

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“VALOR PRONÓSTICO DE LAS ADIPOCINAS EN CORDÓN UMBILICAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”

POR

DR. EDMUNDO MARTÍNEZ GARZA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

NOVIEMBRE 2022

“Valor pronóstico de las adipocinas en cordón umbilical: Una revisión sistemática”

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Director de la tesis



Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza



Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe del Departamento de Pediatría



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

DEDICATORIA

A mis padres y familia por apoyarme siempre en mis metas, por haberme forjado y enseñado los valores que me llevaron a crecer como persona, llevandome a ser el humano que soy. Les dedico todos mis logros en mi vida hasta el momento y los por venir.

A mi prometida por siempre estar conmigo en todo momento, ser mi apoyo y motivación. Te agradezco toda tu paciencia y amor incondicional, siempre te lo correspondere igual y más.

Gracias.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, prometida, amigos, compañeros residentes que se convirtieron en hermanos, y a mis maestros que me encaminaron en la pediatría.

Gracias...

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|-------------------------------|--------|
| Capítulo I | Página |
| 1. RESUMEN | 7 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN | 11 |
| Capítulo III | |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 13 |
| Capítulo IV | |
| 4. JUSTIFICACIÓN | 14 |
| Capítulo V | |
| 5. HIPOTESIS | 15 |
| Capítulo VI | |
| 6. OBJETIVOS | 15 |
| Capítulo VII | |
| 7. MATERIAL Y METODOS | 17 |
| Capítulo VIII | |
| 8. RESULTADOS | 21 |

| | |
|------------------|----|
| Capítulo IX | |
| 9. DISCUSIÓN | 24 |
| Capítulo X | |
| 10. CONCLUSIONES | 28 |
| Capítulo XI | |
| 11. ANEXOS | 30 |
| Capítulo XII | |
| 12. BIBLIOGRAFIA | 41 |

CAPITULO I

RESUMEN

ANTECEDENTES

El tejido adiposo se considera un órgano endocrino responsable de la modulación de la obesidad y de varias enfermedades relacionadas. Produce adipocinas, las cuales son hormonas implicadas en funciones endocrinas como la regulación del apetito, el gasto energético y la sensibilidad a la insulina.

Se sabe que las alteraciones en las adipocinas podrían predisponer a diferentes comorbilidades; por lo tanto, es importante analizar el potencial de los niveles de adipocinas en periodo perinatal en el desarrollo de obesidad infantil a futuro.

OBJETIVO

Evaluar la asociación de los valores anormales de las adipocinas en sangre de cordón umbilical de recién nacidos a término como biomarcadores de obesidad a futuro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis. Se incluyeron estudios observacionales longitudinales en recién nacidos sanos a término (≥ 37 semanas) que informaron la asociación de las adipocinas en la sangre del cordón umbilical con la obesidad en términos de al menos un resultado de interés y al menos 6 meses de seguimiento. Los resultados de interés que se incluyeron: índice masa corporal (IMC) en percentiles para la edad o puntuación z, peso para la edad, peso para la talla, ganancia de peso, perímetro de cintura y adiposidad.

Se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas como Ovid, MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus. La selección de estudios tuvo lugar en dos fases; en cada fase de la revisión se trabajó de manera independiente y por duplicado. La concordancia entre revisores fue ajustada al azar mediante la estadística Kappa y posteriormente se pasó a fase de texto completo al tener Kappa >0.7 en pilotos.

La recopilación de datos se realizó por duplicado y se recopiló información sobre el entorno del estudio, año de publicación, características basales de los pacientes (edad, raza, IMC materno, ganancia de peso, etc), mediciones antropométricas de los recién nacidos, los niveles de adipocinas y resultados de interés.

Los artículos en los que las asociaciones entre las adipocinas y los resultados de interés se expresaron como coeficientes de regresión estandarizados ajustados (β) y su IC del 95 % o SE, o cuando estos pudieron calcularse, se analizaron mediante el enfoque de meta-análisis de correlaciones ocultas. Si no se informaba los SE (B), se calcularon a partir del IC del 95 % de B mediante la siguiente fórmula: $SD = \sqrt{n}$ (SE). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y el estadístico I-cuadrado para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. Un valor de corte de Chi-cuadrado de $P < 0.10$ y un valor de I-cuadrado $> 50\%$ se consideraron indicativos de una considerable heterogeneidad no explicada por el azar.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 estudios publicados entre 1999 y 2021, con 18,490 recién nacidos en total. La edad media de las madres fue de 30.5 años (DE 5.14)

con un aumento de peso gestacional medio de 13.8 kg (DE 4.7). La edad gestacional al nacer de los recién nacidos fue de 39.44 semanas (DE 2.5), el peso al nacer de 3.36 kg (DE 0.73) y el 52% eran mujeres.

En el seguimiento más largo, nuestro meta-análisis sugirió que por cada aumento del 50% en los niveles de adipocinas, habrá un aumento de 0.73 [IC del 95%: - 1.04 a 2.51] y de 0.18 [IC del 95%: -0.54 a 0.89] en el IMC para la leptina y la adiponectina, respectivamente. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa. En cuanto al desarrollo de obesidad, 2 estudios presentaron odds ratios (OR) para la obesidad (Ashley-Martin, Simpson), sin diferencias significativas para la leptina (OR 1.03 [IC 95%: 0.47 a 2.26]; I² = 48%; p=0.16) o la adiponectina (OR 1.16 [IC 95%: 0.24 a 5.59]; I² = 80%; p=0.03).

No se pudo realizar un meta-análisis de las variables de interés de peso para la edad, ganancia de peso, circunferencia de cintura y grasa corporal debido a la heterogeneidad de los resultados expresados en los artículos.

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática encontró un pequeño aumento del IMC directamente proporcional a los niveles de leptina y adiponectina en el cordón umbilical y una relación inversamente proporcional entre la leptina y el aumento de peso temprano. No se derivaron relaciones significativas del meta-análisis, lo que podría explicarse por la heterogeneidad de los datos reportados en los artículos. Lamentablemente, nuestra revisión no pudo mostrar el efecto potencial de las adipocinas del cordón

umbilical en la obesidad infantil y deben desarrollarse más estudios para dilucidar su trayectoria e impacto futuros.

PALABRAS CLAVE: *Adipokines, Adiponectin, Leptinm Umbilical Cord Blood, Obesity.,*

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo se considera un órgano endocrino responsable de la modulación de la obesidad y de varias enfermedades relacionadas (4). Produce adipocinas, las cuales son hormonas implicadas en varias funciones endocrinas como la regulación del apetito, el gasto energético y la sensibilidad a la insulina (5). Se sabe que las alteraciones en las adipocinas podrían predisponer a diferentes comorbilidades; por lo tanto, es importante analizar el potencial de los niveles de adipocinas en periodo perinatal en el desarrollo de obesidad infantil a futuro (4, 29, 30, 43).

La adiponectina (30 kDa) está codificada por el gen Adipo Q, que abarca 17 kb en el locus cromosómico 3q27, que es una región de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico. Se ha comprobado que los niveles séricos de adiponectina disminuyen con la obesidad y se asocian positivamente con la sensibilidad a la insulina (9).

La leptina procede del griego (LEPTOS), cuyo significado es "delgado". Es una proteína de 167 aminoácidos codificada por el gen ob, que se encuentra en 7q31. Los niveles de leptina son directamente proporcionales al tejido adiposo, por lo que están elevados en la obesidad. Esta hormona es responsable de la saciedad; sin embargo, en la obesidad parece estar asociada a la resistencia a la leptina (9).

La omentina (34 kDa) está codificada en el cromosoma 1q22-q23; una región en la que se relaciona con la DM2. Se ha descubierto que esta adipocina es inversamente proporcional al peso para la edad gestacional, peso al nacer, perímetro cefálico y al índice de masa corporal (5).

La visfatina (52 kDa), ha sido identificada como similar al factor potenciador de colonias de células *B*. Esta adipocina puede encontrarse en niveles elevados en pacientes con resistencia a la insulina (10). Al igual que la visfatina, no está relacionada con las diferencias antropométricas al nacer (6).

La resistina, llamada así por sus efectos sobre la resistencia a la insulina, está asociada a efectos inflamatorios y al sobrepeso (11).

Los niveles de adipocinas en la sangre del cordón umbilical han sido ampliamente estudiados, y se ha encontrado una relación entre el tamaño y el peso para la edad gestacional al nacer, lo que demuestra que puede desempeñar un importante papel prenatal (5-8). Se han realizado estudios que exploran la asociación de varias adipocinas en la sangre del cordón umbilical con la obesidad, pero los resultados siguen siendo controversiales. (18,25)

A pesar de tener diversos estudios sobre las adipocinas, no se ha realizado una revisión exhaustiva para identificar su potencial como biomarcadores del futuro desarrollo de la obesidad. Nuestro estudio pretende ofrecer una síntesis de informes

prospectivos para determinar el alcance real de los niveles de adipocinas en el cordón umbilical como biomarcadores de obesidad durante la infancia.

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El sobrepeso y la obesidad se consideran una epidemia mundial en niños de todas las edades. Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la prevalencia de obesidad entre 2017-2018 fue del 19.3%, afectando a unos 14.4 millones de niños y adolescentes de entre 2 y 19 años (1). La obesidad incrementa el riesgo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y malignas, mostrando la importancia de encontrar biomarcadores que predigan esta condición en el futuro y nos permitan implementar estrategias preventivas efectivas (43). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), en México, 18% de la población de 5 a 11 años tiene sobrepeso; 21% de los hombres de 12 a 19 años y 27% de las mujeres de la misma edad tienen sobrepeso; mientras que la prevalencia de obesidad en los niños de 5 a 11 años (20%) es mayor que en el grupo de hombres de 12 a 19 años (15%); en las mujeres de ambos grupos de edad se observa la misma tendencia (2). Hay varios factores que contribuyen al aumento de peso, como el comportamiento, la genética, los fármacos y los agentes ambientales. Además, la obesidad previa al embarazo y el aumento excesivo de peso durante el mismo se han asociado a un mayor riesgo de obesidad durante la infancia y la adolescencia (3).

CAPITULO IV

JUSTIFICACIÓN

Actualmente se sabe que la etapa prenatal es crucial para el desarrollo de enfermedades metabólicas a largo plazo y la nutrición materna juega un papel importante. Las adipocinas son citocinas producidas a partir del tejido adiposo y estas tienen diversas funciones, entre ellas regular el sistema endocrino. Estas adipocinas pueden jugar un papel importante en el crecimiento y desarrollo del producto, afectando así su somatometría al nacer y se cree que pueden estar implicadas en el desarrollo de enfermedades en el futuro. Aunque se han realizado estudios donde se explora la asociación de los niveles de diversas adipocinas en la obesidad y desenlaces a futuro, no existe una síntesis de esos resultados para conocer el alcance real de estos marcadores desde el cordón umbilical.

CAPITULO V

HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

Los niveles alterados de adipocinas en sangre de cordón umbilical en pacientes recién nacidos no están asociados al desarrollo de obesidad a futuro.

HIPOTESIS NULA

Los niveles alterados de adipocinas en sangre de cordón umbilical en pacientes recién nacidos están asociados al desarrollo de obesidad a futuro.

CAPITULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la asociación de los valores anormales de las adipocinas en el cordón umbilical de recién nacidos a término como biomarcadores de obesidad a futuro.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la relación entre los valores anormales de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos a término con el incremento de IMC a futuro.
- Determinar la relación entre los valores anormales de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos a término con el incremento de peso para la edad a futuro.

- Determinar la relación entre los valores anormales de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos a término con el incremento de peso para la talla a futuro.
- Determinar la relación entre los valores anormales de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos a término con la ganancia peso a futuro.
- Determinar la relación entre los valores anormales de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos a término con el incremento de perímetro de cintura a futuro.
- Determinar la relación entre los valores anormales de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos a término con el incremento de adiposidad a futuro.

CAPITULO VII

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO – TIPO DE ESTUDIO

Revisión sistemática con meta-análisis.

POBLACION Y MUESTRA

Esta revisión incluyó estudios observacionales longitudinales en recién nacidos sanos a término (≥ 37 semanas) que informaron la asociación de las adipocinas en la sangre del cordón umbilical con la obesidad en términos de al menos un resultado de interés. Los resultados de interés incluyeron: (1) índice masa corporal (IMC) en percentiles para la edad o puntuación z, (2) peso para la edad, (3) peso para la talla/altura, (4) ganancia de peso, (5) perímetro de cintura y (6) adiposidad. Se excluyeron los estudios experimentales y aquellos con menos de 6 meses de seguimiento. No se aplicaron restricciones de fecha ni de idioma.

CRITERIOS

Criterios de inclusión

- 1) Estudios observacionales longitudinales.

- 2) Estudios que informaron la asociación de las adipocinas (adiponectina, omentina, leptina, resistina, visfatina) en sangre de cordón umbilical en recién nacidos sanos a término (≥ 37 semanas), con el desarrollo de obesidad en términos de al menos un resultado de interés (IMC en percentiles para la

edad o puntuación Z, peso para la edad, peso para la talla, ganancia de peso, perímetro de cintura y adiposidad).

- 3) Seguimiento de al menos 6 meses.

Criterios de exclusión

- 1) Estudios que no incluyan relación de adipocinas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos sanos a término con la relación de desarrollo de obesidad a futuro.
- 2) Seguimiento < 6 meses.
- 3) Estudios experimentales.

Criterios de Eliminación

- 1) Estudios sin datos de interes en fase de full text.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio se adhiere a la declaración de los Elementos de Información Preferidos para los Protocolos de Revisión Sistemática y Meta-Análisis (PRISMA-P). Esta revisión está registrada en PROSPERO (CRD42022299550).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y ADMINISTRACIÓN DE DATOS

Un bibliotecario experimentado, con la aportación de los investigadores principales del estudio, diseñó y dirigió la estrategia de búsqueda, que también fue revisada y aprobada por todos los investigadores. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas desde su inicio hasta el 18 de octubre de 2021: Ovid, MEDLINE, EMBASE, Web of Science y Scopus. Se complementó la estrategia de búsqueda inicial consultando a expertos en la materia, cribando las listas de referencias de los estudios elegibles seleccionados para identificar cualquier estudio potencialmente relevante que pudiera haberse pasado por alto. Todos los resultados de la búsqueda se cargaron en EndNote X8 para evitar la duplicación. Los estudios resultantes se cargaron en Distiller Systematic Review (DSR) para la revisión de los resúmenes y del texto completo.

PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El proceso de selección de los estudios tuvo lugar en dos fases. En cada fase de la revisión, siete revisores independientes trabajaron por duplicado para evaluar la elegibilidad de los estudios. La concordancia entre revisores ajustada al azar se evaluó mediante la estadística Kappa. Antes de cada fase, se realizó una prueba piloto para estandarizar los criterios de los revisores. La prueba piloto se repitió hasta que se alcanzó un índice Kappa de >0.70 . Posteriormente se examinaron los resúmenes y, cuando los revisores estaban de acuerdo, los estudios pasaban al examen del texto completo o se excluían. Los resúmenes con desacuerdos entre los

revisores se consideraron automáticamente para la fase de cribado del texto completo. Los artículos de texto completo en los que los revisores no estaban de acuerdo se discutieron con un tercer revisor hasta que se alcanzó un consenso.

PROCESO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Siete revisores independientes, trabajaron por duplicado, recopilaron los datos de todos los artículos elegibles mediante un formulario de extracción de datos basado en la web. Se recopiló información sobre el entorno del estudio, el año de publicación, las características basales de los pacientes (como la edad, la raza, el IMC materno en el momento de la inscripción y el aumento de peso), las mediciones antropométricas de los recién nacidos, los niveles de adipocinas y los resultados de interés. Los conflictos en esta fase se resolvieron por consenso o mediante el arbitraje de un tercer revisor experimentado.

RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo en los estudios individuales se evaluó mediante la realización de una revisión independiente por duplicado por parte de dos revisores, utilizando la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. Los desacuerdos en la evaluación de la calidad de un estudio se resolvieron por consenso entre dos revisores o por la intervención de un tercer revisor.

SÍNTESIS DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se proporcionó una descripción de los hallazgos de cada estudio incluido en la revisión en una tabla, teniendo en cuenta las características de la población, las

adipocinas medidas y los resultados de interés. Se proporcionaron resúmenes de los efectos de la intervención para cada estudio mediante el cálculo de los cocientes de riesgos (para los resultados dicotómicos) o las diferencias de medias estandarizadas (para los resultados continuos). Los artículos en los que las asociaciones entre las adipocinas y los resultados de interés se expresaron como coeficientes de regresión estandarizados ajustados (β) y su IC del 95 % o SE, o cuando estos pudieron calcularse, se analizaron mediante el enfoque de meta-análisis de correlaciones ocultas (Fernández-Castilla et al., 2019). Si no se informaba de los SE (B), se calcularon a partir del IC del 95 % de B mediante la siguiente fórmula: $SD = \sqrt{n} (SE)$ (Cochrane Handb. Syst. Rev. Interv., 2019). Los análisis estadísticos se realizaron con SAS y R y los resultados se agruparon siguiendo modelos de efectos aleatorios para abordar mejor la heterogeneidad en las características de la población entre los estudios. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y el estadístico I-cuadrado para evaluar la heterogeneidad entre los estudios. Un valor de corte de Chi-cuadrado de $P < 0.10$ y un valor de I-cuadrado $> 50\%$ se consideraron indicativos de una considerable heterogeneidad no explicada por el azar.

CAPITULO VIII

RESULTADOS

Selección y características del estudio

En esta revisión sistemática se incluyeron un total de 20 estudios, con 18,490 recién nacidos, publicados entre 1999 y 2021. La figura 1 muestra el proceso de selección

de los estudios. 19 estudios eran cohortes, uno era un ensayo aleatorizado controlado, y la mediana de seguimiento fue de 2.5 años (rango de 6 meses a 17 años). La edad media de las madres fue de 30.5 años (DE 5.14) con un aumento de peso gestacional medio de 13.8 kg (DE 4.7). La edad gestacional de los recién nacidos fue de 39.44 semanas (DE 2.5), el peso al nacer de 3.36 kg (DE 0.73) y el 52% eran mujeres.

18 estudios midieron la leptina y 11 la adiponectina. El método más utilizado para medir las adipocinas fue el ELISA en 10 estudios, seguido de 7 que utilizaron radioinmunoensayo, 1 Meso Scale Delivery (MSD), 1 AutoDELFIA y 1 no especificó.

En la Tabla 1 se puede encontrar información adicional sobre las características iniciales.

Índice masa corporal

En el seguimiento más largo, nuestro meta-análisis sugirió que por cada aumento del 50% en los niveles de adipocinas, habrá un aumento de 0.73 [IC del 95%: -1.04 a 2.51] y de 0.18 [IC del 95%: -0.54 a 0.89] en el IMC para la leptina y la adiponectina, respectivamente. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa (Figura 2). El análisis de sensibilidad basado en el tiempo de seguimiento (de seis meses a dos años y más de dos años) mostró un efecto marginal relacionado con la adiponectina (Figuras complementarias 1 y 2).

Obesidad

Sólo 2 estudios presentaron odds ratios (OR) para la obesidad (Ashley-Martin, Simpson), sin diferencias significativas para la leptina (OR 1.03 [IC 95%: 0.47 a 2.26]; I² = 48%; p=0.16) o la adiponectina (OR 1.16 [IC 95%: 0.24 a 5.59]; I² = 80%; p=0.03, Figura 3).

Peso para la edad

Cuatro estudios informaron sobre el peso para edad (Ong, Mazaki-Tovi, Mantzoros, Zhe-ging), pero no se pudo realizar un meta-análisis debido a la heterogeneidad de los informes del resultado (Tabla 4).

Ganancia de peso

Cuatro estudios informaron de la correlación entre las adipocinas y la ganancia de peso temprano (Brunner, Ong, Alderete, Chaoimh). Sin embargo, sólo un estudio (Brunner) encontró que la leptina en sangre del cordón umbilical estaba inversamente correlacionada con el aumento de peso temprano a los 4 meses, 1 y 2 años. Esta relación no fue significativa en ninguno de los otros tres estudios que informaron de este resultado (Ong, Alderete, Chaoimh). (Tabla 5)

Circunferencia de cintura

De los tres estudios que informaron sobre este resultado (Boeke, Simpson, Buck), sólo Boeke et al. mostraron que los niveles más altos de leptina en el cordón umbilical se asociaban con un menor perímetro de cintura a los 3 años, pero esta asociación

se perdió a los 7 años de seguimiento. Además, ninguno de los otros dos estudios mostró una asociación significativa. (Tabla 6)

Adiposidad

Siete estudios midieron la masa grasa en una mediana de seguimiento de 3 años. Los informes fueron heterogéneos, lo que limitó el análisis de este resultado (Tabla 7). Boeke et al. encontró que la leptina del cordón umbilical estaba inversamente asociada con la suma de los pliegues cutáneos a los 3 años, pero esta asociación no era consistente a los 7 años. Por el contrario, Simpson et al. encontró que la leptina del cordón estaba positivamente asociada con la puntuación Z de la masa grasa a los 9 años, pero sin correlación a los 17 años, en los que la adiponectina del cordón estaba positivamente asociada con la puntuación Z de la masa grasa. Además, Meyer et al. y Ashley-Martin et al. encontraron una asociación positiva entre la adiponectina del cordón y la masa grasa a los 3 y 5 años, respectivamente.

CAPITULO IX

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática se llevó a cabo para recopilar información de estudios longitudinales de bebés sanos a término que reportaban la asociación de las adipocinas de la sangre del cordón umbilical con la obesidad, encontrando métodos de medición heterogéneos que dificultan la consistencia de los análisis y resultados; además son limitados los estudios en los que los valores de adipocinas del cordón umbilical se asocian con el desarrollo de obesidad en el futuro; en nuestra revisión

sistemática sólo se encontraron estudios relacionados con la leptina y la adiponectina. A pesar de ello, en nuestro meta-análisis se estimó un pequeño aumento del IMC relacionado con los niveles de leptina y adiponectina del cordón umbilical, además de algunos datos que sugieren una relación entre las adipocinas y el aumento de peso, el perímetro de la cintura y la masa grasa.

La leptina fue la primera adipocina descrita, (30) es secretada directamente del tejido adiposo, por lo tanto, sus niveles séricos son proporcionales a la grasa corporal total. Su función principal es regular la saciedad, el apetito y el gasto energético, produciendo un efecto anorexígeno (35). En los adultos obesos, la leptina sérica está aumentada, el efecto anorexígeno no existe debido al desarrollo de resistencia a la leptina. (30,31) En nuestro meta-análisis, la leptina del cordón umbilical no se relacionó significativamente con el riesgo de obesidad infantil (OR 1.03 [IC 95%: 0.47 a 2.26]; I² = 48%; p=0.16), lo cual fue un hallazgo inesperado debido a la conocida relación entre los niveles de leptina y la obesidad en la edad adulta (35). Por otro lado, un artículo (Brunner et al) muestra una relación inversamente proporcional entre la leptina y el aumento de peso temprano, lo que podría explicarse por el hecho de que la disminución de la leptina aumenta el apetito y la ingesta de alimentos; (35) sin embargo, 3 artículos no encuentran dicha asociación al ajustar las variables (Ong, Alderete, Chaoimh) lo que lleva a una conclusión incierta.

En relación con el perímetro de la cintura y la masa grasa, un estudio (Boeke et al) encontró que la leptina se asociaba de forma inversa con la suma de los pliegues cutáneos a los 3 años de edad, pero no a los 7. El resto de los artículos informaron

de resultados discordantes; Simpson et al. encontraron una relación directamente proporcional entre la masa grasa y los niveles de leptina en el cordón umbilical a los 9 años de edad, lo que se acerca más a lo encontrado en los estudios de adultos (4, 43, 25). El tejido adiposo está formado por adipocitos, que se dividen en marrones y blancos y tienen diferentes funciones y localizaciones. Los adipocitos marrones se forman durante la gestación y son abundantes en las primeras etapas de la vida, mientras que los adipocitos blancos se encargan de almacenar el exceso de lípidos en forma de triglicéridos y de liberar leptina. A edades tempranas, los adipocitos blancos casi no existen, esa podría ser la razón de no haber encontrado asociaciones positivas consistentes en esta revisión (44).

La adiponectina fue la segunda adipocina descubierta, (37-41) es producida principalmente por el tejido celular subcutáneo y sus niveles séricos son inversamente proporcionales a la grasa corporal total en adultos (33,34); por lo tanto, sus niveles están reducidos en pacientes con obesidad (36,37,41). Contradictoriamente a lo reportado en adultos, nuestra revisión encontró estudios que reportan una asociación directamente proporcional entre la adiponectina del cordón umbilical y la masa grasa a los 3 y 5 años de edad, pero sólo en hombres. Se menciona que este resultado puede deberse a las diferencias en la distribución de la grasa entre los géneros, ya que los hombres tienen más grasa visceral que subcutánea. (Ashley-Martin et al.)

Buck et al evaluaron las adipocinas en el periodo neonatal como predictores de adiposidad y riesgo cardiometabólico en la adolescencia encontrando que el

aumento de la concentración de leptina y la disminución de la adiponectina se asociaban a un aumento de la adiposidad y del riesgo cardiometabólico (13). Nuestro meta-análisis encontró un aumento no significativo del IMC relacionado con un aumento de los niveles de leptina y adiponectina en el cordón umbilical. Además, nuestra revisión encontró un resultado marginal a favor del desarrollo de la obesidad para la adiponectina en pacientes con un seguimiento superior a 2 años. Este resultado es controvertido porque es opuesto al comunicado en adultos (4, 43), por lo que se necesitan estudios con un seguimiento más largo para aclararlo.

Fortalezas y limitaciones

La búsqueda rigurosa fue realizada por un bibliotecario médico experto, sin restricciones de fecha o idioma aplicadas en diferentes bases de datos, lo que minimizó la pérdida de información; sin embargo, hay datos no disponibles en fuentes no incluidas en esta revisión. Las limitaciones para obtener resultados más fiables fueron la variabilidad de los métodos de medición, la heterogeneidad de las variables de ajuste utilizadas en los análisis individuales y los diferentes tiempos de seguimiento de cada estudio. Estas cuestiones cerraron la posibilidad de realizar más meta-análisis. Además, uno de los sesgos para tener en cuenta es el origen multifactorial de la obesidad, que incluye la genética y los agentes ambientales que son difíciles de medir y podrían influir en el impacto de los eventos perinatales. A pesar de las limitaciones y los riesgos de sesgo, esta revisión tiene importantes fortalezas debido a la síntesis de toda la evidencia disponible siguiendo un protocolo prediseñado, con juicios reproducibles sobre la selección de estudios, criterios de calidad y análisis de datos.

Implicaciones para la investigación

Aunque los resultados de nuestro estudio no son concluyentes, deberían realizarse futuros estudios para determinar el papel de las adipocinas del cordón umbilical en la obesidad infantil. Sería conveniente estandarizar los métodos de medición, las variables de ajuste y el tiempo de seguimiento para obtener resultados más fiables. El crecimiento es un proceso influenciado por factores genéticos y epigenéticos, que determinan el peso, talla y el ritmo de crecimiento. Dado que existen diferentes periodos de crecimiento, consideramos que los futuros estudios deberían muestrear las adipocinas a diferentes edades; además de medir las hormonas que contribuyen al crecimiento como la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, el cortisol y las hormonas sexuales. La inclusión de variables de confusión obligatorias como el peso materno, la ganancia de peso de la madre, las condiciones metabólicas durante el embarazo, el peso y la altura al nacer, la edad gestacional, la ganancia de peso y la lactancia materna podría ayudar a mejorar los análisis posteriores.

CAPITULO X

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática encontró un pequeño aumento del IMC directamente proporcional a los niveles de leptina y adiponectina en el cordón umbilical y una relación inversamente proporcional entre la leptina y el aumento de peso temprano. No se derivaron relaciones significativas del meta-análisis, lo que podría explicarse por la heterogeneidad de los datos reportados en los artículos.

Lamentablemente, nuestra revisión no pudo mostrar el efecto potencial de las adipocinas del cordón umbilical en la obesidad infantil y deben desarrollarse más estudios para dilucidar su trayectoria e impacto futuros.

CAPITULO XI

ANEXOS

Figura 1. PISMA Flow-Chart

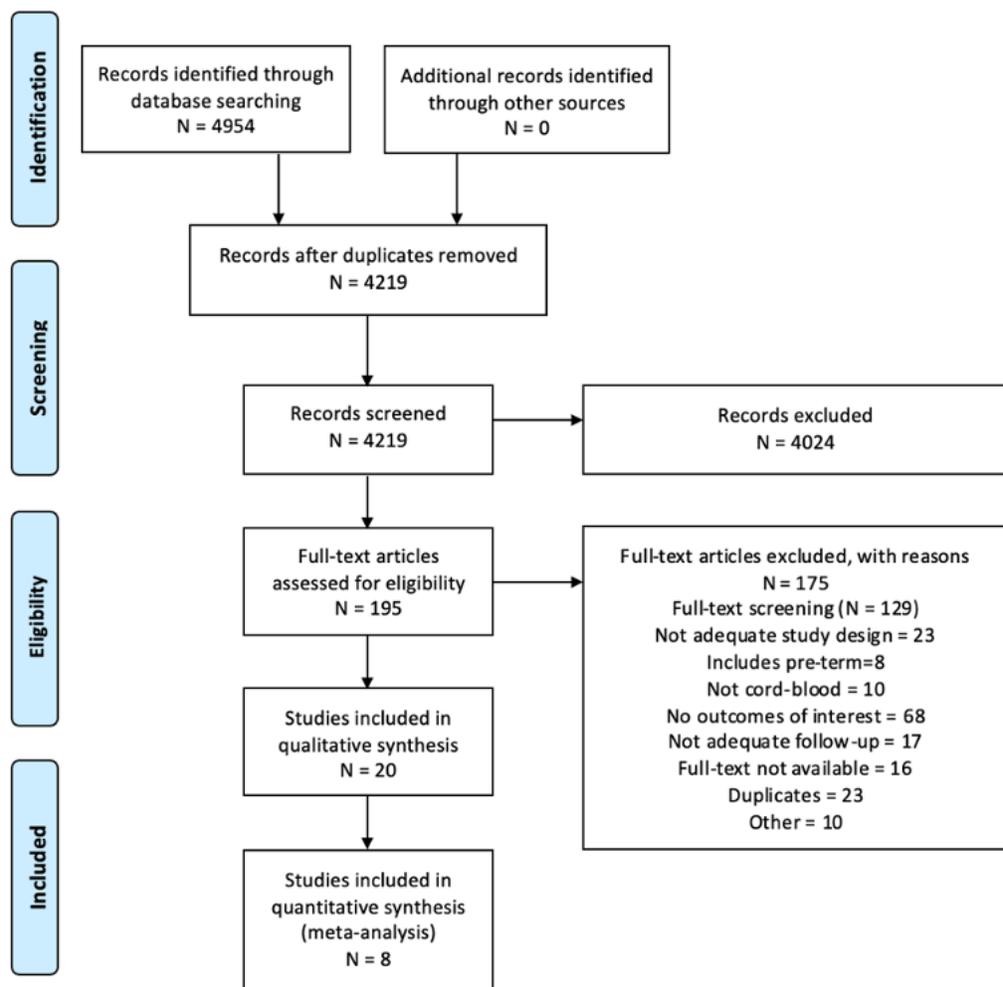


Figura 2. Índice de masa corporal en el seguimiento más largo sobre la leptina y la adiponectina

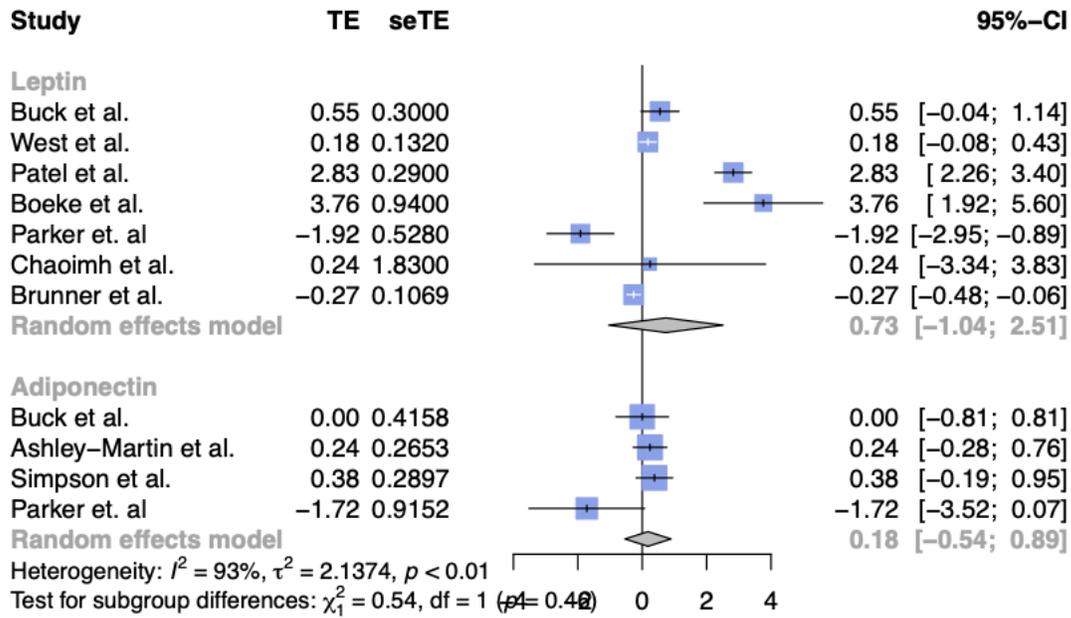
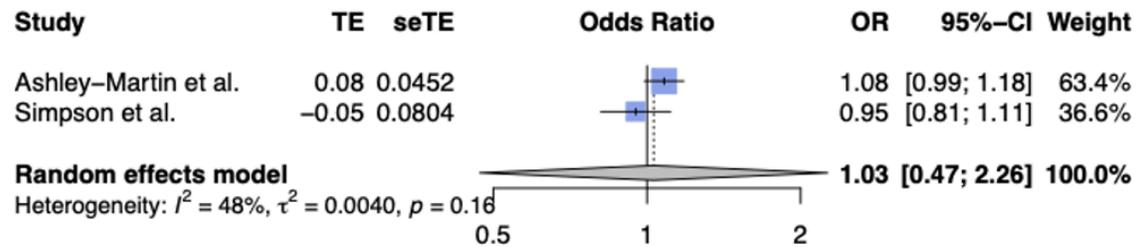
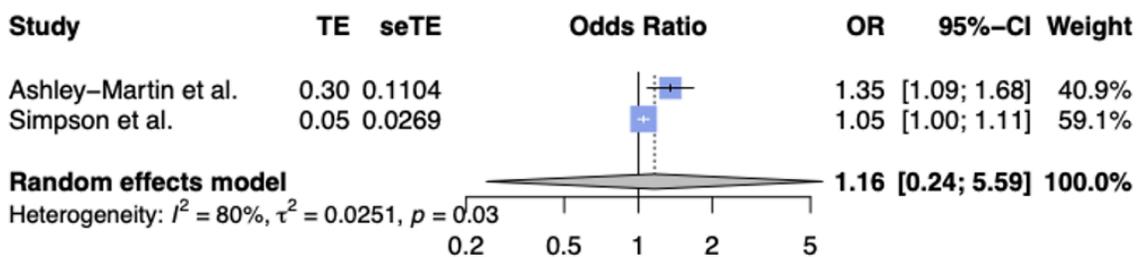


Figura 3. Obesidad para la leptina y la adiponectina

Obesity for Leptin



Obesity for Adiponectin



TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el meta-análisis

| First author | Year of publication | Location | n | Adipokines | Adjustment variables |
|----------------------|---------------------|----------|------|----------------------|--|
| Buck et al. | 2021 | USA | 159 | Leptin, adiponectin. | Maternal age, maternal education, maternal pre-pregnancy BMI, gestational smoking, parity; child age, sex, |
| Ashley-Martin et al. | 2019 | Canada | 550 | Leptin, adiponectin. | Pre-pregnancy BMI, paternal BMI, maternal age, gestational weight gain, birthweight for gestational age z-score. |
| West et al. | 2019 | UK | 2355 | Leptin. | Offspring sex, age at measurement |
| Patel et al. | 2017 | UK | 608 | Adiponectin. | Ethnicity, parity, and maternal early-pregnancy BMI |
| Mantzoros et al. | 2009 | USA | 117 | Leptin, adiponectin. | Maternal education, prepregnancy BMI, gestational weight gain and duration of gestation; paternal BMI; and child age, gender, race/ethnicity, and breastfeeding duration. |
| Lindsay et al. | 2010 | UK | 145 | Leptin, adiponectin. | Maternal BMI |
| Parker et al. | 2011 | USA | 690 | Leptin, adiponectin. | Prepregnancy BMI, paternal BMI, maternal age, marital status, education, income, and child race/ethnicity, mode of infant feeding, Cord leptin levels, exposure to over nutrition, exposure by leptin interaction, infant age, age squared, sex, race, ethnicity, breast feeding, gestational age birth. |
| Kaar et al. | 2014 | USA | 109 | Leptin. | Cord leptin levels, exposure to over nutrition, exposure by leptin interaction, infant age, age squared, sex, race, ethnicity, breast feeding, gestational age birth. |
| Simpson et al. | 2016 | UK | 5011 | Leptin, adiponectin. | Offspring sex, age at measurement and maternal confounders (age, smoking, parity, occupational social class, education) |
| Mazaki-Tovi et al. | 2011 | Israel | 68 | Leptin, adiponectin. | Maternal age, maternal BMI, GCT results, gestational age at blood sampling, parity, gender, and birth weight. |
| Brunner et al. | 2013 | Germany | 208 | Leptin. | Maternal prepregnancy BMI, gestational weight gain, pregnancy duration, group, and sex. Beyond birth, results were additionally adjusted for Ponderal Index at birth and breastfeeding status |

| | | | | | |
|-----------------------|------|---------|------|--------------|---|
| Boeke et al. | 2013 | USA | 1063 | Leptin. | (exclusively/partially breastfed or formula). Maternal BMI, birthweight-for-gestational-age z-score, household income; maternal age, education level, smoking status, and gestational weight gain; paternal BMI; and child sex, race/ethnicity, breastfeeding duration, and exact age at exposure and outcome measurements |
| Meyer et al. | 2017 | Germany | 141 | Adiponectin. | Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, pregnancy duration, sex group, and mode of infant feeding (exclusively or partially breastfed) at 4 months postpartum (except at birth) were fitted |
| Chaoimh et al. | 2016 | Ireland | 334 | Leptin. | Maternal age, maternal BMI >25 kg/m ² at 15 weeks' gestation, maternal tertiary level education, family income, maternal smoking during pregnancy and infant sex, gestational age, breastfeeding status at 2 months |
| Zhe-qing Zhang et al. | 2016 | China | 331 | Leptin. | Sex, maternal age, gestation age, prepregnancy BMI, weight gain in pregnancy preceding, maternal education, parity, history of miscarriage and mode of delivery |
| Ong et al. | 1999 | UK | 197 | Leptin. | Sex, size at birth, weight gain |
| Telschow et al. | 2019 | Germany | 76 | Leptin. | Total area and fat area of the upper arm, total and moderate physical activity in the third trimester, maternal prepregnancy BMI. |

BMI: Body Mass Index, GCT: glucose challenge test.

Tabla 2. IMC

| Author, Year | Group | Follow-up | Adjustment Variables | Leptin | Adiponectin |
|-------------------------|-------------|-----------|---|-------------------|-------------------|
| | | | | β (95% CI)* | β (95% CI)* |
| Lindsay et al. 2010 | Control | 7.4 years | Relationship of measures at birth to adiposity at 7 years in offspring of mothers with type 1 diabetes | - | - |
| | Mothers DM1 | 7.4 years | | 0.25* | - |
| Mazaki-Tovi et al. 2011 | AGA | 1 year | Examine the relationship between body weight at one year and cord blood adipokines concentrations adjusting for maternal age, maternal BMI at blood | 0.33 | -0.601 |

| | | | | | |
|------------------------------------|-----------|-----------|--|---------------------------|----------------------|
| | | | sampling, GCT results, gestational age at blood sampling, parity, gender, and birth weight. | | |
| Parker et al. 2011 | General | 6 months | Prepregnancy BMI, paternal BMI, maternal age, marital status, education, income, and child race/ethnicity, mode of infant feeding, birth weight for gestational age z-score | -0.4 (-0.61,-0.19) | -0.12 (-0.32 - 0.07) |
| Boeke et al. 2013 | Q2 | 3 years | Maternal BMI, birthweight-for-gestational-age z-score, household income; maternal age, education level, smoking status, and gestational Weight gain; paternal BMI; and child sex, race/ethnicity, breastfeeding duration, and exact age at exposure and outcome measurements | -0.2 (-0.5, 0.1) | - |
| | Q3 | | | -0.1 (-0.4, 0.2) | - |
| | Q4 | | | -0.2 (-0.5, 0.0) | - |
| | Q5 | | | -0.5 (-0.8, -0.2) | - |
| | Q2 | 7 years | | -0.2 (-0.5, 0.0) | - |
| | Q3 | | | -0.2 (-0.5, 0.0) | - |
| | Q4 | | | -0.3 (-0.6, 0.0) | - |
| | Q5 | | | -0.4 (-0.7, -0.1) | - |
| Kaar et al. 2014 | Unexposed | 12 months | Cord leptin levels, exposure to over nutrition, exposure by leptin interaction, infant age, age squared, sex, race, ethnicity, breast feeding, gestational age birth. | - | - |
| | Exposed | | | (-0.01, 0.04) | - |
| Mantzoros et al. 2009 | All | 3 years | Maternal education, prepregnancy BMI, gestational weight gain and duration of gestation; paternal BMI; and child age, gender, race/ethnicity, and breastfeeding duration. SS/TR outcome was additionally adjusted for BMI z score at 3 years, BW/GA z score | (-0.43, -0.14) | (-0.06,0.19) |
| Brunner et al. 2013 | General | 6 weeks | - | 0.01 (-0.01, 0.03) | . |
| | | 1 year | | 0.01 (-0.02, 0.03) | . |
| | | 2 years | | -0.01 (-0.04, 0.02) | . |
| | | 2 yr | | -0.05 (-0.08, -0.01) | . |
| Zhe-qing Zhang, et al. 2016 | General | 1 yr | - | 0.44 (0.27*) | - |

| | | | | | |
|---------------------------|---------------|-------------|---|-----------------------------|--------------------|
| Chaoimh et al. 2016 | Q2 | 24 months | Maternal age, maternal BMI>25kg/m2 at 15weeks gestation, maternal tertiary level education, family income, maternal smoking during pregnancy and infant sex, birth weight SDS, gestational age, breastfeeding status at 6 months and age (weeks) at introduction to solids. | -0.22 (-0.51, 0.06) | - |
| | Q3 | | | -0.14 (-0.44, 0.16) | - |
| | Q4 | | | -0.27(-0.59, 0.05) | - |
| Simpson et al. 2016 | General | 9-11 años | Adjusted for offspring sex, age at measurement and maternal confounders plus pregnancy confounders (gestational age at birth, mode of delivery, gestational weight gain, hypertensive disorders, and diabetic disorders of pregnancy). | 0.04 (0.0, 0.08) | 0 (-0.01, 0.01) |
| | | 15-17 años | | 0.02 (0.03, 0.06) | 0.01 (0, 0.03) |
| Patel et al. 2017 | General | 6 months | - | 0.38 (0.30,0.46) | - |
| Meyer et. Al 2017 | General | 1 año | Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, pregnancy duration, sex (except for BMI percentiles) group, and mode of infant feeding (exclusively or partially breastfed) at 4 months postpartum (except at birth) were fitted | 0.49 (-0.82; 1.79) | (0.12,0.68) |
| | | 2 años | | 0.98 (-0.27; 2.23) | |
| | | 3 años | | 0.62 (-0.56; 1.80) | |
| | | 4 años | | 0.73 (-0.48; 1.93) | |
| | | 5 años | | | |
| Ashley-Martin et al. 2019 | General | 2 - 5 years | Adjusted for pre-pregnancy BMI, paternal BMI, maternal age, gestational weight gain, birthweight for gestational age z-score. | -0.04 (-0.09, 0.002) | 0.03 (-0.03, 0.1) |
| | Boys | 2 - 5 years | | -0.02 (-0.08, 0.05) | 0.1 (0.01, 0.2) |
| | Girls | 2 - 5 years | | -0.07 (-0.1, -0.001) | -0.05 (-0.1, 0.04) |
| Telschow et al. 2019 | General | 12 months | Total area and fat area of the upper arm, total and moderate physical activity in the third trimester, maternal prepregnancy BMI, weight gain during pregnancy, and offspring sex. | -0.222 | - |
| West et al. 2019 | General | 4-5 years | Offspring sex, age at measurement, maternal age, smoking in | 0.04 (-0.02, 0.11) | - |
| | White British | 4-5 years | | 0.1 (0.01, 0.19) | - |

| | | | | | |
|------------------------|-----------|-----------|---|--------------------|-----------------|
| | Pakistani | 4-5 years | pregnancy, parity, early pregnancy BMI, maternal education, gestational age, mode of delivery, HDP, GDM | 0.01 (-0.08, 0.10) | - |
| Buck et al.2021 | General | 12 years | - | 0.11 (-0.01, 0.22) | 0 (-0.20, 0.20) |

*Standard Error; Q:Quartile.

Tabla 3. Obesidad

| Author, Year | Group | Follow-up | Adjustment variables | Leptin | Adiponectin |
|----------------------------------|---------|-----------|--|---------------------|---------------------|
| | | | | OR (95% CI) | OR (95% CI) |
| Simpson et al. 2016 | General | 9 years | Offspring sex, age at measurement and maternal confounders plus pregnancy confounders (gestational age at birth, mode of delivery, gestational weight gain, hypertensive disorders, and diabetic disorders of pregnancy) | 0.95 (0.81, 1.12) | 0.99 (0.94, 1.05) |
| | | 17 years | | 0.95 (0.81, 1.11) | 1.05 (0.99, 1.10) |
| Ashley-Martin et al. 2019 | General | 2-5 years | Adjusted for pre-pregnancy BMI, paternal BMI, maternal age, gestational weight gain, birthweight for gestational age z-score. | 0.949 (0.864, 1.04) | 1.09 (0.932, 1.28) |
| | Boys | 2-5 years | | 1.02 (0.887, 1.17) | 1.26 (1.02, 1.57) |
| | Girls | 2-5 years | | 0.879 (0.762, 1.02) | 0.929 (0.767, 1.13) |

Tabla 4. Peso para la edad

| Author Year | Group | Follow-up | Adjustment Variables | Leptin | Adiponectin |
|------------------------------------|---------|-----------|---|-------------------|-------------------|
| | | | | β (95% CI)* | β (95% CI)* |
| Ong et al. 1999 | General | 4 months | Sex, size at birth, weight gain | -0.33 (0.28*) | - |
| Mazaki-Tovi et al. 2011 | AGA | 1 year | Examine the relationship between body weight at one year and cord blood adipokines concentrations adjusting for maternal age, maternal BMI at blood sampling, GCT results, gestational age at blood sampling, parity, gender, and birth weight. | 0.338 | -0.999 |
| Mantzoros et. Al 2009 | General | 3 years | Maternal education, prepregnancy BMI, gestational weight gain and duration of gestation; paternal BMI; and child age, gender, race/ethnicity, and breastfeeding duration. SS/TR outcome was additionally adjusted for BMI z score at 3 years, BW/GA z score | (-0.42, -0.14) | (0.11 - 0.12) |
| Zhe-qing Zhang, et al. 2016 | General | 1 year | Adjusted by sex, maternal age, gestation age, prepregnancy BMI, weight gain in pregnancy preceding, maternal education, parity, history of miscarriage and mode of delivery | 0.36 (0.28*) | - |

*Standard Error.

Tabla 5. Ganancia de peso

| Author, Year | Group | Follow-up | Adjustment Variables | Leptin | Adiponectin |
|----------------------|---------|-------------|--|--------------------------------|---------------------|
| | | | | β (95% CI)* | β (95% CI)* |
| Ong et al. ,1999 | General | 4 months | Sex, size at birth, weight gain | -0.33 (0.09*) | - |
| | | 12 months | | -0.454 (0.149*) | - |
| Alderete et al. 2017 | General | 6 months | Adjusted for maternal age, gestational age, race or ethnicity, sex (where appropriate), parity, maternal pre-pregnancy BMI and birthweight | 0.21 (-0.03, 0.45) | 0.01 (-0.25, 0.27) |
| | Males | | | 0.11 (-0.22, 0.44) | -0.07 (-0.41, 0.27) |
| | Females | | | 0.62 (0.09, 1.15) | 0.53 (0.08, 0.98) |
| Chaoimh et al. 2016 | General | 2–6months | Maternal age, maternal BMI >25 kg/m2 at 15 weeks' gestation, maternal tertiary level education, family income, maternal smoking during pregnancy and infant sex, gestational age, breastfeeding status at 2months; §Model adjusted for maternal age, maternal BMI>25kg/m2 at 15 weeks' gestation, maternal tertiary level education, family income, maternal smoking during pregnancy and infant sex, gestational age, breastfeeding status at 6 months and age (weeks) at introduction to solids. | 0.002 (-0.009, 0.013) | - |
| | | 6–12months | | 0.005 (-0.007, 0.018) | - |
| | | 12–24months | | 0 (-0.013, 0.012) | - |
| Brunner et al. 2013 | General | 4 months | Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, pregnancy duration, group, and sex for the birth outcomes and additionally for Ponderal Index at birth and mode of infant feeding (exclusively/partially breastfed or formula) at 4 months for the outcomes at 2 years. | -14.01 (-25.89, -2.12) | - |
| | | 1 year | | -23.44 (-41.06, -5.82) | - |
| | | 2 years | | -66.5 (-101.86, -31.14) | - |

*Standard Error.

Tabla 6. Circunferencia de cintura

| Author, Year | Group | Follow-up | Adjustment variables | Leptin | Adiponectin |
|---------------------|---------|-----------|---|--------------------------|---------------------|
| | | | | β (95% CI) | β (95% CI) |
| Boeke et al. 2013 | Q5 | 3 years | Maternal BMI, birthweight-for-gestational-age z-score | -1.4 (-2.3, -0.4) | - |
| | Q5 | 7 years | | 0.1 (-2.0, 2.1) | - |
| Simpson et al. 2016 | General | 9 years | offspring sex, age at measurement and maternal confounders plus pregnancy confounders (gestational age at birth, mode of delivery, gestational weight gain, hypertensive disorders, and diabetic disorders of pregnancy) | 0.04 (0.00, 0.07) | -0.01 (-0.02, 0.00) |
| | | 17 years | | 0.01 (-0.03, 0.05) | 0.02 (0.00, 0.03) |
| Buck et al. 2021 | General | 12 years | <p>All models adjusted for maternal age, maternal education, maternal pre-pregnancy BMI, gestational smoking, parity; child age, sex, race, and length of breastfeeding. Visceral fat area was also adjusted in models with cardiometabolic risk outcomes.</p> <p>All outcomes were sex- and age-standardized z-scores. Whole body fat mass, visceral fat area, waist circumference, insulin, HOMA-IR, triglycerides, and triglycerides to HDL ratio were not normally distributed, and thus were log₂-transformed before standardization.</p> | 0.09 (-0.02, 0.20) | 0 (-0.15, 0.15) |

Q: Quartile

Tabla 7. Adiposidad

| Author, Year | Group | Follow-up | Adjustment variables | Reporting method | Leptin | Adiponectin |
|---------------------|---------|-----------|--|------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | | | β (95% CI) | β (95% CI) |
| Boeke et al. 2013 | Q5 | 3 years | Maternal BMI, birthweight-for-gestational-age z-score, household income; maternal age, education level, smoking status, and gestational weight gain; paternal BMI; and child sex, race/ethnicity, breastfeeding duration, and exact age at exposure and outcome measurements | SF | -1.4 (-2.7, -0.1) | - |
| | | 7 years | | | 1.1 (-1.5, 3.7) | - |
| Brunner et al. 2013 | General | 6 weeks | - | % | 0.01 (-0.05, 0.07) | - |
| | | 4 months | | | 0.01 (-0.04, 0.06) | - |
| | | 1 year | | | 0.01 (-0.05, 0.07) | - |
| | | 2 years | | | -0.04 (-0.11, 0.03) | - |
| Simpson et al. 2016 | General | 9 years | Offspring sex, age at measurement and maternal confounders plus pregnancy confounders (gestational age at | Fat mass z-score | 0.03 (0.00, 0.06) | 0 (-0.01, 0.01) |
| | | 17 years | | | 0.02 (-0.02, 0.05) | 0.02 (0.00, 0.03) |

| | | | | | | |
|----------------------------------|---------------|--------------------------------|---|---|--------------------------|--------------------------|
| | | | birth, mode of delivery, gestational weight gain, hypertensive disorders, and diabetic disorders of pregnancy) | | | |
| Meyer et al. 2017 | General | 1 año | Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, pregnancy duration, sex (except for BMI percentiles) group, and mode of infant feeding (exclusively or partially breastfed) at 4 months postpartum (except at birth) were fitted | Kg | - | 0.01 (-0.01, 0.08) |
| | | 2 años | | | - | 0.03 (-0.01; 0.06) |
| | | 3 años | | | - | 0.21 (0.06; 0.35) |
| | | 4 años | | | - | 0.04 (-0.01; 0.08) |
| | | 5 años | | | - | 0.02 (-0.04; 0.08) |
| Ashley-Martin et al. 2019 | Todos | 2 - 5 years (median 42 months) | Adjusted for pre-pregnancy BMI, paternal BMI, maternal age, gestational weight gain, birthweight for gestational age z-score. | SF | 0.0004 (-0.06, 0.06) | 0.03 (-0.06, 0.1) |
| | Boys | 2 - 5 years | | | 0.001 (-0.09, 0.09) | 0.1 (0.01, 0.3) |
| | Girls | | | | 0.001 (-0.08, 0.09) | -0.04 (-0.1, 0.07) |
| West et al. 2019 | General | 4-5 years | Offspring sex, age at measurement, maternal age, smoking in pregnancy, parity, early pregnancy BMI, maternal education, gestational age, mode of delivery, HDP, GDM | SSF | 0.04 (-0.04, 0.13) | - |
| | White British | | | TSF | 0.06 (-0.07, 0.19) | - |
| | | | | SSF | 0.12 (-0.01, 0.24) | - |
| | Pakistani | | | TSF | 0.23 (0.03, 0.44) | - |
| | | | | SSF | -0.01 (-0.14, 0.11) | - |
| | | | | TSF | 0.03 (-0.15, 0.21) | - |
| Buck et al. 2021 | General | 12 years | All models adjusted for maternal age, maternal education, maternal pre-pregnancy BMI, gestational smoking, parity, child age, sex, race, and length of breastfeeding. Visceral fat area was also adjusted in models with cardiometabolic risk outcomes. All outcomes were sex- and age-standardized z-scores. Whole body fat mass, visceral fat area, waist circumference, insulin, HOMA-IR, triglycerides, and triglycerides to HDL ratio were not normally distributed, and thus were log2-transformed before standardization. | Whole-body adipose tissue mass (kilograms)* | 0.1 (-0.01, 0.22) | 0.04 (-0.11, 0.18) |
| | | | | Visceral fat area (centimeters squared)** | 0.05 (-0.07, 0.17) | 0 (-0.16, 0.16) |
| | | | | Whole-body fat mass index† | 0.06 (-0.04, 0.15) | 0.03 (-0.09, 0.15) |

SF: Skinfold (SF) sum = SSF (subscapular skinfold) + TSF (triceps skinfold).

*Using dual x-ray absorptiometry (Hologic Horizon densitometer; Hologic Inc., Bedford, Massachusetts).

**Defined as cross-sectional area of fat inside the abdominal cavity) using dual x-ray absorptiometry (Hologic Horizon densitometer; Hologic Inc., Bedford, Massachusetts).

†Authors divided the total fat mass (kilograms) by the square of height (meters) to calculate the whole-body fat mass index. Sex- and age- standardized z scores of fat mass index were calculated according to the NHANES 1999-2004 child and adolescent participants.

CAPITULO XII

BIBLIOGRAFÍA

1. Childhood Overweight & Obesity | Overweight & Obesity | CDC. (2022). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/index.html>
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). (2020, noviembre). ESTADÍSTICAS A PROPOSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA LA OBESIDAD (N.º 528/20). https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2020/EAP_Obesidad20.pdf
3. Gaillard, R. (2015). Maternal obesity during pregnancy and cardiovascular development and disease in the offspring. *European Journal of Epidemiology*, 30(11), 1141-1152. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0085-7>
4. Pereira, S., & Alvarez-Leite, J. (2014). Adipokines: Biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*, 15. <https://doi.org/10.2147/JRLCR.S36060>
5. Hernández-Rodríguez, C. E., Estrada-Zúñiga, C. M., De la O-Cavazos, M. E., García-Rodríguez, F., Rodríguez-Balderrama, I., Zapata-Castilleja, C. A., & Treviño-Garza, C. (2019). Differences in omentin-1 levels in term newborns according to birth weight. *Early Human Development*, 139, 104842. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104842>
6. Estrada-Zúñiga, C. M., de la O-Cavazos, M. E., Mancillas-Adame, L., Lavallo-González, F. J., Lavallo-Cantú, A. L., Villarreal-Pérez, J. Z., & Treviño-Garza, C. (2019). Are cord blood visfatin concentrations different depending on birth weight category? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(1), 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.07.004>
7. Lausten-Thomsen, U., Christiansen, M., Hedley, P. L., Holm, J.-C., & Schmiegelow, K. (2016). Adipokines in umbilical cord blood from children born large for gestational age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(1). <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0502>
8. Yalinbas, E., Binay, C., Simsek, E., & Aksit, M. (2019). The Role of Umbilical Cord Blood Concentration of IGF-I, IGF-II, Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Resistin, and Visfatin in Fetal Growth. *American Journal of Perinatology*, 36(06), 600-608. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672141>{Citation}
9. Yadav, A., Kataria, M. A., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta*, 417, 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007>
10. Dessì, A., Pravettoni, C., Cesare Marincola, F., Schirru, A., & Fanos, V. (2015). The biomarkers of fetal growth in intrauterine growth retardation and large for gestational age cases: From adipocytokines to a metabolomic all-in-one tool. *Expert Review of Proteomics*, 12(3), 309-316. <https://doi.org/10.1586/14789450.2015.1034694>

11. Yeung, E. H., Sundaram, R., Xie, Y., & Lawrence, D. A. (2018). Newborn adipokines and early childhood growth: Newborn adipokines and growth. *Pediatric Obesity*, 13(8), 505-513. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12283>
12. Fernández-Castilla, B., Declercq, L., Jamshidi, L., Beretvas, S. N., Onghena, P., & van den Noortgate, W. (2019). Detecting Selection Bias in Meta-Analyses with Multiple Outcomes: A Simulation Study. *The Journal of Experimental Education*, 89(1).
<https://doi.org/10.1080/00220973.2019.1582470>
13. Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2019). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
14. Buck, C. O., Li, N., Eaton, C. B., Kelsey, K. T., Cecil, K. M., Kalkwarf, H. J., Yolton, K., Lanphear, B. P., Chen, A., & Braun, J. M. (2021). Neonatal and Adolescent Adipocytokines as Predictors of Adiposity and Cardiometabolic Risk in Adolescence. *Obesity*, 29(6), 1036–1045.
<https://doi.org/10.1002/oby.23160>
15. Parker, M., Rifas-Shiman, S. L., Belfort, M. B., Taveras, E. M., Oken, E., Mantzoros, C., & Gillman, M. W. (2011). Gestational Glucose Tolerance and Cord Blood Leptin Levels Predict Slower Weight Gain in Early Infancy. *The Journal of Pediatrics*, 158(2), 227–233.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.052>
16. Mantzoros, C. S., Rifas-Shiman, S. L., Williams, C. J., Fargnoli, J. L., Kelesidis, T., & Gillman, M. W. (2009). Cord Blood Leptin and Adiponectin as Predictors of Adiposity in Children at 3 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Pediatrics*, 123(2), 682–689.
<https://doi.org/10.1542/peds.2008-0343>
17. Alderete, T. L., Song, A. Y., Bastain, T., Habre, R., Toledo-Corral, C. M., Salam, M. T., Lurmann, F., Gilliland, F. D., & Breton, C. V. (2018). Prenatal traffic-related air pollution exposures, cord blood adipokines and infant weight: Air pollution and cord blood adipokines. *Pediatric Obesity*, 13(6), 348-356. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12248>
18. Ashley-Martin, J., Karaceper, M., Dodds, L., Arbuckle, T. E., Ettinger, A. S., Fraser, W. D., Muckle, G., Monnier, P., Fisher, M., & Kuhle, S. (2020). An examination of sex differences in associations between cord blood adipokines and childhood adiposity. *Pediatric Obesity*, 15(3).
<https://doi.org/10.1111/ijpo.12587>
19. Boeke, C. E., Mantzoros, C. S., Hughes, M. D., L. Rifas-Shiman, S., Villamor, E., Zera, C. A., & Gillman, M. W. (2013). Differential associations of leptin with adiposity across early childhood: Leptin and Adiposity Across Early Childhood. *Obesity*, 21(7), 1430-1437.
<https://doi.org/10.1002/oby.20314>
20. Chaoimh, C. ní, Murray, D. M., Kenny, L. C., Irvine, A. D., Hourihane, J. O., & Kiely, M. (2016). Cord blood leptin and gains in body weight and fat mass during infancy. *European Journal of Endocrinology*, 175(5), 403-410.
<https://doi.org/10.1530/EJE-16-0431>
21. Kaar, J. L., Brinton, J. T., Crume, T., Hamman, R. F., Glueck, D. H., & Dabelea, D. (2014). Leptin levels at birth and infant growth: The EPOCH

- study. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 5(3), 214-218. <https://doi.org/10.1017/S204017441400021X>
22. Lindsay, R. S., Nelson, S. M., Walker, J. D., Greene, S. A., Milne, G., Sattar, N., & Pearson, D. W. (2010). Programming of Adiposity in Offspring of Mothers With Type 1 Diabetes at Age 7 Years. *Diabetes Care*, 33(5), 1080-1085. <https://doi.org/10.2337/dc09-1766>
23. Mazaki-Tovi, S., Kanety, H., Pariente, C., Hemi, R., Kuint, J., Yinon, Y., Schiff, E., & Sivan, E. (2011). Cord blood adiponectin and infant growth at one year. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 24(7-8). <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.181>
24. Meyer, D. M., Brei, C., Stecher, L., Much, D., Brunner, S., & Hauner, H. (2017). Cord blood and child plasma adiponectin levels in relation to childhood obesity risk and fat distribution up to 5 y. *Pediatric Research*, 81(5), 745-751. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.275>
25. Simpson, J., Smith, A. D., Fraser, A., Sattar, N., Lindsay, R. S., Ring, S. M., Tilling, K., Davey Smith, G., Lawlor, D. A., & Nelson, S. M. (2016). Programming of adiposity in childhood and adolescence: Associations with birth weight and cord blood adipokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, jc.2016-2342. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2342>
26. West, J., Santorelli, G., Collings, P., Bingham, D., Whincup, P., Sattar, N., Norris, T., Wright, J., & Lawlor, D. A. (2019). Associations of cord leptin and cord insulin with adiposity and blood pressure in White British and Pakistani children aged 4/5 years. *Wellcome Open Research*, 4, 157. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15433.1>
27. Zhang, Z., Lu, Q., Huang, J., Jiao, C., Huang, S., & Mao, L. (2016). Maternal and cord blood adiponectin levels in relation to post-natal body size in infants in the first year of life: A prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0978-9>
28. Ong, K. K. L., Ahmed, M. L., Sherriff, A., Woods, K. A., Watts, A., Golding, J., & Dunger, D. B. (1999). Cord Blood Leptin Is Associated with Size at Birth and Predicts Infancy Weight Gain in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(3), 1145–1148. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.3.5657>
29. Blüher, M. (2013). Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Management*, 3(5), 389–400. <https://doi.org/10.2217/dmt.13.35>
30. Blüher, M., & Mantzoros, C. S. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 64(1), 131–145. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016>
31. Blüher, M. (2014). Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular Metabolism*, 3(3), 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.005>
32. Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*, 2, 191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>

33. Ye, J., & McGuinness, O. P. (2013). Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 304(5), E466-E477. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00266.2012>
34. Lenz, A., & Diamond, F. B. (2008). Obesity: the hormonal milieu. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 15(1), 9–20. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e3282f43a5b>
35. Mantzoros, C. S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T. A., Kim, S. Y., Hamnvik, O. P. R., & Koniaris, A. (2011). Leptin in human physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 301(4), E567-E584. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00315.2011>
36. Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488–499. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70176-1)
37. Ye, R., & Scherer, P. E. (2013). Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Molecular Metabolism*, 2(3), 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2013.04.001>
38. Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 270(45), 26746–26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>
39. Hu, E., Liang, P., & Spiegelman, B. M. (1996). AdipoQ Is a Novel Adipose-specific Gene Dysregulated in Obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 271(18), 10697–10703. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.18.10697>
40. Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Matsubara, K. (1996). cDNA Cloning and Expression of a Novel Adipose Specific Collagen-like Factor, apM1 (Adipose Most Abundant Gene Transcript 1). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 221(2), 286–289. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.0587>
41. Turer, A. T., & Scherer, P. E. (2012). Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*, 55(9), 2319–2326. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2598-x>
42. Pinhas-Hamiel O, & Czernichow P, & Zeitler P, & Allen D.B. (2013). Normal growth and growth disorders. Kappy M.S., & Allen D.B., & Geffner M.E.(Eds.), *Pediatric Practice: Endocrinology*, 2e. McGraw Hill. <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1082§ionid=61461925>.
43. Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(7), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
44. Zoico, E., Rubele, S., de Caro, A., Nori, N., Mazzali, G., Fantin, F., Rossi, A., & Zamboni, M. (2019). Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00368>
45. Brunner, S., Schmid, D., Hüttinger, K., Much, D., Brüderl, M., Sedlmeier, E., Kratzsch, J., Amann-Gassner, U., Bader, B. L., & Hauner, H. (2013). Effect of reducing the n-6/n-3 fatty acid ratio on the maternal and fetal leptin axis in relation

to infant body composition. *Obesity*, 22(1), 217–224.

<https://doi.org/10.1002/oby.20481>

46. Telschow, A., Ferrari, N., Deibert, C., Flöck, A., Merz, W., Gembruch, U., Ehrhardt, C., Dötsch, J., & Graf, C. (2019). High Maternal and Low Cord Blood Leptin Are Associated with BMI-SDS Gain in the First Year of Life. *Obesity Facts*, 12(5), 575–585. <https://doi.org/10.1159/000502421>

47. Patel, N., Hellmuth, C., Uhl, O., Godfrey, K., Briley, A., Welsh, P., Pasupathy, D., Seed, P. T., Koletzko, B., & Poston, L. (2017). Cord Metabolic Profiles in Obese Pregnant Women: Insights Into Offspring Growth and Body Composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(1), 346–355. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00876>