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 82:1642-1644. (1997).
91. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen BSJ. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutrition Soc*. 63:405-412. (2004).
92. Mendenhall W. Introducción a la probabilidad y la estadística. Ed. Wadsworth Internacional / Iberoamericana. EE.UU. pp 509-518. (1979).
93. Moura AS, de Sá F, Cruz HG, Costa CL. Malnutrition during lactation as a metabolic imprinting factor inducing the feeding pattern of offspring rats

when adults. The role of insulin and leptin. *Braz J Med Biol Res* 35:617-622. (2002).

94. NOM-031-SSA2-1999 [www.salud.gob.mx](http://www.salud.gob.mx)

95. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295:1549-1555. (2006).

96. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and Trends in Overweight Among US Children and Adolescents, 1999-2000. *JAMA* 288:1728-1732. (2002).

97. Ochoa R, Zarate A, Hernández M, Galván R, Basurto L. Serum Leptin and Somatotropin Components Correlate with Neonatal Birth Weight. *Gynecol Obstet Invest* 52:243-247. (2001).

98. O'Dea K. Overview of the thrifty genotype hypothesis. *Asia Pacific J Clin Nutr* 4:339-340. (1995).

99. Okosun IS, Liao Y, Rotimi CN, Dever GEA, Cooper RS. Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years: A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes* 24:479-484. (2000).

100. Olvera-Ezzell N, Power TG, Cousins JH. Maternal socialization of children's eating habits: Strategies used by obese Mexican-American mothers. *Child Dev* 61:395-400. (1990).

101. Orbak Z, Darcan S, Coker M, Goksen D. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 14:1119-1127. (2001).

102. Pardo Merino A, Ruíz Díaz MA. SPSS 11. Ed. McGrawHill, México pp 573-576. (2002).

103. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: A systematic review. *Journal of the International Association for the Study of Obesity* 23 Suppl 8:S1-107. (1999).

104. Patterson ML, Stern S, Crawford PB, McMahon RP, Similo SL, Schreiber GB, Morrison JA, Waclawiw MA. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health study. *J Natl Med Assoc* 89:594-600. (1997).

105. Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Örtqvist E. Leptin Concentrations in Cord Blood in Normal Newborn Infants and Offspring of Diabetic Mothers. *Horm Metab Res.* 31:467-471. (1999).
106. Phillips DIW, Fall CHD, Cooper C, Norman RJ, Robinson JS, Owens PC. Size at birth and plasma leptin concentrations in adult life. *International Journal of Obesity* 23:1025-1029. (1999).
107. Phillips DIW, Young JB. Birth weight, climate at birth and the risk of obesity in adult life. *Internacional Journal of Obesity* 24:281-287. (2000).
108. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, Nappi C. Maternal Serum and Umbilical Cord Blood Leptin Concentrations With Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 102:535-543. (2003).
109. Plagemann A, Harder T, Janert U, Rake A, Rittel F, Rohde W, Dorner G. Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinemic offspring of rats with gestational diabetes. *Dev neurosci* 21:58-67. (1999).
110. Plagemann A, Waas T, Harder T, Rittel F, Ziska T, Rohde W. Hypothalamic neuropeptide Y levels in weaning offspring of low-protein malnourished mother rats. *Neuropeptides* 34:1-6. (2000).
111. Rasmussen F, Johansson M. The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-years-old males in Sweden. *Eur J Epidemiol* 14:373-380. (1998).
112. Ravelli AC, Van Der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 70:811-816. (1999).
113. Resto M, O'Connor D, Leef K, Funanage V, Spear M, Locke R. Leptin Levels in Preterm Human Breast Milk and Infant Formula. *Pediatrics* 108. (2001).
114. Rivera JA, Sepulveda J. Conclusiones de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999: traduciendo resultados en políticas públicas sobre nutrición. *Salud pública Mex* 45:S565-S575. (2003).
115. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging Epidemic of Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care* 22:345-354. (1999).
116. Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: What's the problem? *Obstet Ginecol* 81:775-781. (1993).
117. Savino F, Costamagna M, Prino A, Oggero R, Silvestro L. Leptin levels in breast-fed and formula-fed infants. *Acta Pediatr* 2002;91:897-902.

118. Schmidt I. Metabolic Diseases: the Environment Determines the Odds, Even for Genes. *News Physiol Sci* 17:115-121. (2002).
119. Schmidt I, Schoelch C, Ziska T, Schneider D, Simon E, Plagemann A. Interaction of genetic and environmental programming of the leptin system and of obesity disposition. *Physiol Genomics* 3:113-120. (2000).
120. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch S, Attanasio A, Blum WF. Levels of Leptin in Maternal Serum, Amniotic Fluid, and Arterial and Venous Cord Blood: Relation to Neonatal and Placental Weight. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1480-1483. (1997).
121. Schwartz MW. Brain Pathways Controlling Food Intake and Body Weight. *Exp Biol Med* 226:978-981. (2001).
122. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671. (2000).
123. Singhal A, Farooqui IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 75:993-999. (2002).
124. Sivan E, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes*. 46:917-919. (1997).
125. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Johnston J, de Lancey E, Hassink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 83:1810-1813.(1998).
126. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and Obesity: Rounding Out the Big Picture. *Cell* 87:377-389. (1996).
127. Steinfeld JD, Valentine S, Lerer T, Ingardia CJ, Wax JR, Curry SL. Obesity-related Complications Pregnancy Vary by Race. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine* 9:238-241. (2000).
128. Stettler N, Tershakovec AM, Zemel BS, Leonard MB, Boston RC, Katz SH, Stallings VA. Early risk factors for increased adiposity: a cohort study of African American subjects followed from birth to young adulthood. *Am J Clin Nutr* 72:378-383. (2000).
129. Tanasescu M, Ferris AM, Himmelgreen DA, Rodríguez N, Perez-Escamilla R. Biobehavioral Factors Are Associated with Obesity in Puerto Rican Children. *J Nutr* 130:1734-1742. (2000).
130. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Tepper RI.

Identification and Expression Cloning of a Leptin Receptor, OB-R. *Cell* 83:1263-1271. (1995).

131. Tonkiss J, Trzcinska M, Galler JR, Ruiz-Opazo N, Herrera VLM. Prenatal Malnutrition-Induced Changes in Blood Pressure. Dissociation of Stress and Nonstress Responses Using Radiotelemetry. *Hypertension* 32:108-114. (1998).

132. Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Jeffers BW, Eckel RH. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1935-1939. (1998).

133. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, Ho SC, Chu CH. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clinical Endocrinology* 61:88-93. (2004).

134. Ucar B, Kirel B, Bör Ö, Kilic FS, Dogruel N, Aydogdu SD, Tekin N. Breastmilk leptin concentrations in initial and terminal milk samples: relationships to maternal and infant plasma leptin concentrations, adiposity, serum glucose, insulin, lipid and lipoprotein levels. *J Pediatr Endocrinol metab* 13:149-156. (2000).

135. Uysal FK, Önal EE, Aral YZ, Adam B, Dilmen U, Ardicolu Y. Breast milk leptin: its relationship to maternal and infant adiposity. *Clin Nutr* 21:157-160. (2002).

136. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegard RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin-like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics*. 109:1131-1135. (2002).

137. Vickers MH, Reddy S, Ikenasio BA, Breier BH. Dysregulation of the adipoinular axis – a mechanism for the pathogenesis of hyperleptinemia and adipogenic diabetes induced by fetal programming. *Journal of Endocrinology* 170:323-332. (2001).

138. VonKreis R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert, von Voss H. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 319:147-150. (1999).

139. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 132:768-776. (1998).

140. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 101. (1998).

141. Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Gluckman PD. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotrophic axis and postnatal growth. *J Endocrinol.* 150:231-242. (1996).
142. Yang SW, Kim SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 13:289-296. (2000).
143. Yildiz L, Avci B, Ingec M. Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. *Clin Chem Lab Med.* 40:1114-1117. (2002).
144. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432. (1994).

## **APÉNDICE A**

### **CUESTIONARIO**

**APÉNDICE A**  
**CUESTIONARIO**

*CLAVE PROTOCOLO PE05-015*

LEPTINA, INSULINA Y GLUCOSA EN NIÑOS DE TÉRMINO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, GÉNERO Y DIETA A 3 MESES DE VIDA

A.- SOCIOECONÓMICAS

CÓDIGO

1.- Nombre: \_\_\_\_\_

CLAVE

Registro \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_

Colonia \_\_\_\_\_

2.- Nacido en el Hospital Universitario \_\_\_\_\_

1.-Sí \_\_\_\_\_

2.-No \_\_\_\_\_

3.-Género \_\_\_\_\_

1.- Masculino \_\_\_\_\_

2.-Femenino \_\_\_\_\_

DATOS MATERNOS

4.- Edad \_\_\_\_\_ años cumplidos \_\_\_\_\_

5.- Estado civil \_\_\_\_\_

1.- Sin compañero \_\_\_\_\_

2.- Con Compañero \_\_\_\_\_

6.-Escolaridad \_\_\_\_\_

1.- Analfabeta \_\_\_\_\_

2.-Primaria \_\_\_\_\_

3.-Secundaria y /o Técnica \_\_\_\_\_

4.- Profesional \_\_\_\_\_

7.-Ocupación \_\_\_\_\_

1.-Hogar \_\_\_\_\_

2.-Obrera, empleada \_\_\_\_\_

8.- Control prenatal \_\_\_\_\_

1.- Sí \_\_\_\_\_

2.- No \_\_\_\_\_

VARIABLES INDEPENDIENTES

9.- Peso al nacer \_\_\_\_\_

1.- Peso adecuado \_\_\_\_\_

2.- Peso bajo \_\_\_\_\_

3.-Peso alto \_\_\_\_\_

10.- Tipo de alimentación \_\_\_\_\_

1.- Seno materno \_\_\_\_\_

2.- Fórmula artificial \_\_\_\_\_

11.- Peso en Kilogramos \_\_\_\_\_

12.- Talla en centímetros \_\_\_\_\_

13.- Relación del peso para la talla \_\_\_\_\_

1.- 95° o mayor

2.- 5-95°

3.- 5° o menor

#### VARIABLES DEPENDIENTES

14.-Valor del nivel de leptina mujer \_\_\_\_\_

1.- \_\_\_\_\_ng/ml

2.- No aplica

15.- Valor del nivel de leptina hombre \_\_\_\_\_

1.- \_\_\_\_\_ng/ml

2.- No aplica

16. Valor del nivel de insulina  $\mu\text{IU/mL}$  \_\_\_\_\_

17.- Valor del nivel de glucosa mg/dl \_\_\_\_\_

18.- Observaciones \_\_\_\_\_

1.- Ninguna \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

---

## SEGUNDA APLICACIÓN DEL CUESTIONARIO (tres meses)

### VARIABLES INDEPENDIENTES

19.- Tipo de alimentación \_\_\_\_\_

1.- Seno materno \_\_\_\_\_

2.- Fórmula artificial \_\_\_\_\_

20.- Peso en Kilogramos \_\_\_\_\_

21.- Talla en centímetros \_\_\_\_\_

22.- Relación de Peso para la talla \_\_\_\_\_

1.-  $> 95^\circ$

2.-  $5-95^\circ$

3.-  $< 5^\circ$

VARIABLES DEPENDIENTES

23.- Valor del nivel de leptina mujer  $\mu\text{g/L}$  \_\_\_\_\_

1.- \_\_\_\_\_

2.- No aplica

24.- Valor del nivel de leptina hombre  $\mu\text{g/L}$  \_\_\_\_\_

1.- \_\_\_\_\_

2.- No aplica

25. Valor del nivel de insulina  $\mu\text{IU/mL}$  \_\_\_\_\_

26.- Valor del nivel de glucosa  $\text{mg/dl}$  \_\_\_\_\_

27.- Observaciones \_\_\_\_\_

1.- Ninguna \_\_\_\_\_

2.- \_\_\_\_\_

## **APÉNDICE B**

### **FORMATO DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

## **APÉNDICE B**

### **FORMATO DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO**

El formato de validación del instrumento contiene:

Concepto: correlacionar la leptina en niños a término con sus medidas antropométricas, el tipo de alimentación y las diferencias en función del género.

Se debe señalar el número (1-5) en cada variable con su grado de relación con el concepto:

- 1.- Excelente relación con el objetivo.
- 2.- Buena relación con el objetivo.
- 3.- Regular relación con el objetivo.
- 4.- Escasa relación con el objetivo.
- 5.- Ninguna relación con el objetivo.

Fiabilidad: Se aplicó la prueba alpha de Cronbach para determinar la fiabilidad de la aplicación.

	1	2	3	4	5
1. Nacido en el Hospital Universitario					
2. Edad de la madre					
3. Estado civil					
4. Escolaridad					
5. Ocupación					
6. Estrato socioeconómico					
7. Control prenatal					
8. Género del niño					
9. Edad del niño					
10. Peso al nacer					
11. Tipo de alimentación					
12. Peso en kilogramos					
13. Talla en centímetros					
14. Relación peso/talla					
15. Valor del nivel de leptina (ng/ml)					
16. Valor del nivel de insulina ( $\mu$ UI/ml)					
17. Valor del nivel de glucosa (mg/dl)					

## **APÉNDICE C**

### **TABLA DE RELACIÓN PESO/ESTATURA PARA NIÑOS**

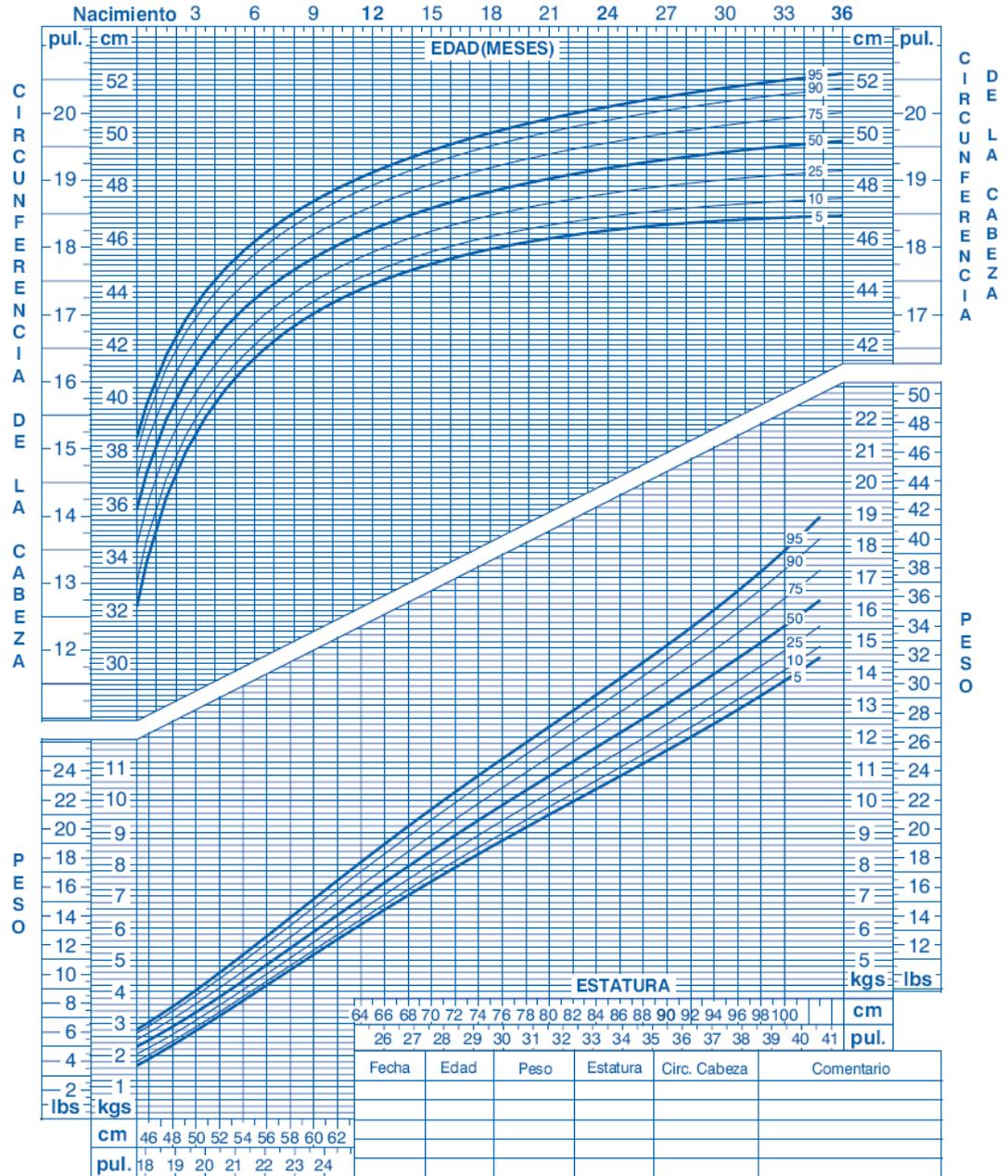
# APÉNDICE C

## TABLA DE RELACIÓN PESO/ESTATURA PARA NIÑOS

Nacimiento a 36 meses: Niños  
 Percentiles de circunferencia de la cabeza  
 por edad y Peso por estatura

Nombre \_\_\_\_\_

# de Archivo \_\_\_\_\_



Publicado el 30 de mayo del 2000 (modificado el 16 de octubre del 2000).  
 FUENTE: Desarrollado por el Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el  
 Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud (2000).  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



## **APÉNDICE D**

### **TABLA DE RELACIÓN PESO/ESTATURA PARA NIÑAS**



## **APÉNDICE E**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

## **APÉNDICE E**

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Hospital Universitario Dr. José E. González**

**Departamento de Pediatría**

**Protocolo de Investigación Clave de Registro: PEO5-015**

**LEPTINA, INSULINA Y GLUCOSA EN NIÑOS A TÉRMINO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, GÉNERO Y DIETA A LOS TRES MESES DE VIDA.**

#### **Introducción**

Antes de aceptar participar en este estudio, es importante que lea y comprenda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Esta forma de consentimiento puede contener palabras que quizá usted no entienda. Pídale al médico del estudio o al personal del estudio que le expliquen las palabras o la información que no sean lo suficientemente claras para usted.

## **Antecedentes**

La obesidad es considerada en la actualidad como un problema de salud mundial, sus raíces se encuentran en la infancia y su incidencia ha ido en aumento. Actualmente los niños con sobrepeso y obesidad en nuestra población están entre un 12 y 30%. Con el descubrimiento reciente de la hormona leptina que influye en la respuesta a la alimentación desde antes del nacimiento, nuestro estudio tiene el propósito de determinar las concentraciones de dicha hormona y correlacionar sus niveles con el estado de nutrición del niño y con el tipo de alimentación que recibe desde el nacimiento hasta los tres meses de vida.

## **Descripción del estudio**

En el momento del nacimiento, del cordón umbilical se tomará una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharita) para la determinación de las hormonas relacionadas con la obesidad, posterior a esto se le realizarán a su bebe los cuidados de recién nacido que estén indicados. Al ser dado de alta se le citara para que acuda a la consulta número 14 de control de niño sano en donde, como cualquier otro bebé, será atendido por el pediatra y por el equipo de salud de enfermería y nutrición mensualmente hasta que alcance los tres meses de edad, visita en la que se

requerirá tomar una muestra de sangre por personal entrenado, esta será extraída de una vena del brazo de su hijo. Los posibles efectos secundarios a la extracción de la sangre son mínimos. Se le tomará una muestra de sangre equivalentes al contenido de una cucharadita (5ml).

La información que se obtenga del comportamiento de estas hormonas en relación con el tipo de alimentación que usted proporcione a su hijo y su estado de nutrición serán de gran relevancia, ya que se requiere este conocimiento acuerdo al daño sufrido.

-----	-----
-----	-----
PACIENTE	TESTIGO
NOMBRE.	NOMBRE.
DIRECCIÓN	DIRECCIÓN
-----	-----
-----	INVESTIGADOR
TESTIGO	
NOMBRE	
DIRECCIÓN	

## RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Consuelo Treviño Garza

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

Tesis: LEPTINA, INSULINA Y GLUCOSA EN NIÑOS A TÉRMINO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS, GÉNERO Y DIETA A 3 MESES DE VIDA.

Campo de Estudio: Pediatría

### Biografía:

Datos Personales: Nacida en San Nicolás de los Garza, N.L. el 19 de julio de 1959, hija de Camilo Treviño Montoya y Ana María Garza Urrutia.

### Educación:

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 1982 con 2° lugar de la generación; con Especialidad en Pediatría por la UANL.

### Experiencia Profesional:

Maestro de Tiempo Completo de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 1987 en el Departamento de Pediatría del Hospital "Dr. José E. González".