

El bajo peso al nacer y la programación temprana de la vida, un problema de actualidad y del futuro

Low birth weight and early programming of life, a present and future problem

Rafael Jiménez García,^I Lázaro Alfonso Novo,^{II} Ronoel Peñalver,^{III} Sergio Santana Porbén^{IV}

^I Servicio de Enfermedades Digestivas y Nutrición. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^{II} Servicio de Nutrición. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

^{III} Departamento de Medicina Familiar. University of Nebraska Medical Center. Nebraska Medical University. Nebraska, USA.

^{IV} Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El hecho de que el desarrollo fetal pueda ser un factor influyente en el desarrollo humano durante todo el ciclo de la vida ha sido explorado desde la primera mitad del siglo xx, cuando *Kermack* y otros analizan las tasas históricas de mortalidad en Gran Bretaña y Suiza, y observan que la expectativa de vida estaba determinada por las condiciones existentes durante las etapas tempranas de la vida. Los estudios de *Forsdhal*, en 1977, determinaron como factor de riesgo cardiovascular los estados de pobreza, seguidos de prosperidad durante la infancia y la adolescencia. Estas observaciones conllevaron a *Barker* a conformar su hipótesis acerca de la relación entre el bajo peso al nacer y el riesgo cardiovascular, la resistencia insulínica y la diabetes tipo II en la adultez. Aunque no se ha podido demostrar una relación causal única entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles (siendo esta una relación multicausal, tanto los estudios *in vitro* como *in vivo*), han demostrado que un medio intrauterino deficiente, independiente de su causa, puede incrementar el riesgo de padecer esas enfermedades, al igual de que si persiste el medio adverso durante la infancia y la adolescencia (estados nutrimentales carenciales), se perpetúa el riesgo. El presente reporte tiene el objetivo de analizar algunos aspectos teóricos relacionados con la programación temprana de la vida y su relación con el desarrollo de las

enfermedades crónicas no transmisibles, así como su importancia para el médico de familia y el pediatra general en la práctica médica diaria, encaminado a su prevención en etapas posteriores del desarrollo humano.

Palabras clave: programación temprana; bajo peso al nacer; enfermedades crónicas no transmisibles.

ABSTRACT

The fact that the fetal development may be an influential factor on the human development during the whole life cycle has been explored since the first half of the 20th century when Kermack and others analyzed the historical mortality rates in Great Britain and Switzerland, and observe that the life expectancies are determined by the existing conditions during the early phases of life. The studies by Forsdhal in 1977 determined that the poverty conditions, followed by prosperity in childhood and adolescence, were cardiovascular risk factors. These considerations led Barker to create his hypothesis on the relationship between the low birth weight and the cardiovascular risk, the insulin resistance and the type II diabetes in adulthood. Although a unique causative relationship has not been yet proved between the low birth weight and the development of non-communicable chronic diseases (a multi-causal relationship in both in vitro and in vivo studies), it has been demonstrated that a deficient intrauterine medium, regardless of the cause, may increase the risk of suffering these diseases as it may happen if the adverse medium persists during childhood and adolescents (deficient nutritional states) since the risk perpetuates. The present report is aimed at analyzing some theoretical aspects related to early programming of life and its relation with the development of non-communicable chronic diseases as well as its importance for the family physician and the general pediatrician in daily medical practice to prevent them in further stages of the human development.

Keywords: early programming; low birth weight; non-communicable chronic diseases.

INTRODUCCIÓN

El lactante que nació con retardo del crecimiento embrio-fetal y/o antes del término de la gestación, y que logra sobrevivir durante el periodo neonatal, tiene un riesgo durante toda su vida de presentar problemas de salud, que pueden incluir desde trastornos metabólicos, neurológicos, o de la conducta, hasta diferentes tipos de incapacidades durante la vida posnatal.

Este concepto en el cual queda implícito que un trastorno del desarrollo durante la vida fetal puede originar problemas en el estado de salud durante todo el ciclo de la vida, es lo que se ha dado a llamar "programación del desarrollo".^{1,2}

El desarrollo humano se produce como resultante de un conjunto de programas biológicos, estrechamente integrados, y con características que los diferencian unos

de otros. Tras la fecundación, los programas del desarrollo se inician mediante una lectura selectiva del código genético que conlleva la formación e integración de células, epitelios, órganos y sistemas de órganos, modulados por la expresión de los genomas materno y fetal en su interacción con el medio ambiente intra y extraútero.

El desarrollo de los mamíferos depende críticamente de la función de los genomas materno y fetal, expresados de forma interactiva con el medio en el que se desarrollan la madre y el feto, así como de la disponibilidad de moléculas sintetizadas en el medio fetal, o producidas en el organismo materno que alcanzan al feto a través de la membrana vasculo-sincitial placentaria; entre ellas, hormonas, citocinas, factores de crecimiento, etc. Esta constante interacción durante toda la vida intrauterina es la responsable de que se inicien y progresen con éxito los programas del desarrollo fetal. La relación madre-placenta-feto es vital para la totalidad de los procesos de la organogénesis.

La hipótesis del origen fetal de las enfermedades o hipótesis de *Barker*² propone que las alteraciones nutricionales durante la vida fetal y el medio endocrino (materno, placentario y fetal), están en constante cambio y adaptación, y pueden predisponer a determinadas enfermedades; por ejemplo, la enfermedad coronaria puede ser consecuencia de una adaptación fetal a condiciones de malnutrición que preservan en un momento determinado la vida fetal, pero que al permanecer en la vida posnatal conllevan un detrimento de la salud.²

Durante la vida embrionaria y fetal los tejidos y los sistemas orgánicos pasan a través de etapas críticas del desarrollo, durante las cuales los tejidos tienen un elevado poder de adaptación a los cambios dinámicos del medio fetal, placentario y diversos factores ambientales influyentes del medio externo. A consecuencia de ello, durante la vida fetal temprana, hay una elevada plasticidad en la respuesta adaptativa fetal.³

El concepto de las ventanas de desarrollo también enfatiza en la importancia de comprender cómo el manejo del producto del nacimiento en embarazos complicados puede ser determinante en el desarrollo posnatal. En los modelos experimentales de mamíferos sometidos a restricciones durante la gestación (alimentarias, flujo sanguíneo útero-placentario restringido, etc.), se ha podido observar que en los animales con bajo peso al nacer y que mantienen una ganancia de peso excesiva durante la etapa de lactancia, se pueden exacerbar los efectos del crecimiento intrauterino comprometido, y esto puede tener impacto en generaciones posteriores, aun cuando en ellas no se presenten estas agresiones durante la vida intrauterina. Este efecto transgeneracional puede ser dependiente de alteraciones epigenéticas.

El término de epigenénesis puede ser interpretado como cambios que ocurren en la función de los genes sin alterar la secuencia del gen. En los mamíferos existen dos períodos críticos para la modificación genética: durante la gametogénesis y la etapa embrionaria temprana. En ambas etapas se pueden observar que la demetilación genómica va seguida de una etapa de remetilación.⁴⁻⁶

Otro aspecto importante de la Biología Molecular que se ha relacionado con el origen fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles, es el alargamiento de los telómeros. Los telómeros son segmentos repetidos de ADN al final de los cromosomas, cuyo acortamiento se ha asociado con muchas enfermedades asociadas al envejecimiento.^{7,8}

El largo de los telómeros depende inicialmente de su largo al momento del nacimiento y del grado de "erosión" que ellos tienen posteriormente.⁹ El grado de "erosión" dependerá de una serie de eventos acumulativos presentes desde la vida intrauterina que pueden producir inflamación, estrés oxidativo (radicales libres) y daño del ADN, así como de la actividad de la enzima telomerasa. Los eventos que se manifiestan temprano en la vida, pueden ser factores que provocan el acortamiento de los telómeros y su "erosión", y provocar una disminución de la esperanza de vida y el desarrollo de enfermedades crónicas, cardiovasculares, respiratorias y metabólicas.^{10,11}

Estudios experimentales han demostrado el hecho de que el bajo peso al nacer, seguido de un crecimiento posnatal acelerado, está asociado con el incremento del riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2. Se piensa que este hecho está relacionado con la dieta durante la gestación, influyente en marcadores celulares del estrés y la actividad de la enzima telomerasa, determinante del largo de los telómeros en los islotes pancreáticos.¹²

En animales de experimentación se ha podido demostrar que el ambiente intrauterino puede generar respuestas adaptativas del fenotipo que se ajustan a las circunstancias del medio intrauterino, que pueden ser determinantes en el desarrollo de enfermedades, más tarde, durante el ciclo de la vida. Por ejemplo, el efecto de una mala nutrición durante la gestación puede resultar en un crecimiento intrauterino retardado (como fenotipo de adaptación al medio intrauterino insuficiente); sin embargo, la intervención nutricional durante la etapa posnatal temprana puede revertir los cambios epigenéticos y del fenotipo.¹³

Este trabajo tiene como objetivo analizar algunos aspectos teóricos relacionados con la programación temprana de la vida, y su relación con el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles, así como su importancia para el médico de familia y el pediatra general en la práctica médica diaria, para su prevención en etapas posteriores del desarrollo humano.

DESARROLLO

EL BAJO PESO AL NACER, EL CRECIMIENTO POSNATAL TEMPRANO Y EL DESARROLLO DE LA OBESIDAD

Los niños con bajo peso al nacer constituyen un grupo muy heterogéneo, en los que el crecimiento y el desarrollo se vinculan a gran cantidad de factores biológicos y sociales.

Debido a las similitudes fenotípicas entre los adultos nacidos con bajo peso al nacer y los nacidos prematuramente, algunos investigadores han postulado que mientras en el bajo peso al nacer el medio adverso se desarrolla intraútero, en el pretérmino esos cambios ambientales ocurren durante la etapa posnatal temprana.¹⁴

La etapa en la cual se crece aceleradamente durante la infancia, parece ser un factor determinante del desarrollo de un patrón morfológico de obesidad en edades tempranas de la niñez. En un estudio que incluyó 19 397 niños, se observó que la velocidad de ganancia de peso durante los primeros 4 meses fue determinante para el desarrollo del sobrepeso a los 7 años de edad, después de hacer el ajuste para múltiples factores confusores. Los autores de este estudio concluyen que la ganancia de peso rápido durante los primeros 4 meses de edad, está asociada al

riesgo de sobrepeso a los 7 años, independientemente del peso al nacer y del peso alcanzado al año de edad.¹⁵

El niño que nace pretérmino, independientemente de su peso al nacer y edad gestacional, se ha asociado a una reducción en la sensibilidad a la insulina, cambios endocrinos relacionados con el crecimiento posnatal temprano y un aumento de la adiposidad, fundamentalmente, de tipo central.¹⁵⁻¹⁷

En estudios controlados en los que se someten a los pretérminos a dietas bajas y altas en nutrientes, aquellos que mostraron un rápido aumento de peso durante las primeras dos semanas de vida, mostraron evidencias de resistencia insulínica en la adolescencia.¹⁷

Sin embargo, los niños con bajo peso al nacer son propensos a que sean sometidos a dietas altas en energía durante las primeras etapas de la vida, con el objetivo de colocarlos en una curva de crecimiento de normalidad, comparada a sus semejantes en edad cronológica, lo cual, unido a la obesidad materna, constituyen factores de riesgo para desarrollar un patrón de obesidad durante la infancia.^{18,19}

La transición prenatal-neonatal es una etapa crítica que puede tener impacto en etapas posteriores de la vida. Los niños con una tasa de ganancia de peso rápida en los primeros meses de la vida, pueden tener un mayor riesgo de obesidad y de desarrollo de diabetes mellitus que aquellos que presentan un ritmo de ganancia de peso gradual o lento.^{20,21} Los niños con crecimiento menos acelerado exhiben menor acumulación de grasa abdominal, en comparación con aquellos que crecen en las primeras etapas del desarrollo posnatal aceleradamente. En un estudio longitudinal de 233 niños blancos, con peso adecuado para la edad gestacional, encontraron que el crecimiento acelerado durante la infancia está asociado con un incremento de la grasa abdominal a nivel de la grasa visceral abdominal y de la grasa subcutánea a nivel del abdomen, lo cual, a su vez, coincide con otros estudios.²²

EL PESO AL NACER Y EL DESARROLLO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La etiología de la hipertensión arterial históricamente ha incluido dos componentes: el genético y el estilo de vida. Recientes avances en los estudios epidemiológicos y un número considerable de estudios experimentales, han puesto en evidencia la relación inversa entre el peso al nacer y la hipertensión arterial, lo cual sugiere que un ambiente fetal adverso puede contribuir al desarrollo de esa enfermedad en etapas más avanzadas del ciclo de la vida.²³

Una posible asociación del bajo peso al nacer con la enfermedad renal crónica del adulto, pudiera estar mediada por una nefrogénesis anormal, a consecuencia de la malnutrición intrauterina, como lo demuestra el estudio realizado a fines de los años 90 del pasado siglo con una población aborigen de Australia que sufría de insuficiencia renal.²⁴⁻²⁶ En el suroeste de los Estados Unidos, en una población que mostraba una incidencia elevada de enfermedad cardiovascular y renal, también se pudo encontrar relación entre el bajo peso al nacer y la enfermedad renal en estadios terminales en jóvenes, con lo cual puede formularse la hipótesis de que el daño renal dependiente del medio intrauterino adverso, se puede manifestar desde etapas tempranas de la vida.^{27,28}

El bajo peso al nacer también ha sido asociado con un incremento de la hipertensión en el niño; sin embargo, menos clara es la asociación entre el alto peso al nacer así como la prematuridad, o el muy bajo peso al nacer y su asociación

con el riesgo de hipertensión.²⁹ En un estudio de caso controles en los Estados Unidos, tanto los niños pequeños para la edad gestacional como los grandes para la edad gestacional, estuvieron asociados con el riesgo de padecer hipertensión primaria en la niñez y adolescencia, aunque la asociación estadísticamente no mantiene un patrón lineal.³⁰ Aunque la relación entre prematuridad y desarrollo ulterior de hipertensión arterial en la adultez temprana no ha sido bien establecida, estudios longitudinales como el de riesgo cardiovascular de *Finns* que compara una amplia muestra de niños a término con aquellos nacidos pretérmino, pudo demostrar que la asociación entre prematuridad e hipertensión arterial está presente en aquellos niños que son prematuros, pero pequeños para su edad gestacional, como consecuencia de un crecimiento intrauterino retardado.³¹

EL PESO AL NACER Y EL DESARROLLO ULTERIOR DE SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS

El bajo peso al nacer está asociado con un incremento de la obesidad, la resistencia insulínica y la diabetes tipo 2, los cuales son componentes del síndrome metabólico; sin embargo, los mecanismos que determinan una relación causal aún no son claros, aunque se ha establecido que los cambios metabólicos en las etapas tempranas de la vida son influyentes en el desarrollo del síndrome metabólico durante la niñez.³²⁻³⁴

La asociación del bajo peso al nacer con los marcadores de la glucosa, sugiere que el bajo peso al nacer es una condición biológica para el incremento del riesgo de padecer diabetes mellitus ulteriormente durante el ciclo de la vida. Ese riesgo puede explicarse a través de mecanismos independiente del desarrollo de obesidad o de la composición corporal. Sin embargo, se ha sugerido que las personas con antecedentes de bajo peso al nacer tienen una mayor distribución de grasa visceral con una reducida masa muscular, con un incremento del contenido de grasa corporal.³⁵ El bajo peso al nacer y el crecimiento durante la lactancia pueden ser factores determinantes en los cambios en la grasa corporal durante la niñez, y el subsecuente desarrollo de la diabetes tipo 2 desde etapas tempranas del ciclo de la vida.³⁶

En un estudio que incluyó a 575 adolescentes comprendidos entre las edades de 14 a 18 años, se pudo concluir que el peso bajo al nacer y el peso elevado, se asocian, aunque de forma no lineal, con el desarrollo de la grasa visceral y biomarcadores de resistencia insulínica.³⁷

En estudios en el adulto mayor, como lo demuestra el estudio CoLaus, en Suiza, se puede observar que los adultos mayores nacidos con bajo peso presentaron una mayor prevalencia de diabetes, obesidad y de los niveles de leptina; así como de la relación leptina-masa grasa, al compararlos con adultos nacidos con peso normal. Los niveles elevados de leptina y de la relación leptina-masa grasa entre adultos nacidos con bajo peso, pudieran estar relacionados con factores nutricionales durante la niñez, o por el desarrollo de resistencia a la leptina y/o mayor producción de leptina por unidad de grasa corporal, por lo que el estudio concluye que los individuos que nacieron con bajo peso al nacer deben de ser considerados de riesgo para el desarrollo de diabetes durante la etapa adulta.³⁸

Las características del crecimiento en las primeras etapas del desarrollo, en particular la edad en que se inicia el rebote de la adiposidad (incremento del índice de masa muscular a la edad de 5 a 7 años), han mostrado tener un elevado impacto en el estado nutricional en etapas ulteriores de la vida y el desarrollo de síndrome metabólico.^{39,40} El rebote de la adiposidad ha demostrado ser un

indicador, que, conjuntamente con el índice de masa muscular, provee una información valiosa para comprender los cambios individuales que condicionan el riesgo del síndrome metabólico.

Múltiples estudios han asociado la obesidad durante la gestación y el desarrollo de la diabetes gestacional, con el desarrollo del síndrome metabólico durante la infancia.⁴¹

Los niños grandes para la edad gestacional que han sido expuestos a un ambiente intrauterino, la diabetes y la obesidad materna, tienen un incremento del riesgo de desarrollar síndrome metabólico.^{41,42} La alimentación en las etapas iniciales de la vida han sido causa de consideración para el estudio del síndrome metabólico durante la niñez y la adolescencia.

El uso de fórmulas durante la etapa neonatal con elevado contenido de proteínas, ha sido identificada como predisponente a un incremento rápido de peso en las primeras etapas del desarrollo, y el desarrollo ulterior de obesidad y síndrome metabólico. En un estudio multicéntrico en el cual se compararon dietas con alto contenido proteico (entre 2,9 y 4,4 g de proteína por 100 kcal), con aquellas con un contenido bajo (entre 1,77 y 2,2 g por 100 kcal), se pudo observar que a los 24 meses el z-score de peso para la talla en los niños con fórmulas neonatales bajas en proteína fue 0,20 inferior a los que reciben fórmulas con alto contenido proteico, lo que le permite concluir a los autores que las fórmulas bajas en proteína pudieran disminuir el riesgo ulterior de sobrepeso y síndrome metabólico.⁴²

En un estudio realizado por nuestro grupo, en el que se incluyeron 115 niños nacidos en el área de Marianao, con el objetivo de comprobar la asociación entre la alimentación durante los primeros etapas del desarrollo con el incremento de los depósitos de grasa corporal, se pudo concluir que la introducción de alimentación complementaria de forma precoz de alto contenido proteico se asocia con un incremento de la disposición grasa central.⁴³

Las conclusiones del presente reporte acerca de la importancia de la programación temprana de la vida, y la relación del bajo peso con el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles, la vamos a hacer a partir de una interrogante: *¿cuál es el significado que tiene el conocimiento acerca de la programación temprana de la vida en el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles para el pediatra general y el médico de familia en particular?*

Comprender la importancia del conocimiento de los mecanismos y las consecuencias de la programación temprana de la vida, constituye una piedra angular para la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles, lo cual permite implementar estrategias para la prevención de enfermedades que pueden tener sus inicios en las etapas más iniciales del desarrollo. Es importante que el personal médico conozca que el bajo peso al nacer se puede acompañar en un futuro de afectaciones de la salud, como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial, entre otras.

En primer lugar, podemos prevenir el impacto de enfermedades crónicas como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus, así como las enfermedades cardiovasculares a través de la prevención del bajo peso al nacer, con el desarrollo de medidas que permitan el control del sobrepeso y la obesidad materna, la diabetes gestacional, el hábito de fumar materno, etcétera.

La alimentación ofrecida desde los primeros momentos de la vida, sobretodo el enfatizar la lactancia materna durante los primeros 6 meses de la vida y una

adecuada alimentación complementaria, pueden ser medidas que pediatras y médicos de familia deben fomentar para contrarrestar el impacto que puede tener un medio intrauterino adverso, dado que sus efectos se pueden ver amplificados en las etapas tempranas de la vida.

Llevar a cabo un minucioso control del crecimiento y el desarrollo durante las primeras etapas de la vida, sobre todo, en los niños que nacen prematuros y con bajo peso al nacer, para evitar el crecimiento posnatal acelerado, que es un factor de riesgo bien identificado, pero que pocas veces es considerado en el afán de una cultura moldeada por la creencia de "niño gordito, niño saludable", y por la mala práctica de implementar dietas que conlleven a un incremento de peso rápido con fórmulas o la alimentación complementaria precoz rica en proteína, es un ejemplo de la importancia del conocimiento de los mecanismos que conlleva a la programación temprana de la vida y el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles.

Estamos en presencia de un conocimiento de frontera, pero la investigación y la docencia en los que se incluyan los conocimientos discutidos en el presente reporte, son de vital importancia para la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles del mañana.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *J Physiol.* 2004;561(2):355-77.
2. Barker DJP. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatrica.* 2004;93:26-33.
3. Lucas A. Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Arch Dis Child.* 1994;71:288-90.
4. Santos F, Hendrich B, Reik W, Dean W. Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. *Dev Biol.* 2002;241:172-82.
5. Pickard B, Dean W, Engemann S, Bergmann K, Fuermann M, Jung M, et al. Epigenetic targeting in the mouse zygote marks DNA for later methylation: a mechanism for maternal effects in development. *Mech Dev.* 2001;103:35-47.
6. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science.* 2001;293:1089-93.
7. Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol Biol Med Sci.* 2011;66:202-13.
8. Bojesen SE. Telomeres and human health. *J Intern Med.* 2013;274:399-413.

9. Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD, Wolkowitz OM, Puterman E, Lin J, et al. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:1835-42.
10. Hallows SE, Regnault TR, Betts DH. The long and short of it: the role of telomeres in fetal origins of adult disease. *J Pregnancy*. 2012;2012:638476.
11. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene*. 2002;21:503-11.
12. Tarry-Adkins JL, Chen JH, Smith NS, Jones RH, Cherif H, Ozanne SE. Poor maternal nutrition followed by accelerated postnatal growth leads to telomere shortening and increased markers of cell senescence in rat islets. *FASEB Journal*. 2009;23(5):1521-8.
13. Hanson M1, Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;106(1):272-80.
14. Höfman PL, Regan F, Jackson WE. Premature birth and early insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004;351:2179-86.
15. Stettler N, Babette SZ, Kumanyika S, Virginia S. Infant Weight Gain and Childhood Overweight Status in a Multicenter, Cohort Study. *Pediatrics*. 2002;109(2):194-9.
16. Mathai S, Outfield WS, Derraik JBG. Insulin sensitivity and β -cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes*. 2012;61:2479-83.
17. Mathai S, Derraik JBG, Outfield WS. Increased adiposity in adults born preterm and their children. *FLoS ONE*. 2013;8:e81840.
18. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003;361:1089-97.
19. Bazaes PA, Alegría A, Pittaluga E. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very low birth weight children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1267-72.
20. Stettler N. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int J Obes (London)*. 2007;31:1035-43.
21. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Iñiguez G, Ong KK, Dunger DB, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3645-50.
22. Demerath EW, Reed D, Choh AC, Soloway L, Lee M, Czerwinski SA, et al. Rapid postnatal weight gain and visceral adiposity in adulthood: The Fels Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:2060-6.
23. Ojeda NO, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: Fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(2):101-6.

24. Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z. A new dimension to the Barker hypothesis: Low birthweight and susceptibility to renal disease. *Kidney International*. 1999;56:1072-7.
25. Mañalich R, Reyes, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. *Kidney International*. 2000;58:770-3.
26. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney International*. 2005;68:S68-S77.
27. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJP. Low birth weights contribute to the high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1472-6.
28. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *JASN*. 2007;10:1681-9.
29. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012;59(2):226-34.
30. Pocobelli G, Dublin S, Enquobahrie DA, Mueller BA. Birth weight and birth weight for gestational age in relation to risk of hospitalization with primary hypertension in children and young adults. *Maternal and Child Health Journal*. 2016;20(7):1415-23.
31. Juonala M, Cheung MM, Sabin MA, Burgner D, Skilton MR, Kähönen M, et al. Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Hypertens*. 2015;33(8):1542-8.
32. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*. 2016;15:73-9.
33. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome -a new world- wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
34. Jornayvaz FR, Selz R, Tappy L, Theintz GE. Metabolism of oral glucose in children born small for gestational age: evidence for an impaired whole body glucose oxidation. *Metabolism*. 2004;53(7):847-51.
35. Law CM, Barker DJ, Osmond C, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and abdominal fatness in adult life. *J Epidemiol Community Health*. 1992;46(3):184-6.
36. Eriksson JG, Kajantie E, Lampl M, Osmond C. Trajectories of body mass index amongst children who develop type 2 diabetes as adults. *J Intern Med*. 2015;278(2):219-26.
37. Stansfield BK, Fain ME, Bhatia J, Gutin B, Nguyen JT, Pollock NK. Nonlinear Relationship between birth weight and visceral fat in adolescents. *J Pediatr*. 2016;174:185-92.

38. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Lowbirth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 3;15(1):73.
39. Péneau S, González-Carrascosa R, Gusto G, Goxe D, Lantieri O, Fezeu L, et al. Age at adiposity rebound: determinants and association with nutritional status and the metabolic syndrome at adulthood. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(7):1150-6.
40. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *N J Obes (Lond)*. 2006 Dec;30(sup 4):S11-7.
41. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:e290-e296.
42. Lifschitz C. Early life factors influencing the risk of obesity. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):217-23.
43. Morales C. Distribución de grasa corporal durante el 1er. semestre de vida posnatal en relación con la alimentación empleada [tesis de grado]. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2004.

Recibido: 28 de junio de 2016.

Aprobado: 16 de septiembre de 2016.

Rafael Jiménez García. Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez".
Avenida 31 y 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: rjimgar53@gmail.com