

Neurobiología del bajo peso al nacer y su asociación con la diabetes tipo 2

LETICIA MANUEL-APOLINAR,^a MARCELINO HERNÁNDEZ-VALENCIA^a

RESUMEN

El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) fetal se relaciona con la desnutrición materna, así como con los factores ambientales y sociales en que se desarrolla la gestación, ya que interfieren en la circulación y eficacia de la placenta. El RCIU puede hacerse irreversible después del nacimiento y manifestarse en el bebé en un desarrollo psicomotriz deficiente y provocar secuelas neurológicas. Sin embargo, se ha establecido que los niños con esta condición tienen una recuperación de peso durante los primeros dos años de vida, con un índice de masa corporal (IMC) que se incrementa rápidamente, aunque este desorden parece relacionarse con resistencia a la insulina, ya que existe una relación entre el peso al nacimiento y el aumento del riesgo de diabetes en la edad adulta, así como la aparición de obesidad, hipertensión y glomerulopatía, independientemente de la herencia genética que se tenga.

En el tejido muscular del obeso existe una alteración en la síntesis de glucógeno, debido a una menor actividad de la enzima glucógeno-sintetasa. El número de receptores a la insulina disminuye principalmente en los tejidos adiposo y muscular, por lo tanto, en estos casos los nutrientes que llegan al tejido adiposo para su almacenamiento aumentan y, en consecuencia, el músculo utiliza más grasa y menos glucosa como fuente de energía, originando disminución en la captación y utilización de la glucosa estimulada por la insulina.

La ingesta de alimentos se basa en un sistema de retroalimentación mediado por el gasto de energía y las funciones de los sistemas nervioso y endocrino, por lo tanto, cuanto menor es el peso al nacer, mayores son los riesgos de sufrir complicaciones.

PALABRAS GUÍA: *Bajo peso fetal, obesidad, diabetes, nutrición, regulación neuroendocrina.*

^a Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional S-XXI, IMSS. México, D.F.

Correspondencia:
Dr. Hdez-Valencia
Tel. y fax: (55) 5627-6913
Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Recibido: 2 de octubre de 2007.
Aceptado: 5 de febrero de 2008.

CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO PARA EL BAJO PESO AL NACIMIENTO

El peso del recién nacido es uno de los mejores predictores de la morbilidad y mortalidad infantil, por lo tanto, en los países en vías de desarrollo los recién nacidos con bajo peso al nacer (BPN), considerados como aquellos con peso menor de 2,500 g, tienen 40 veces más riesgo de morir en el periodo neonatal, el cual aumenta



200 veces más en aquellos con peso menor de 1,500 g al nacimiento, los cuales son clasificados como de muy bajo peso al nacer (MBPN). Estos recién nacidos muestran, además, las cifras más elevadas de morbilidad y secuelas en su desarrollo físico e intelectual.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el índice de BPN a nivel mundial es de 17%, con grandes variantes entre regiones. Además, puede ser causa de problemas a corto y a largo plazo que se han observado en estudios de seguimiento en la edad escolar y en adolescencia y que incluso persisten en la vida adulta.² Es por esta razón que en áreas donde el BPN es frecuente, disminuir este indicador es uno de los mayores desafíos para los profesionales de la salud. El BPN se presenta principalmente debido a dos causas: en primer lugar, por problemas antes del nacimiento, es decir, antes del término de la gestación (parto pretérmino); en segundo término, por un deficiente incremento de peso en relación con la edad gestacional (desnutrición intrauterina y retardo del crecimiento fetal intrauterino = RCIU).

Los factores de riesgo asociados con el parto pretérmino son: la edad materna menor a 18 años, espacios intergenésicos cortos, insuficiencia del cuello uterino y enfermedades concomitantes durante el embarazo, así como procesos en los que el útero tiene incapacidad para expandirse y retener el feto (miomatosis, útero arcuato), también por interferencias con el embarazo, lo que involucra la relación útero-placentaria, como en el desprendimiento precoz de placenta y estímulos que producen contracciones uterinas efectivas.³

El RCIU se relaciona con la desnutrición materna y con factores ambientales y sociales en que se desarrolla la gestación. Esta entidad coincide con los procesos que interfieren en la circulación y la eficacia de la placenta, con el desarrollo y crecimiento del feto, así como el estado nutricional de la madre. Cuando la causa del BPN ha sido un RCIU, éste puede hacerse irreversible después del nacimiento y puede manifestarse en un desarrollo psicomotriz deficiente y la presencia de secuelas neurológicas.

Sin embargo, existen otros factores que también pueden contribuir al riesgo de tener

BPN. Entre ellos, se incluyen la raza, ya que las probabilidades de tener BPN es dos veces mayores en afroamericanos que en los caucásicos; la edad, debido a que las madres adolescentes (especialmente las menores de 15 años) tienen mayor riesgo de tener un recién nacido con BPN; los partos múltiples, debido a que los productos suelen ser prematuros por falta de espacio intrauterino y, por lo tanto, tienen mayor riesgo de tener BPN en más de 50% de los mellizos. Por otro lado, la salud de la madre es un factor importante de BPN, sobre todo si ella está expuesta a drogas ilícitas, alcohol y tabaco. También es frecuente que las madres de bajo nivel socioeconómico tengan una nutrición insuficiente durante el embarazo, cuidados prenatales inadecuados y complicaciones en el embarazo, factores que pueden contribuir al BPN.⁴⁻⁶

De esta manera, los recién nacidos con BPN tienen riesgo de sufrir complicaciones, ya que su organismo no es muy resistente y se hace sensible a las infecciones, además es posible que presenten dificultades de tipo alimentario, no aumenten de peso y debido a que su tejido adiposo es escaso, estos recién nacidos suelen tener complicaciones para mantener el calor corporal en temperaturas normales. En general, cuanto menor es el peso al nacer, mayores son los riesgos de sufrir complicaciones. Algunos de los problemas frecuentes de los neonatos con BPN, son que presentan niveles bajos de oxígeno al nacer, incapacidad de mantener la temperatura corporal, dificultad para alimentarse y para aumentar de peso, infecciones, problemas respiratorios como el síndrome de dificultad respiratoria (causada por el desarrollo pulmonar insuficiente), problemas neurológicos como la hemorragia intraventricular (sangrado dentro del cerebro), problemas gastrointestinales como la enterocolitis necrotizante y síndrome de muerte súbita del lactante.^{7,8}

En los recién nacidos de BPN se ha establecido que tienen una recuperación de peso durante los primeros dos años de vida, pero debe prevenirse que el índice de masa corporal (IMC) se incremente rápidamente, ya que este desorden puede relacionarse con resistencia a la insulina (RI) en la vida adulta,⁹ ya que existe una relación

entre el peso al nacimiento y el aumento del riesgo de presentar diabetes tipo 2 (DM2) en la edad adulta, así como la aparición de obesidad, hipertensión y glomerulopatía, independientemente de la herencia genética que tenga.¹⁰⁻¹⁷

ASOCIACIÓN DE LA DIABETES TIPO 2 CON BAJO PESO AL NACIMIENTO

Alrededor de 3% de la población mundial presenta diabetes mellitus (estado de hiperglucemia; en ayuno > 110 mg/gL, posprandial > 140 mg/dL), esta patología produce desórdenes a nivel vascular, sistema inmune, intestinal, sistema nervioso central (SNC), neuropatías periféricas, retinopatía y cardiomiopatía.¹⁸ En la DM2 hay una combinación de resistencia y deficiencia a la insulina, su secreción inicialmente es suficiente para compensar los efectos de la resistencia, situación difícil de mantener en forma indefinida y, finalmente, las células β pancreáticas disminuyen su capacidad para mantener un nivel elevado de síntesis y secreción de insulina, aparece entonces hiperglucemia posprandial, alteraciones de la tolerancia a la glucosa en ayuno y, posteriormente, el desarrollo de diabetes *mellitus* con la presencia de hiperglucemia crónica, que por sí misma reduce la sensibilidad y la secreción de la insulina (glucotoxicidad) a través de mecanismos aún no bien conocidos, pero que, parte de ellos, involucran a las células β con cambios quizá en la expresión de genes que codifican proteínas clave en la secreción de insulina.¹⁹⁻²¹ Por este mecanismo, pueden ocurrir fluctuaciones en la sensibilidad de insulina en diferentes etapas de la vida, lo que produce RI, y que se puede observar durante la pubertad,²² el embarazo²³ y con la edad.²⁴ Variaciones en el estilo de vida, como la disminución en la actividad física y el aumento en la ingesta de carbohidratos están asociadas con cambios en la sensibilidad de insulina, siendo el factor más crítico en enfermedades metabólicas como la obesidad.²⁵

El peso al nacer es un factor de riesgo para la diabetes, ya que en los indios Pima de Arizona se ha encontrado una relación en forma de U: donde la tasa de diabetes entre individuos que tuvieron BPN y aquéllos que tenían alto peso al

nacer (4,500 g o más) fue casi el doble de la encontrada entre personas con peso al nacer entre 2,500 y 4,500 g. Aunque la explicación para la relación entre el BPN y la diabetes no es clara, parece ser que la asociación entre el alto peso al nacer y la diabetes está relacionada con la sobrenutrición intrauterina. En la población de indios Pima, la DM2 tiene una ocurrencia muy elevada y comienza a una edad muy temprana. Por lo tanto, la diabetes durante el embarazo que causa el exceso de peso fetal, también tiene una ocurrencia elevada y ha sido identificada entre los indios Pima como un riesgo importante de desarrollar DM.²⁶

Se ha descrito que los recién nacidos con BPN tienen una asociación de mayor riesgo para desarrollar DM2 (1.47), lo que refleja una consecuencia a largo plazo de la desnutrición *in utero*. Esto posiblemente se deba a una sobrealimentación en la etapa neonatal, lo que puede generar en un aumento de peso en exceso, con efecto directo posterior en la edad adulta que se reflejará en sobrepeso y obesidad, lo que desencadenará un desorden diabético a través de la vida. Así también, varios estudios han determinado que un aumento de peso al nacimiento (> 4,000 g) está asociado con un aumento de riesgo de DM2 (1.36) en edad adulta, la causa del sobrepeso al nacimiento es un desequilibrio perinatal; caracterizado por sobrepeso y/o hiperglucemia materna durante el embarazo.²⁷

ASOCIACIÓN DE OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA COMO CAUSA DE DIABETES TIPO 2

La incidencia de obesidad se ha incrementado, la OMS estima que un billón de personas tienen sobrepeso, de éstos 300 millones son clínicamente obesos (definidos con un IMC \geq 30).²⁸ En los pacientes obesos la producción de ácidos grasos libres (AGL) aumenta, esto origina que disminuya la utilización de glucosa como fuente primaria de energía y se reduzca su captación periférica, lo que condiciona la aparición de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo secundario. Así, la obesidad está asociada con la presencia de resistencia a la insulina, lo que



produce diabetes tipo 2.²⁸⁻³⁰ Desde hace una década se sabe que el adipocito es una célula productora de moléculas fisiológicamente activas y es altamente sensible a los efectos de la insulina y promueve la captación de triglicéridos. La expresión del gen *ob* ocasiona obesidad, otros genes incluyen receptores que son importantes en los mecanismos de termogénesis (el gen del receptor adrenérgico β_3), así como otros involucrados en la regulación del apetito.^{31,32}

A nivel experimental se ha establecido que dietas hiperlipídicas causan resistencia a insulina en músculo y aumentan el contenido de triglicéridos y del adipocito visceral.³³ Esta alteración también se ha encontrado en dietas altas en carbohidratos.³⁴ El tejido adiposo expresa un número de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias: amiloide sérico A3, glicoproteína α_1 , inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), leptina, TNF- α y AGL que modulan procesos como secreción, acción de la insulina y peso corporal, con lo que pueden contribuir a la insulinoresistencia.^{29,30,35,36} Además, activa el sistema nervioso simpático y la reabsorción de sodio. Estos cambios contribuyen al desarrollo de hiperlipidemia e hipertensión en sujetos obesos. Así también, en el tejido muscular del obeso existe una alteración en la síntesis de glucógeno, debido a una menor actividad de la glucógeno sintetasa. El número de receptores a la insulina disminuye en los órganos blanco, principalmente en los tejidos adiposo y muscular, por lo tanto, en estos casos los nutrientes llegan al tejido adiposo para su almacenamiento y, en consecuencia, el músculo utiliza más grasa y menos glucosa como fuente de energía, lo que origina disminución en la captación y utilización de la glucosa estimulada por la insulina.^{35,37-39}

MECANISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO Y ENDOCRINO INVOLUCRADO EN LA OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2

La DM2 se caracteriza por un estado severo de resistencia a la insulina asociado con hiperglucemia, lo que ha permitido postular a la leptina como la responsable de las relaciones entre obe-

sidad y resistencia a la insulina, así como obesidad y DM2.⁴⁰ En un modelo experimental en adipocitos de rata, la leptina disminuye la unión de la insulina con sus receptores.⁴¹ Además, la leptina también inhibe los efectos antilipolítico y lipogénico de la insulina,⁴² aunque tal efecto aún no se ha demostrado en adipocitos humanos. Así, la leptina inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas,⁴³ mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito, lo que demuestra que la leptina y la insulina se regulan mutuamente. Por otro lado, la IL-1 β disminuye la expresión y la producción de leptina, mientras que las IL-6 y IL-8 no la afectan.⁴⁴

La leptina (del griego *leptos*, significa delgado), es un péptido glucosilado de 16 kD, posee un alto grado de homología entre especies (84% entre la leptina humana y murina). El gen *ob* está localizado en el cromosoma siete del ser humano y en el cromosoma seis del ratón.³¹ Los niveles plasmáticos de leptina y del gen *ob* varían en proporción al grado de obesidad en animales y humanos delgados y obesos,⁴⁵ los individuos afectados desarrollan un cuadro de hiperfagia, obesidad mórbida e hipogonadismo hipotalámico, pero a diferencia de los ratones *ob/ob*, no desarrollan hiperinsulinemia o hiperglucemia.^{46,47}

El producto del gen *ob* es el receptor de la leptina (*ObR* o LR),⁴⁸ entre las seis isoformas conocidas del receptor se encuentran *ObRa-f*, cinco de las seis isoformas (a,c,d,e,f) poseen regiones transmembranales, pero sólo *ObRb* contiene el segmento intracelular para la activación de las cinasas, por lo que el *ObRb* es conocido como la forma "larga" o "completa" del receptor, ya que las demás isoformas son las formas "cortas". La señal intracelular de *ObRb* es con el sistema JAK-STAT,⁴⁹ éstas son tirosincinasas con dos sitios activos. El *ObRb* activa a JAK2, induciendo autofosforilación del complejo LRb-JAK2 y JAK2, fosforila a los sustratos del receptor de insulina (IRS, por sus siglas en inglés). Los IRS median el reclutamiento o anclaje de las proteínas SH2, esto conduce a la activación de cascadas de fosforilación. La activación de *ObRb* también puede conducir a la estimulación de la vía de señalización Ras-MAPK en varios tipos celulares.^{49,50}

En un modelo de desnutrición gestacional con ingesta de dieta alta en lípidos, se encontró un aumento de leptina en suero en ratones neonatos recuperados (durante el “catch-up”, 8-10 días posnatal).⁵¹ Además, mediante estudios electrofisiológicos ha sido demostrado que la leptina tiene efectos inmediatos en las neuronas hipotalámicas.⁵² Asimismo, se ha sugerido que activa canales de K^+ dependientes de Ca^{+2} en neuronas del hipocampo.⁵³ Las principales áreas hipotalámicas que participan en la regulación de la conducta alimentaria son:

1. El núcleo hipotalámico ventromedial (VMN) cuya lesión produce voracidad y obesidad.
2. El área hipotalámica lateral (LHA) cuya lesión produce disminución en la ingesta y anorexia.
3. El núcleo paraventricular (PVN), que recibe información aferente de otros núcleos cerebrales relacionados con la ingesta.
4. El núcleo arcuato – cuyas neuronas producen péptidos que regulan la ingesta tales como el neuropéptido Y (NPY)/AGRP (del inglés AGouti-Related Protein) y proopiomelanocortina (POMC) POMC/CART (del inglés Cocaine and Amphetamine- Regulated Transcript). El hipotálamo también recibe estímulos aferentes del SNC (vágales y catecolaminérgicos), estímulos hormonales (insulina, leptina, colecistoquinina y glucocorticoides) y estímulos hormonales gastrointestinales (ghrelina, péptido YY).⁵⁴⁻⁵⁶

El receptor ObRb tiene una elevada expresión en varios núcleos hipotalámicos, como el arcuato, el PVN, los VMN y los dorsomediales,⁵⁵ todos implicados en la regulación de la ingesta de alimento y del balance energético. Los individuos obesos, aunque presentan un alto nivel de leptina, desarrollan de forma simultánea una resistencia a la acción de la leptina.^{56,57} El núcleo arcuato no sólo es el que expresa una mayor cantidad de ObRb, sino, además, el principal sitio de acción de la leptina en el hipotálamo. Comprende dos poblaciones de neuronas blanco de la leptina: la primera forma parte de la vía orexigénica (inductora del

apetito), y está constituida por neuronas que liberan NPY y por neuronas productoras de AGRP. La segunda es la vía anorexigénica (inductora de saciedad) y comprende neuronas secretoras de POMC y de la hormona estimulante de los melanocitos α (α MSH)m, así como por neuronas que liberan CART. En los ratones *ob/ob* y *db/db* existen niveles aumentados de NPY/AGRP, con niveles disminuidos de POMC/CART. A partir de estos estudios se sugiere que leptina inhibe la vía orexigénica y estimula la anorexigénica (Figura 1).⁵⁸ También interactúa con otras neuronas reguladoras del apetito, como las que producen endocannabinoides, hormona concentradora de la melatonina y orexinas.⁵⁷ De esta manera, la expresión genética y secreción de leptina está regulada hormonal y nutricionalmente: disminuye con el ayuno y catecolaminas;⁵⁹⁻⁶¹ se incrementa con sobrealimentación, dietas ricas en grasas, insulina y glucocorticoides. Los niveles plasmáticos de leptina y del gen *ob*, varían en proporción al grado de obesidad en animales y humanos delgados y obesos, indicando que la leptina tiene un papel como “señal de

Figura 1.
Neuronas NPY/AGRP y POMC/CART en el núcleo arcuato, son neuronas de primer orden en el hipotálamo y tienen respuesta a las señales de insulina y leptina (Schwartz y cols. Nature 2000).
PFA = Área perifornical hipotalámica.

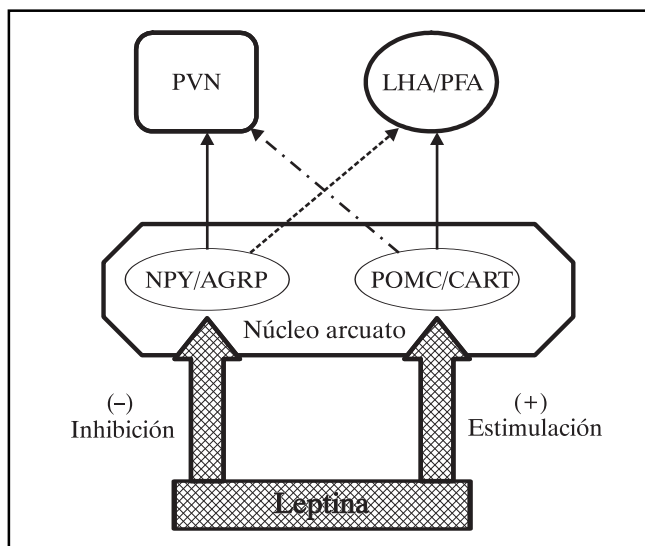
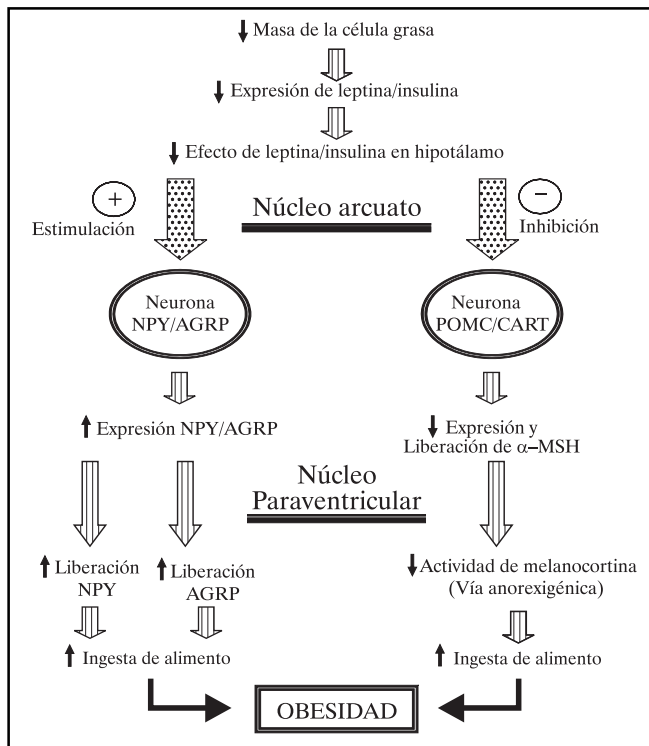


Figura 2.
Papel de neuronas de núcleo arcuato y núcleo paraventricular en el control de apetito y desarrollo de obesidad (adaptado de Schwartz y cols. Nature 2000).



adipostato".⁴⁵ Esta hormona adipositaria informa al hipotálamo de la magnitud de depósitos grasos, induce cambios en la conducta alimentaria y termogénesis dirigida a mantener la homeostasis nutricional (Figura 2).⁵⁸

Otra área donde se presentan cambios en respuesta primaria a la ingesta de alimento, emociones y memoria es el hipocampo; así también, los sistemas involucrados son serotonina (5-HT) y dopamina (D).⁶² En estudios donde fue incrementada la 5-HT por administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o estimulación de la liberación, hubo una disminución en la ingesta de alimentos. Recientemente, la dexfenfluramina, un ISRS, ha sido utilizada en pacientes obesos, provocando en el organismo una sensación de plenitud y saciedad con menos cantidad de alimento.^{10,63,64} Por otra parte, en pacientes con crisis hiperglucémicas se produce un incremento de leptina, en algunos casos, como en pacientes

obesos hay una disminución de leptina, lo cual puede ser el resultado de un deterioro de la utilización de la glucosa en el adipocito, o una deficiencia de insulina, o un incremento en los niveles de catecolaminas.⁶⁰

A nivel experimental se ha estudiado la relación de los receptores de serotonina 5-HT_{2C} con leptina a nivel de SNC, hallazgos en ratones (*db/db*) han encontrado una disminución de los 5-HT_{2C} en el plexo coroideo comparado con los ratones normales.⁶⁵ En estudios donde se ha inducido diabetes por administración de estrep-tozotocina se encontró un aumento de receptores dopaminérgicos D2; lo que se sugirió como un mecanismo compensatorio presente en la DM.⁶⁵ Asimismo, se ha encontrado un aumento de receptores D2 en el cuerpo estriado y 5-HT_{2A} cortical en ratones diabéticos.^{67,68} Por otra parte, se han determinado un aumento de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{2C} en hipotálamo en estados de hiperfagia. Por lo tanto, se ha determinado que los receptores serotoninérgicos se encuentran involucrados en la conducta alimentaria, así también, la dopamina está implicada en la ingesta de alimento, sin embargo, la relación de la DM2 con las catecolaminas es controversial, ya que se ha establecido en diversos estudios que los niveles de monoaminas disminuyen,⁶⁹ incrementan⁶⁵ o no se modifican.^{70,71}

COMENTARIOS

El mantener un peso corporal adecuado requiere de un balance entre la ingesta de sustratos energéticos y la energía que se consume por las diferentes actividades metabólicas que desarrollan los individuos. La ingesta de alimentos se basa en un sistema de retroalimentación mediado por el gasto de energía y las funciones de los sistemas nervioso y endocrino. En general, cuanto menor es el peso al nacer, mayores son los riesgos de sufrir complicaciones. Así, existe una relación entre el peso al nacimiento y el aumento del riesgo de diabetes tipo 2 en la edad adulta. Posiblemente se presente una sobre alimentación en la etapa neonatal, generando un aumento de peso, asimismo, esto se relaciona en la edad adulta con la presencia de sobrepeso y obesidad, que desencadenan un

desorden diabetogénico sensible al ambiente y que se hace presente en el transcurso de la vida. Actualmente el cambio de una vida rural a una vida urbana ha determinado cambios en los estilos de vida y hábitos alimenticios, con un incremento en la dieta a base de grasas y carbohidratos simples, por lo que esta mayor ingesta calórica favorece el depósito de grasa y la obesidad. La modernidad también ha traído un sedentarismo cada vez más patente; las personas ya no caminan sino que se transportan en autos; ya no usan escaleras sino ascensores, incluso ya no se movilizan para

cambiar un canal de televisión sino que usan un control remoto. De esta manera, el gasto energético producido por la actividad física ha disminuido, esto se refleja en el hecho que aunque se adquiriera una baja ingesta de alimentos se sube de peso.

Las diferentes tasas de diabetes en las diversas poblaciones se pueden explicar en gran medida por las diferencias de la estructura genética, pero los efectos duraderos de las alteraciones nutricionales sobre el feto en desarrollo hasta su vida adulta, son probablemente los mismos en todas las poblaciones.

ABSTRACT

Fetal intrauterine growth retardation (IUGR) relates to maternal undernutrition, as well as social and environmental factors in which develops the gestation, since interfere in the circulation and efficacy of the placenta. The IUGR can be done irreversible after the birth and to be manifested as psicomotriz deficient development and neurological backwash, but has been established that have a recuperation of weight during the first 2 years of life, with index of body mass (IBM) that itself increase quickly although this disorder seems to relate with insulin resistance, since has been describe a relation of birth weight and the increase of risk in type 2 diabetes in the adult age, as well as apparition of obesity, hypertension and glomerulopathy, independent of the inheritance gene. In the muscle from obese people an alteration in the synthesis of glucogen exist due to a smaller activity of the glucogen-sintasa. The number of insulin receptors diminishes, mainly in adipose and muscular tissue, therefore in these cases, the nutrients that arrive upon adipose tissue for its storage increase and consequently the muscle utilizes more fatty acids and less glucose as expenditure of energy, originating decrease in uptake and utilization of glucose stimulated by the insulin. The food intake system is bases on feedback through by the expense of energy and the functions of the nervous and endocrine systems, therefore, as smaller and greater in the weight at born are both the risks of suffering complications.

KEYWORDS: *Low birth weight, obesity, diabetes, nutrition, endocrine-regulation.*

REFERENCIAS

- 1 Coronel CC, Rivera LI. Peso bajo al nacer. Su influencia en la salud durante el primer año de vida. *Rev Mex Ped* 2003; 70: 283-7.
- 2 Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is

associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997; 40: 439-46.

- 3 Calderón GJ, Vega MG, Velásquez TJ, Morales CR, Vega MA. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino *Rev Med IMSS* 2005; 43(4): 339-42.



4. Sathja T, Suchada R, Chompunut S. Obstetrics and perinatal outcomes of Thai pregnant adolescents: A retrospective study. *Internation J Nursing Stud* 2007; 44: 1158-64.
5. Edwards-Silva R, Ogunyemi D, Gornbein J, Gregory K, Hobel C. Ethnic variations of sexual dimorphism in fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: S49.
6. Paek B, Eastwood K, Utzschneider K, Tong J, Gerchman F, Robilio D, Fujimoto W, Kahn S, Carr D. Low birth weight among adults with a family history of diabetes decreases the risk of metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: S3.
7. Szostak-Wegierek D, Szamotulska K, Szponar L. Influence of maternal nutrition on infant birthweight. *Ginekol Pol* 2004; 75: 692-8.
8. Aagaard NE, Hammer BB, Vaeth M, Rasmussen MK, Henriksen BT, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paed Perinatal Epidemiol* 2007; 21(1): 5-14.
9. Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res* 2005; 64: 2-7.
10. Barrer DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
11. Hales CN, Barrer DJP, Clark PMS, Cox U, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1019-22.
12. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-7.
13. Lezama HMP, Díaz GJM, Rodríguez ZR. Prevalencia de bajo peso al nacimiento en un Hospital General de segundo nivel. *Salud Tab* 2001; 7(2): 401-3.
14. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001; 50: 2279-86.
15. Hernández-Valencia M, Zárate A. El riesgo de diabetes gestacional se establece desde la vida fetal y posnatal. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 60-5.
16. Jiménez-Chillaron C.J., Hernández-Valencia M., Reamer C. y cols. β -Cell secretory dysfunction in the pathogenesis of low birth weight associated diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 702-11.
17. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: a meta-analysis *Am J Epidemiol* 2007; 165: 849-57.
18. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163(11): 1306-16.
19. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 442-8.
20. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663-72.
21. Mancillas AL, Gómez PFJ, Rull AAJ. Diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus. *Rev Endocrinol Nutric* 2002; 10(2): 63-8.
22. Moran A, Jacobs DJ, Steinberger J, Hong Ch, Prineas R, Luepker R, Sinaiko A. Insulin Resistance During Puberty Results From Clamp Studies in 357 Children. *Diabetes* 1999; 48: 2039-44.
23. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14.
24. De Frozo RA. Glucose intolerance of aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28: 1095-101.
25. Kahn S, Hull R, Utzschneider K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes *Nature* 2006; 444(14): 840-6.
26. McCance G, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LTH, Knowler WC, Bennett PH.

- Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308: 942-5.
27. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis *Am J Epidemiol* 2007;165:849-57.
 28. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(14): 860-7.
 29. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
 30. Montemayor ODM, Montes VJ. Diabetes mellitus tipo 2 en niños y adolescentes: un problema emergente. *Med Univer* 2004; 6(24): 204-11.
 31. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone L, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse *ob* gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
 32. Ravussin E. Metabolic differences and the development of obesity. *Metabolism* 1995; 9(Suppl. 3): 12-4.
 33. Pan DA, Lillioja SA, Kriketos AD, Milner LA, Baur C, Bogardus AB, Jenkins AB. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997; 46: 983-8.
 34. Kim JY, Nolte LA, Hansen PA, Han D, Kawanaka K, Holloszy OJ. Insulin resistance of muscle glucose transport in male and female rats fed a high-sucrose diet. *Am J Physiol* 1999; 276: R665-72.
 35. Després JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med* 2001; 33(8): 534-41.
 36. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289(1): 76-9.
 37. Meehan WP, Buchanan TA. Chronic insulin administration elevates blood pressure in rats. *Hypertension* 1994; 23: 1012-7.
 38. Anca D, Michael D. Oxidative stress in a rat model of obesity induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 554-60.
 39. Heise T, Magnusson K. Insulin resistance and the effect of insulin on blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 243-8.
 40. Ceddia RB, Heikki AK, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the Association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002; 16: 1163-76.
 41. Walder K, Filippis A, Clark S, Zimmer P, Collier GR. Leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes. *J Endocrinol* 1997; 155: R5-7.
 42. Rodríguez VM, Macarulla MT, Echevarría E, Portillo MP. Lipolysis induced by leptin in rat adipose tissue from different anatomical locations. *Eur J Nutr* 2003; 42: 149-53.
 43. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004; 53(Suppl. 1): 152-8.
 44. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 190: 91-9.
 45. Considine RV, Sinha ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
 46. Montague CT, Farooqui S, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
 47. Clement K, Vaisse C, Lahlous N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
 48. Fei H, Okano HJ, Li C, Lee GH, Zhao C, Darnell R, Friedman JM. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7001-5.
 49. Bjorbaek C, Uotani S, Da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 32686-95.
 50. Ghilardi N, Skoda RC. The leptin receptor activates Janus tyrosine kinase 2 and signals for proliferation in a factor-dependent cell line. *Molecular Endocrinol* 1997; 11: 393-9.



51. Shigeo Y, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, Kawamura M, et al. Role of premature surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metabolism* 2005; 1: 371-8.
52. Spanswick D, Smith MA, Groppi V, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390: 521-5.
53. Shanley LJ, Irving AJ, Rae MG, Ashford ML, Harvey J. Leptin inhibits rat hippocampal neurons via activation of large conductance calcium-activated K⁺ channels. *Nat Neurosci* 2002; 5: 299-300.
54. Harvey J, McKenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford ML. Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting line, CRI-G1. *J Physiol* 1997; 504: 527-35.
55. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacol* 2003; 44: 845-54.
56. Sánchez JC. Perfil fisiológico de la leptina. *Col Med* 2005; 36(1): 50-9.
57. Kitabchi EA, Umpierrez EG. Changes in serum leptin in lean and obese subjects with acute hyperglycemic crises. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2593-6.
58. Schwartz WM, Woods CS, Porte D, Seeley JR, Baskin GD. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-71.
59. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
60. Chan JL, Mietus JE, Raciti PM, Goldberger AL, Mantzoros CS. Short-term fasting-induced autonomic activation and changes in catecholamine levels are not mediated by changes in leptin levels in healthy humans. *Clin Endocrinol* 2007; 66(1): 49-57.
61. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, Saper CB. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998; 395: 535-47.
62. Kolb B, Whishaw IQ. *Cerebro y conducta*. 1ra. Ed. Madrid, España: Edit Mc Graw Hill; 2002.
63. Ellingrod VL, Miller D, Ringold JC, Perry PJ, Hales CN. Distribution of the serotonin 2C (5HT_{2C}) receptor gene -759C/T polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Psychiatr Genet* 2004; 14(2): 93-5.
64. Miyata S, Hirano S, Kamei J. Diabetes attenuates the antidepressant-like effect mediated by the activation of 5-HT_{1A} receptor in the mouse tail. *Neuropsychopharm* 2004; 29: 461-9.
65. Malik KF, Young WS 3rd. Localization of binding sites in the central nervous system for leptin (OB protein) in normal, obese (ob/ob), and diabetic (db/db) C57BL/6J mice. *Endocrinol* 1996; 137(4): 1497-500.
66. Lackovic Z, Salkovic M. Streptozotocin and alloxan produce alterations in rat brain monoamines independently of pancreatic beta cells destructions. *Life Sci* 1990; 46: 49-54.
67. Sugimoto Y, Takazhima N, Noma T, Yamada J. Inhibitory Effects of the 5-HT_{1A} Receptor Agonist Bupropion on Stress-Induced Hyperglycemia in Mice: Involvement of Insulin and a Bupropion Metabolite, 1-(2-Pyrimidinyl)piperazine (1-PP). *Biol Pharm Bull* 2005; 28(4) 733-5.
68. Sumiyoshi T, Ichikawa J, Meltzer H. The effect of streptozotocin induced diabetes on dopamine₂, serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in the rat brain. *Neuropsychopharmacol* 1996; 16(3): 1983-90.
69. Sandrini M, Vitale G, OTAN A, Bertolini A. Streptozotocin-induced diabetes provokes changes in serotonin concentration and on 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors in the rat brain. *Life Sci* 1997; 60: 1393-7.
70. Thorre K, Chaouloff F, Sarre S, Meeusen R, Ebinger G, Michotte Y. Differential effects of restraint stress on hippocampal 5-HT metabolism and extracellular levels of 5-HT in streptozotocin-diabetic rats. *Brain Res* 1997; 772: 209-12.
71. Barber M, Kasturi BS, Austin ME, Patel KP, MohanKumar SM, MohanKumar PS. Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin. *Brain Res* 2003; 964(21): 128-35.