

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana.

CRECIMIENTO PERINATAL ASOCIADO AL EXCESO DE PESO CORPORAL EN ESCOLARES HOLGUINEROS

Galina Galcerán Chacón¹, Vladimir Ruiz Álvarez^{2†}, Milagros Alegret Rodríguez^{3‡}, María Elena Díaz Sánchez^{4‡}, Manuel Hernández Triana^{5‡}.

RESUMEN

Justificación. Los eventos perinatales (que pueden presentarse desde la etapa temprana de la vida intrauterina hasta después del nacimiento) se asocian con el exceso de peso corporal en el adulto. **Material y método.** La naturaleza y fuerza de la asociación enunciada previamente se evaluaron mediante un estudio observacional, analítico, del tipo casos y controles, con escolares de 6-11 años de edad domiciliados en el municipio Holguín (Holguín, Cuba), nacidos de madres con similar edad gestacional (entre 37 – 42 semanas), comparables respecto del sexo y la edad, y sin afecciones de la salud, entre 2007 y 2008: **Casos:** Sobrepeso presente: 200 niños con puntaje z del Índice de Masa Corporal (IMC) > 1 desviación estándar respecto del valor de referencia (NCHS National Center for Health Statistics) para niños del mismo sexo y edad; **Controles:** Peso normal: 200 niños con puntaje z del IMC entre ± 1 desviación estándar del valor de referencia. La fuerza de la asociación entre los eventos perinatales y el peso corporal del escolar examinado se estimó de las correspondientes razones de disparidad. **Resultados.** El exceso de peso corporal en el escolar se asoció fuertemente con la insuficiente ganancia de peso durante el embarazo y el bajo peso al nacer, las enfermedades maternas asociadas, y el bajo peso corporal de la madre al inicio del embarazo. **Conclusiones.** En los niños nacidos con afectación del crecimiento fetal el control de la ganancia de peso acelerada en los primeros meses de vida adquiere relevante importancia para la prevención del desarrollo futuro de obesidad. **Galcerán Chacón G, Ruiz Alvarez V, Alegret Rodríguez M, Díaz Sánchez ME, Hernández Triana M.** Crecimiento perinatal asociado al exceso de peso corporal en escolares holguineros. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(2):190-210. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: Obesidad / Escolares / Bajo peso al nacer / Ganancia de peso durante el embarazo / Crecimiento postnatal acelerado / Enfermedades crónicas.

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en Nutrición en Salud Pública. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Bioquímica. Profesor asistente. Investigador auxiliar. ³ Licenciada en Química. Profesora auxiliar. Máster en Bioquímica General. Doctora en Ciencias de la Salud. Investigador agregado. ⁴ Licenciada en Biología. Doctora en Ciencias Médicas. ⁵ Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Titular. Investigador Titular. Doctor en Ciencias Médicas. Presidente de la Sección de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Sociedad Cubana de Higiene y Epidemiología. Presidente Saliente de la SLAN Sociedad Latinoamericana de Nutrición.

[†] Jefe del Laboratorio de Isótopos Estables. Departamento de Bioquímica y Fisiología. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana. [‡] Jefa, Departamento Provincial de Estadísticas y Registros Médicos de Salud. Dirección Provincial de Salud de Villa Clara. [‡] Vicedirección de Nutrición. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana. [‡] Jefe, Departamento de Bioquímica y Fisiología. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana.

Recibido: 13 de Julio del 2014. Aceptado: 17 de Septiembre del 2014.

Manuel Hernández Triana. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta #1158 e/t Llinas y Clavel. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: macondo@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Los síndromes genéticos y endocrinos explican solo el 1% de la obesidad infantil. El 99% restante corresponde al concepto de la “obesidad nutricional”.¹ La obesidad en la edad pediátrica es de causa multifactorial, y se han identificado factores como la alimentación materna y fetal, el crecimiento en el primer año de vida,² la dieta,³ el nivel de actividad física,⁴ los hábitos alimentarios, los estilos de vida, y la condición socio-económico de la comunidad.⁵

Las alteraciones en los períodos críticos del desarrollo humano (como lo son el crecimiento intrauterino y el período postnatal temprano) pueden tener implicaciones para la salud posterior del ser humano.⁶ Los estudios epidemiológicos realizados en los 1980s permitieron considerar que la desnutrición en la vida intrauterina incrementa el riesgo de padecer enfermedades crónicas en la vida adulta. De ahí se especuló que los individuos que experimentan desnutrición fetal suelen estar programados para almacenar nutrientes desde la infancia y hasta la edad adulta.⁷

En base a lo anterior, el Dr. David J. Barker, epidemiólogo de la Universidad de Southampton (Reino Unido) propuso en los 1990s la hipótesis sobre el origen fetal de las enfermedades crónicas,⁷ la cual plantea que la inadecuada nutrición del embrión que ocurre en la mitad final del embarazo conduce a un crecimiento fetal insuficiente. Este crecimiento incongruente del feto programa desde entonces la posibilidad de eventos mórbidos en la adultez.

La hipótesis de Barker expone dos premisas que pueden ser caracterizadas como “recuerdos genéticos de memoria negativos”. El primero de ellos se basa en que durante el período fetal (desde la novena semana de la concepción hasta el final del embarazo) ocurre la fase de crecimiento rápido tisular (CRT), que continúa incluso

después del nacimiento, y cuyo promotor fundamental lo constituye la división celular (DC). Diferentes tejidos del organismo que se destacan por crecer durante los períodos llamados “críticos”, cuando la división celular es muy apresurada, dependen, sin dudas, del aporte continuo de nutrientes y oxígeno, así como de la adaptación del feto a las carencias. En los fetos mal nutridos, indudablemente, existe un retardo de la DC, y consecuentemente, una reducción del número de células que componen los tejidos que experimentan un crecimiento tisular rápido.

El otro “recuerdo genético de memoria dañino” acontece desde el momento del nacimiento hasta la edad adulta, y explicaría cómo esta inadecuada nutrición embrionaria sería la causa de cambios en la distribución y las funciones de diferentes células, lo que produciría alteraciones persistentes tanto de la secreción hormonal y la actividad metabólica, como de la estructura y función de diversos órganos corporales, cambios que permanecen latentes en la memoria corporal casi desde la implantación del huevo, y que tienen una posibilidad elevada de tornarse patológicos hacia las edades puberales o adultas.⁸

El crecimiento fetal no se produce de forma progresiva y uniforme durante la división y la multiplicación celulares, sino que resulta de la mezcla e integración de diferentes procesos anabólicos y enzimáticos influenciados por la dotación genética y el ambiente.⁹ En la primera mitad del embarazo, en particular durante el primer trimestre, se atraviesa por una etapa anabólica, en la cual la madre debe acumular grasa para garantizar el aporte de sustratos al feto, proceso mediado por la acción de la insulina.

Durante la segunda mitad de la gestación, el feto crece muy rápidamente y, por lo tanto, necesita un aporte extra de energía que debe obtener, ya no sólo de la alimentación de la madre, sino también de

las reservas que ésta ha acumulado en la etapa previa.⁹ En consecuencia, la probabilidad de una madre malnutrida, que no acumula los nutrientes necesarios (tanto en cantidad como calidad), de tener un niño con bajo peso al nacer es más elevada.

Los estudios genéticos han demostrado que el estado nutricional de la madre (incluyendo el período de la preimplantación) influye sobre el estado epigenético del feto mediante modificaciones que se producen a nivel del ADN. Las alteraciones epigenéticas tienen efectos sobre la estructura y la estabilidad de la cromatina, la modulación de genes específicos y la impronta genómica.¹⁰

No existe evidencia sólida que relacione el peso al nacer y la ocurrencia de obesidad en el período escolar. Algunos estudios sugieren la existencia de una relación directa, y postulan que el alto peso al nacer, sumado al incremento de peso por encima de lo esperado durante los primeros años de vida, constituirían todas condiciones favorecedoras de obesidad en la infancia.¹¹⁻¹² Otros estudios sugieren, sin embargo, una relación en forma de “J” o de “U” entre el peso al nacer y la obesidad en el período escolar, con un mayor riesgo de obesidad para los valores extremos del peso al nacer.¹³⁻¹⁶ Algunos indicadores, como la circunferencia de la cintura y la sensibilidad a la insulina, también muestran una relación en forma de “U” con el peso al nacer. La hiperinsulinemia precede al desarrollo de otros factores de riesgo cardiovascular.¹⁷

Se describen al menos tres períodos críticos para el desarrollo de la obesidad infantil: la vida fetal; el período de adiposidad de rebote entre los 4 y los 6 años, en el cual el índice de masa corporal (IMC), después del aumento observado en la infancia que va seguido de la reducción en los valores, empieza otra vez a incrementarse gradualmente; y finalmente el período de la adolescencia.¹⁸⁻¹⁹

Se han identificado eventos en las etapas tempranas de la vida que favorecen el desarrollo de la obesidad infantil, como el peso de la madre, la diabetes gestacional, la alimentación del niño con fórmulas lácteas diferentes de la leche materna, la introducción temprana de alimentos sólidos,²⁰ la ganancia acelerada de peso en los primeros meses de la vida,²¹ el tabaquismo materno durante la gestación,²² el bajo nivel educacional de los padres,²³ el peso al nacer,²⁴ la obesidad familiar,²⁵ y el tiempo excesivo que consume el niño frente a la televisión o enfrascado en juegos electrónicos.²⁶ Por su parte, un adecuado nivel de actividad física²⁷ y la lactancia materna²⁸ han sido informados como aparentemente protectores contra la obesidad en edades escolares.

Cuba se encuentra en una etapa avanzada de la transición nutricional, en la cual concurren las enfermedades crónicas no transmisibles con las deficitarias. La prevalencia de Diabetes en el país durante las últimas dos décadas ha crecido en paralelo al incremento del sobrepeso corporal de la población adulta.²⁹ Las predicciones para los años 2030 y 2050 colocan a Cuba en un lugar prioritario de la Latinoamérica, pero, a la vez, como el país en el cual las intervenciones dirigidas a la reducción de los factores de riesgo del desarrollo del sobrepeso y la obesidad tendrían el mayor impacto.³⁰

La prevalencia del bajo peso al nacer en Cuba es baja, y se ha mantenido en cifras de alrededor del 5% en la última década.³¹ En el año 2013 nacieron 6,369 niños con bajo peso en todo el país. Ellos también deben constituir el blanco de las acciones a emprender para prevenir la obesidad y la diabetes. Los niños que nacen con un peso insuficiente y crecen después de forma acelerada durante el primer año de vida se encuentran en riesgo ulterior de acumulación de grasa corporal, y con ello, sobrepeso corporal,³² hiperinsulinemia,³³ resistencia a

la insulina, y diabetes futura. Deben ser estructuradas acciones y políticas de asistencia dirigidas hacia esos niños con el objetivo de lograr un crecimiento post-natal no acelerado que evite tales riesgos.

En virtud de todo lo anterior, se ha conducido el presente estudio con vistas a identificar la relación que pueda existir entre el desarrollo del sobrepeso corporal en la edad escolar y los eventos relacionados con el crecimiento fetal y durante el primer año de vida extrauterina.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, analítico, del tipo de casos y controles. La población objeto de estudio estuvo constituida por los escolares de uno u otro sexo con edades entre 6 y 11 años que fueron atendidos entre 2007 y 2008 por los Grupos Básicos de Trabajo (GBT) de la Atención Primaria de Salud (APS) del municipio Holguín, provincia Holguín (Cuba). Se informó a madres, padres, o en su defecto, personas encargados de la guarda/custodia del niño, sobre los objetivos del estudio y los resultados esperados. Se solicitó el correspondiente consentimiento escrito para la inclusión del escolar en el estudio, y se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

Los escolares estudiados se asignaron a uno de 2 grupos posibles de acuerdo con el valor estandarizado del Índice de Masa Corporal (IMC): *Grupo I*: Escolares con sobrepeso: Escolares con un puntaje z del IMC que fuera > 1 desviación estándar respecto del valor de referencia del propio según el sexo y la edad tal y como lo ha definido el *National Health Center Statistics* (NCHS) de los Estados Unidos;³⁴ y *Grupo II*: Escolares con peso normal: Escolares con un puntaje z del IMC incluido dentro de ± 1 desviación estándar del valor de referencia.³⁴ En cada grupo se aseguró una proporción similar de niños y niñas. Los niños con

puntajes z para el IMC superiores a las 2 desviaciones estándar del valor de referencia fueron clasificados como obesos, y se incluyeron en este Grupo II.

Inicialmente se seleccionaron los casos de sobrepeso. Hecho esto, se seleccionaron los sujetos controles correspondientes en proporción 1:1 de entre aquellos con un peso corporal normal, y que fueran homogéneos en cuanto al sexo, la edad, y la zona de residencia; así como respecto del momento del nacimiento (entre las 37 – 42 semanas de edad gestacional de la madre), y la ausencia de afecciones de salud. Se excluyeron del estudio aquellos escolares con obesidad secundaria a trastornos neuroendocrinos, la administración de fármacos, o de causa genética; o que no contasen en sus historias clínicas con los datos requeridos por el diseño experimental de la presente investigación.

En cada escolar se midieron la estatura, el peso corporal, la circunferencia de la cintura, la circunferencia de la cadera, y la circunferencia del brazo mediante técnicas estandarizadas.³⁵⁻³⁷ Se calcularon los valores respectivos del puntaje z de la Talla para la Edad (T/E), el Peso para la Edad (P/E), el IMC, y el Índice Cintura/Cadera (ICC). Los valores de la T/E, P/E, e IMC para los niños del estudio se compararon con los valores propios para el sexo y la edad según las tablas de referencia del NHCS.³⁴

La ganancia de peso durante el embarazo para las gestantes con diferentes IMC al inicio del embarazo fue evaluada utilizando las recomendaciones establecidas por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) en el año 1990.³⁸ Así, la ganancia de peso de la madre durante el embarazo se estratificó según el peso corporal en el momento de la captación como sigue: *Peso al inicio del embarazo: Bajo*: 12.5 – 18.0 Kg de ganancia de peso; *Normal*: 11.5 – 16.0 Kg; *Sobrepeso*: 7.0 – 11.5 Kg; y *Obesidad*: 6.0 – 7.0 Kg; respectivamente.³⁸

Las variables relacionadas con el crecimiento fetal comprendieron el peso al nacer, la longitud supina al nacer, la circunferencia cefálica al nacer, el IMC de la madre al inicio y al final del embarazo, y la ganancia de peso durante el embarazo. El peso al nacer ($\geq 2,500$ g | $\geq 3,000$ g), la longitud supina al nacer (≥ 47 cm), la circunferencia cefálica al nacer (≥ 32 cm), y el IMC de la madre al inicio y el final del embarazo (≥ 26.1 Kg.m⁻²) fueron dicotomizados según los puntos de corte referidos previamente.³⁸

El punto de corte de 2,500 g para la clasificación del peso al nacer ha sido utilizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) desde el año 1987.³⁹ La regla de clasificación del bajo peso al nacer se comporta de la manera siguiente: *Bajo peso al nacer*: $< 2,500$ g; *Peso adecuado al nacer*: 2,500 – 2,999 g; y *Peso excesivo al nacer*: $\geq 3,000$ g; respectivamente.

En el establecimiento de los puntos de corte para la longitud supina y la circunferencia cefálica se utilizó el valor mínimo de los intervalos de referencia que se utilizan en Cuba, a saber: *Longitud supina*: 47.0 – 52.5 cm; y *Circunferencia cefálica*: 32.0 – 36.4 cm; respectivamente.⁴⁰ Luego: *Crecimiento longitudinal inadecuado*: Longitud supina < 47.0 cm; y *Crecimiento cefálico inadecuado*: Circunferencia cefálica < 32.0 cm.

Las variables relacionadas con el crecimiento durante el primer año de vida del niño fueron las siguientes: peso a los 4 meses de edad (> 3.5 kg), peso al año de edad; y ganancia de peso entre el nacimiento y los 4 meses de edad, entre los 4 meses y el primer año de vida, y entre el nacimiento y el primer año (> 8.5 kg). Las variables fueron dicotomizadas tomando los valores de referencia utilizados en Cuba para la evaluación del crecimiento durante el primer año de vida.⁴⁰

El hábito de fumar de la madre y las enfermedades asociadas al embarazo (anemia, hipertensión arterial, Diabetes mellitus, infección del tracto urinario, y sepsis vaginal) fueron categorizadas convenientemente.

Los datos recuperados de los niños estudiados fueron almacenados en un contenedor digital creado con EXCEL versión 7.0 para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos). La existencia de diferencias entre los valores promedio de las variables cuantitativas del estudio se estimó mediante la prueba “t” de Student para muestras independientes. La correlación entre las variables cuantitativas se identificó y estimó mediante el estadígrafo de Pearson. La fuerza de la correlación encontrada fue estimada mediante el cálculo de la correspondiente razón de disparidad. Mediante técnicas de análisis discriminante se explicó la ausencia | presencia de la obesidad en el escolar a partir de las variables predictoras consideradas.

El procesamiento de los datos y el análisis estadístico de los resultados se realizaron con el paquete SPSS de gestión estadística versión 11.5 (SPSS Inc., New York). Se empleó un nivel de significación del 5% para denotar los eventos de interés como significativos estadísticamente.

RESULTADOS

El estudio se completó con 400 niños distribuidos homogéneamente según el sexo: *Varones*: 200; *Hembras*: 200; respectivamente. La Tabla 1 muestra las características antropométricas de las niñas y niños incluidos en el estudio. Se aseguró la constancia de la edad y la talla para las distintas categorías de la serie de estudio. Independientemente del sexo, los niños con sobrepeso mostraron valores significativamente elevados de la correspondiente característica antropométrica: *Peso*:

Varones: $\Delta = +11.3$ kg ($t = 12.1$; $p < 0.05$) vs. Hembras: $\Delta = +13.9$ kg ($t = 12.1$; $p < 0.05$); *IMC*: Varones: $\Delta = +6.3$ Kg.m⁻² ($t = 29.2$; $p < 0.05$) vs. Hembras: $\Delta = +7.9$ Kg.m⁻² ($t = 30.4$; $p < 0.05$); *Circunferencia del brazo*: Varones: $\Delta = +4.3$ cm ($t = 20.0$; $p < 0.05$) vs. Hembras: $+5.1$ cm ($t = 19.9$; $p < 0.05$); *Circunferencia de la cintura*: Varones: $\Delta = +17.8$ cm ($t = 28.6$; $p < 0.05$) vs. Hembras: $\Delta = +16.1$ cm ($t = 24.8$; $p < 0.05$); y *Circunferencia de la cadera*: Varones: $\Delta = +12.7$ cm ($t = 15.1$; $p < 0.05$) vs. Hembras: $\Delta = +11.5$ cm ($t = 11.0$; $p < 0.05$); respectivamente.

circunferencia cefálica ($\Delta = -0.6$; $t = 5.2$; $p < 0.05$).

El 15.0% de los niños estudiados presentaron al nacer valores de la longitud supina < 47 cm. Los valores disminuidos de la longitud supina al nacer se asociaron con el sobrepeso del escolar: *Peso normal*: 6.0% vs. *Sobrepeso*: 24.0% ($\Delta = -18.0\%$; $\chi^2 = 25.4$; $p < 0.05$). Fue casi 5 veces más probable encontrar un escolar con una longitud supina al nacer < 47 cm entre los sobrepesos.

Tabla 1. Valores promedios de las variables antropométricas obtenidas en los niños participantes en el estudio.

Característica	Normopesos		Sobrepesos	
	Niñas	Niños	Niñas	Niños
Número	100	100	100	100
Edad, años	8.9 ± 1.7	8.9 ± 1.7	8.9 ± 1.7	8.9 ± 1.7
Talla, cm	133.3 ± 11.7	131.1 ± 10.1	133.3 ± 9.0	132.2 ± 9.1
Peso, kg	29.1 ± 6.6	27.8 ± 5.2	43.0 ± 9.4 [¶]	39.1 ± 7.8 [¶]
IMC, kg.m ⁻²	16.1 ± 1.0	16.0 ± 0.8	24.0 ± 2.4 [¶]	22.3 ± 2.0 [¶]
Circunferencia de la cintura, cm	56.1 ± 2.9	55.1 ± 2.5	72.2 ± 5.8 [¶]	72.9 ± 5.7 [¶]
Circunferencia de la cadera, cm	70.5 ± 7.6	66.7 ± 5.2	82.0 ± 7.2 [¶]	79.4 ± 6.6 [¶]
Circunferencia del brazo, cm	17.6 ± 0.9	17.8 ± 1.0	22.7 ± 2.4 [¶]	22.1 ± 1.9 [¶]

[¶] $p < 0.05$

Fuente: Registros del estudio.

La Tabla 2 muestra las dimensiones corporales al nacer del niño estudiado, las características antropométricas de las madres, la presencia de enfermedades de la madre durante el embarazo, la práctica de tabaquismo durante la gestación, y la ganancia de peso durante el embarazo; para cada uno de los subgrupos conformados en base al peso para la talla. Los escolares con sobrepeso mostraron al nacer valores estadísticamente menores de la longitud supina ($\Delta = -0.9$ cm; $t = 6.92$; $p < 0.05$), el peso ($\Delta = -322.0$; $t = 7.32$; $p < 0.05$), y la

El 5.3% de los niños estudiados tuvieron al nacer valores de la circunferencia cefálica < 32 cm. Aunque los valores reducidos de la circunferencia cefálica al nacer se concentraron en los escolares con sobrepeso, la diferencia observada no fue significativa: *Peso normal*: 3.5% vs. *Sobrepeso*: 7.0%; $\Delta = -3.5\%$; $\chi^2 = 2.5$; $p > 0.05$. El valor de 1 quedó incluido dentro del intervalo al 95% para la correspondiente razón de disparidad: OR = 2.07; IC 95%: 0.82 – 5.26.

Tabla 2. Estado de las variables relacionadas con el crecimiento fetal

Característica	Peso normal	Sobrepeso	Interpretación
Número	200	200	
Longitud supina al nacer, cm	51.2 ± 1.3	50.3 ± 1.5 [¶]	t = 10.0
Longitud supina al nacer			$\chi^2 = 25.4$
• < 47 cm	6.0	24.0	p < 0.05
• ≥ 47 cm	94.0	76.0	OR = 4.94 [2.53 – 9.64]
Circunferencia cefálica al nacer, cm	33.9 ± 1.2	33.3 ± 1.1 [¶]	t = 5.2
Circunferencia cefálica al nacer			$\chi^2 = 2.5$
• < 32 cm	3.5	7.0	p > 0.05
• ≥ 32 cm	96.5	93.0	
Peso al nacer, Kg	3,149 ± 440	2,827 ± 550 [¶]	t = 9.14
Peso al nacer			$\chi^2 = 34.844$
• < 2,500 g	7.0	30.0	p < 0.05
• ≥ 2,500 g	93.0	70.0	OR = 5.1 [2.8 – 9.0]
Peso al nacer			$\chi^2 = 19.4$
• < 3,000 g	36.0	58.0	p < 0.05
• ≥ 3,000 g	64.0	42.0	OR = 2.5 [1.6 – 3.7]
IMC de la madre al inicio del embarazo, %			$\chi^2 = 47.9$
• < 19.8 Kg.m ⁻²	3.5	22.0	p < 0.05
• 19.8 – 26.0 Kg.m ⁻²	83.0	52.5	
• > 26.0 Kg.m ⁻²	12.5	15.5	
Ganancia de peso al final del embarazo, Kg	14.1 ± 9.7	12.2 ± 2.7 [¶]	t = 2.66
Ganancia de peso al final del embarazo [¥] , %			$\chi^2 = 39.21$
• Insuficiente	4.5	24.0	p < 0.05
• Adecuada	90.5	76.0	
• Excesiva	5.0	0.0	
Enfermedades de la madre durante el embarazo, %	37.0	61.0	$\chi^2 = 23.05$
			p < 0.05
			OR = 2.66 [1.8 – 4.0]
Tabaquismo materno, %	16.5	16.5	$\chi^2 = 1.000$

[¥] Según las referencias del Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM) en el año 1990.⁹⁵ Las embarazadas con bajo peso en el momento de la captación, peso normal, sobrepeso, u obesidad, deberían aumentar 12.5 – 18.0, 11.5 – 16.0, 7.0 – 11.5, y 6.0 – 7.0 Kg durante el embarazo, respectivamente.

Tabla 3. Estado de las variables relacionadas con el crecimiento extrauterino durante el primer año de vida del niño.

Característica	Peso normal	Sobrepesos	Interpretación
Número	200	200	
Peso a los 4 meses de edad, Kg	6.9 ± 4.5	6.5 ± 0.7	p > 0.05
Peso a los 4 meses de edad > 3.5 Kg, %	10.0	33.5	$\chi^2 = 32.5$ p < 0.05 OR = 4.5 [2.6 – 7.8]
Peso al año de edad, Kg	11.9 ± 9.0	11.3 ± 0.7	p > 0.05
Peso al año de vida > 8.5 Kg, %	13.5	47.0	$\chi^2 = 53.2$ p < 0.05 OR = 5.7 [3.5 – 9.3]
Ganancia de peso entre el nacimiento y el primer año de vida, Kg	8.8 ± 8.7	8.4 ± 0.8	p > 0.05
Ganancia de peso entre el nacimiento y los 4 meses de edad, Kg	3.8 ± 4.4	3.6 ± 0.7	p > 0.05
Ganancia de peso entre los 4 meses de edad y el primer año de vida, Kg	5.0 ± 9.7	4.8 ± 0.6	p > 0.05
Lactancia materna durante los primeros 4 meses de vida extrauterina, %	20.0	20.0	$\chi^2 = 1.000$

El 20.3% de los niños investigados exhibieron al nacer valores del peso < 2,500 gramos. El bajo peso al nacer se concentró en los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 8.5% vs. *Sobrepeso*: 32.0% ($\Delta = -23.5\%$; $\chi^2 = 34.2$; p < 0.05). Fue 5 veces más probable encontrar un escolar con un peso al nacer < 2,500 gramos entre los sobrepesos.

El peso adecuado al nacer debe ser $\geq 3,000$ gramos. Entonces, cuando se utilizó este valor como punto de corte, el 47.0% de los niños investigados exhibió al nacer valores del peso < 3,000 gramos. Los valores del peso al nacer < 3,000 gramos fueron más frecuentes en los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 36.0% vs. *Sobrepeso*: 58.0% ($\Delta = -22.0\%$; $\chi^2 = 19.4$; p < 0.05). Fue 2.5 veces más probable encontrar un escolar con

un peso al nacer < 3,000 gramos entre los que tenían sobrepeso corporal.

El 12.5% de las madres se presentaron con un bajo peso en la captación del embarazo, pero la proporción de valores inferiores del peso corporal a la captación del embarazo fue mayor en las madres de los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 3.5% vs. *Sobrepeso*: 22.0%; $\Delta = -18.5\%$; $\chi^2 = 47.9$; p < 0.05. Fue casi 8 veces probable encontrar una madre con bajo peso corporal a la captación del embarazo entre los escolares con sobrepeso (OR = 7.8; IC al 95%: 3.4 – 17.7). Por otro lado, el 19.5% de las madres tuvieron un peso excesivo para la talla en el momento de la captación del embarazo (dado por un IMC > 26 Kg.m⁻²). De forma similar a lo observado previamente, el peso excesivo para la talla a

la captación del embarazo fue más frecuente en las madres de los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 13.5% vs. *Sobrepeso*: 25.5% ($\Delta = -12.0\%$; $p < 0.05$).

La ganancia de peso al final del embarazo fue inferior en las madres de los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 14.1 ± 9.7 Kg vs. *Sobrepeso*: 12.2 ± 2.7 Kg ($\Delta = -1.9$; $t = 2.67$; $p < 0.05$). El 14.3% de las madres tuvo una ganancia insuficiente de peso al final del embarazo. Nuevamente, la ganancia insuficiente de peso al final del embarazo fue más frecuente entre las madres de los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 4.5% vs. *Sobrepeso*: 24.0%; $\Delta = -19.5\%$; $\chi^2 = 39.2$; $p < 0.05$. Fue casi 7 veces probable encontrar una madre con bajo peso corporal a la captación del embarazo entre los escolares con sobrepeso (OR = 6.8; IC al 95%: 3.2 – 14.1).

La presencia de enfermedades maternas durante el embarazo, tales como la anemia, la hipertensión arterial y la diabetes gestacional, se presentó en el 59.0% de las madres. Similarmente, las enfermedades asociadas con el embarazo fueron más frecuentes en las madres de los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 37.0% vs. *Sobrepeso*: 61.0% ($\Delta = -24.0\%$; $\chi^2 = 23.1$; $p < 0.05$). Fue casi 3 veces más probable encontrar una madre que aquejara una enfermedad durante el embarazo entre los escolares con sobrepeso.

El tabaquismo durante la gestación se presentó en el 16.5% de las madres de los escolares. El tabaquismo no influyó en el peso del escolar (datos no mostrados).

La Tabla 3 muestra el estado de las variables relacionadas con el crecimiento extrauterino durante el primer año de vida del niño. El 21.7% de los escolares estudiados ganó peso de forma excesiva (> 3.5 Kg) durante los primeros 4 meses de vida extrauterina. La ganancia excesiva de peso fue más acentuada en los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 10.0% vs.

Sobrepeso: 33.5% ($\Delta = -23.5\%$; $\chi^2 = 32.5$; $p < 0.05$). Fue 4.5 veces más probable encontrar un niño con ganancia excesiva de peso durante los primeros 4 meses de vida entre los escolares con sobrepeso.

El 30.5% de los escolares investigados ganó peso de forma excesiva (> 8.5 Kg) al año de vida. La ganancia excesiva de peso se concentró entre los escolares con sobrepeso: *Peso normal*: 13.5% vs. *Sobrepeso*: 47.0% ($\Delta = -33.5\%$; $\chi^2 = 53.2$; $p < 0.05$). Fue 5.7 veces más probable encontrar un niño con ganancia excesiva de peso al año de vida entre los escolares con sobrepeso.

El hecho de haber sido amamantados con lactancia materna exclusiva (LME) hasta los 4 meses de edad no mostró una asociación significativa con el desarrollo del sobrepeso en la edad escolar de los niños estudiados. La adherencia a la práctica de la LME hasta los 4 meses de edad mostró valores manifiestamente bajos en todos los niños estudiados, y fue solo del 20.3%.

Finalmente, la Tabla 4 muestra la disposición jerárquica de las variables del estudio en su relación con la aparición de sobrepeso en la edad escolar, según los resultados de la función discriminante aplicada. El bajo peso al nacer, y las variables relacionadas con este evento, como son la circunferencia cefálica y la longitud supina reducidas, junto con las enfermedades durante la gestación, marcaron la pauta del estado nutricional posterior. En orden decreciente de importancia, pero también guardando una alta significación dentro de la ecuación multivariada, aparecieron a continuación las enfermedades asociadas en el embarazo de la madre, la ganancia de peso insuficiente durante el embarazo, y la ganancia de peso acelerada durante los primeros 4 meses de vida extrauterina. En último lugar quedó ubicado el IMC de la madre al inicio del embarazo.

Tabla 4. Disposición jerárquica de las variables relacionadas con la aparición de sobrepeso corporal en la edad escolar según los resultados del análisis discriminante. Las variables se ordenaron según el valor del coeficiente de correlación.

Variable	Coefficiente de correlación	Comentario
Bajo peso al nacer	+0.793 [¶]	Desarrollo fetal
Reducida longitud supina	+0.791 [¶]	Desarrollo fetal
Reducida circunferencia cefálica	+0.697 [¶]	Desarrollo fetal
Enfermedades maternas en el embarazo	+0.530 [¶]	Desarrollo fetal
Ganancia de peso insuficiente en el embarazo	+0.328 [¶]	Desarrollo fetal
Ganancia de peso excesiva en los primeros 4 meses de edad	-0.328 [¶]	Desarrollo postnatal
IMC de la madre al inicio del embarazo	+0.139 [¶]	Desarrollo fetal

[¶] p < 0.05

El hábito de fumar, connotado factor de riesgo del bajo peso al nacer, no resultó significativo en este estudio ($r = +0.011$; $p > 0.05$). Se debe recordar que las madres de los escolares, independientemente del peso corporal, fumaron en igual proporción durante el embarazo de sus hijos.

DISCUSIÓN

La prevalencia del exceso de peso (y que incluye sobrepeso y obesidad) en la población infantil en edad escolar de 6 a 11 años estudiada fue similar a las cifras expuestas por otros estudios.⁴² Se ha informado que los niños con exceso de peso de causa exógena se destacan generalmente por una alta estatura y maduración ósea acelerada respecto de los no obesos que comparten el mismo sexo y la edad.⁴³ En tal sentido, los valores promedio de los indicadores antropométricos fueron superiores en este estudio en los escolares con sobrepeso. Así, los varones con sobrepeso tuvieron una talla superior en 1.1 cm a la de los varones con un peso normal.

Muchos estudios realizados señalan la importancia de los períodos críticos del desarrollo de la obesidad: el período prenatal y la infancia temprana, el período de

rebote de adiposidad (y que suele ocurrir entre los 5-7 años); y la adolescencia, por su influencia en la aparición de comorbilidades en la adultez, momentos en los cuales una intervención adecuada es trascendental en la prevención de esta enfermedad.⁴⁴

La longitud supina, el peso y la circunferencia cefálica son signos del crecimiento fetal. En un estudio de cohorte completado en Bristol (Inglaterra), Reilly *et al.*⁴⁵ identificaron ocho factores de riesgo en la vida temprana que se asociaron independiente con el sobrepeso y la obesidad a la edad de 7 años, a saber: la obesidad familiar, la contribución ambiental al alto peso al nacer, un ritmo de crecimiento rápido entre el nacimiento y los dos años de edad, un alto ritmo de ganancia de peso en los primeros doce meses de vida, la adiposidad temprana (o rebote), y un IMC que se eleva en la vida temprana. Sin embargo, otros estudios han descrito una alta prevalencia de obesidad tanto en los niños con bajo peso al nacer como con un peso elevado en el momento del nacimiento,⁴⁶⁻⁴⁸ lo cual indica que la asociación entre el crecimiento intraútero y la obesidad es compleja.

En esta investigación las dimensiones corporales analizadas denotaron que los niños con sobrepeso estudiados tuvieron un crecimiento fetal inferior, y valores de peso al nacer, longitud supina y circunferencia cefálica menores que los de los niños con un peso corporal normal que actuaron como controles. Los escolares con sobrepeso provenían de madres que arribaron al embarazo con un estado nutricional afectado, y tuvieron, además, una ganancia de peso durante la gestación inferior a la de las madres de los niños con un peso normal. Las madres de los niños escolares con sobrepeso también presentaron una mayor prevalencia de afecciones durante el embarazo, como la anemia, la hipertensión arterial en el embarazo, y la diabetes gestacional.

El peso al nacimiento, como indicador de la trayectoria del crecimiento del niño intraútero, determina, no sólo el crecimiento post-natal, sino también el origen de diversas enfermedades crónicas que aparecen posteriormente en la vida adulta.⁴⁹⁻⁵⁰ De ahí la importancia del estudio del comportamiento del peso corporal del sujeto como un *continuum* desde la gestación hasta la adolescencia.

La ingestión materna inadecuada de nutrientes, unida a una baja disponibilidad de proteínas dietéticas, causa cambios permanentes en la estructura, la vascularidad y la función del páncreas endocrino. Se debe recordar que los aminoácidos liberados de las proteínas ingeridas con la dieta son las que determinan el crecimiento y desarrollo en el feto de los islotes pancreáticos que contienen las células β . A su vez, la insulina producida por estas células β actúa como un factor de crecimiento fetal.⁵¹ La pobre producción de insulina afectaría entonces el ulterior desarrollo del páncreas.

El concepto de programación fetal se refiere a las repercusiones que sobre el desarrollo postnatal y a lo largo de toda la vida tienen los cambios registrados en la

dieta durante el embarazo. Las restricciones en la dieta de las madres generan niños con bajo peso, los cuales, al arribar a la adultez, suelen mostrar una mayor prevalencia de diabetes, obesidad, hipertensión arterial y otras afecciones cardíacas, cuando se les compara con los nacidos de madres bien nutridas.⁵¹

En la ciudad de Camagüey se estudiaron los efectos del bajo peso materno preconcepcional sobre el embarazo y el parto.⁵² La malnutrición materna por defecto estuvo presente en más del 50% de los casos objeto de estudio, y mostró una fuerte asociación estadística con el bajo peso al nacer.⁵²

Si bien el bajo peso al nacer fue sugerido para inducir un alto riesgo para el sobrepeso y la diabetes tipo 2 durante la vida adulta, los mecanismos moleculares de este vínculo patogénico son activamente debatidos.⁵³⁻⁵⁴ Dos principales hipótesis han sido expresadas en tal sentido: la programación fetal y la hipótesis de la insulina fetal.⁵⁴⁻⁵⁵ La hipótesis de la programación fetal propone que las alteraciones en la nutrición fetal y el *status* endocrino resultan en adaptaciones que cambian permanentemente la estructura, la fisiología y el metabolismo de órganos clave para la economía, predisponiendo así a los individuos a enfermedades cardiovasculares, metabólicas y endocrinas. Barker *et al.*, en estudios realizados en los 1990s, plantearon sus teorías sobre estos mecanismos de programación durante el desarrollo, en virtud de las cuales, los recién nacidos pequeños para su edad gestacional desarrollan un “fenotipo ahorrador” que los predispone a un incremento posterior de la ganancia de peso.⁵⁵ La desnutrición materna, antes o durante la gestación, determina entonces la salud del feto y su vida posterior.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que niños nacidos con valores disminuidos del peso, longitud supina y circunferencia cefálica tienen una mayor tendencia a desarrollar obesidad.⁵⁶⁻⁵⁷ Los

niños hindúes nacidos de madres más jóvenes y con menores talla y peso, cuando se compararon con los hijos de madres inglesas, resultaron de menor peso y reducidas dimensiones corporales.⁵⁸ Sin embargo, el pliegue cutáneo subescapular se preserva, por lo que los pequeños niños hindúes tienen pequeñas vísceras abdominales y poca masa muscular, pero una grasa corporal preservada durante el desarrollo intrauterino. Esta condición ha sido descrita en la literatura como el “fenotipo ahorrador hindú”.⁵⁸ Esta composición corporal podría persistir postnatalmente y predisponer al desarrollo de la obesidad.

La asociación de pequeñas dimensiones al nacer con obesidad central o troncular posterior ha sido informada con regularidad.⁵⁹⁻⁶³ Los niños con una circunferencia de cintura > 90 percentil tienen más posibilidades de tener múltiples factores de riesgo que aquellos con circunferencia de la cintura ≤ 90 percentil.⁶⁴ Los valores promedio elevados de las circunferencia de cintura y cadera medidos en los niños obesos de esta investigación son similares a los reportados por estudios realizados con niños nicaragüenses⁶⁵ y peruanos.⁶⁶

Dada la relación inversa encontrada por varios autores entre el peso al nacer y la grasa abdominal (evaluada mediante estos indicadores antropométricos), tanto en niños como en adultos, se ha sugerido que el período intrauterino puede ser importante en el desarrollo de la composición corporal posterior, a favor de los que tuvieron un ambiente prenatal adverso.⁶⁷

El estado nutricional materno, la función placentaria y la capacidad del feto para utilizar los nutrientes son determinantes del crecimiento y desarrollo fetal.⁶⁸ En los niños holguineros descritos en este trabajo se encontró una asociación significativa entre la ganancia de peso insuficiente en el embarazo y la presencia de enfermedades maternas

durante el embarazo como anemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, e infección del tracto urinario y sepsis vaginal, por un lado, con la presencia de sobrepeso corporal y obesidad en la edad escolar, por el otro.

La función de la placenta está afectada en las enfermedades del embarazo.⁶⁹⁻⁷⁰ La preeclampsia, la diabetes gestacional y la restricción de crecimiento intrauterino están asociadas a cambios estructurales y funcionales de la placenta,⁷¹ los cuales dan cuenta de los problemas en el desarrollo fetal característicos de estas entidades. En la preeclampsia existe una placentación defectuosa,⁷² y su aparición durante el embarazo se asocia con una mayor incidencia de sufrimiento fetal intraparto y crecimiento intrauterino retardado.⁷³ Los hijos de madres diabéticas presentan macrosomía que es atribuible, en parte, a los elevados niveles de insulina fetal. Sin embargo, a pesar de presentarse un mayor crecimiento intra-útero, el aumento en el metabolismo inducido por esta hormona eleva el consumo de oxígeno, lo que expondría el feto a hipoxia.⁷⁴

Múltiples enfermedades del embarazo en las que existen alteraciones en el crecimiento fetal están también relacionadas con mutaciones en las regiones promotoras de los genes, lo que causa que se modifique el patrón de expresión de las mismas. Existe evidencia reciente de que los factores nutricionales interactúan con los estímulos ambientales en el control epigenético de los genes imprintados.⁷⁵ Los estudios completados con sobrevivientes de la hambruna de Holanda (ocurrída durante los últimos meses de la Segunda Guerra Mundial), revelaron que la restricción energética durante el periodo perinatal tuvo un efecto demostrable en la metilación del gen de la IGF-2. En forma contrastante, aquellas personas que sufrieron esta hambruna al final de la gestación no tuvieron sus genes imprintados.⁷⁶ Luego, el fenotipo

no está predeterminado únicamente por los genes, sino que también depende del ambiente, incluida la nutrición dentro de él.

El fenómeno de la programación fetal participa en la manifestación de las enfermedades durante la vida adulta. Este fenómeno es consecuencia de la pérdida del balance normal de nutrientes y metabolitos (incluido el oxígeno) en el ambiente intrauterino. La alteración del balance nutricional de la madre durante la gestación determina alteraciones en el traspaso de nutrientes al feto, y con esto, genera un ambiente intrauterino adverso para el feto en desarrollo. En este proceso es determinante la placenta como órgano regulador del bienestar fetal. Así, si la placenta sufre alteraciones anatómicas y/o funcionales, esto redundará en alteraciones en el desarrollo y madurez fetal. Entre los factores determinantes que pueden dar cuenta de esta anormalidad placentaria se encuentran mecanismos epigenéticos (como los mencionados más arriba), la disfunción endotelial,⁷⁶⁻⁷⁷ las alteraciones en la invasividad del trofoblasto,⁷⁸ el estrés oxidativo, y la alteración del equilibrio existente entre la actividad de las sintasas de óxido nítrico y las arginasas.⁷⁹ Estos procesos celulares son la clave de los estudios que hoy se desarrollan para dilucidar los mecanismos sistémicos, celulares y moleculares asociados al fenómeno de programación de la placenta sobre el feto humano. Así, las afecciones propias del embarazo, tales como la restricción del crecimiento intrauterino, la diabetes gestacional y la preeclampsia, pueden ser el resultado de estas condiciones adversas, junto con alteraciones metabólicas del ambiente intrauterino para la vida fetal, desde el momento de su concepción.

En el embarazo y durante la lactancia la madre disminuye sus recursos biológicos y nutritivos. Las anemias nutricionales son las más frecuentes en esta etapa, la ferropénica entre ellas. La carencia de hierro en la

gestación determina una alteración de la salud materna. La utilización completa de las reservas de este micronutriente origina finalmente una anemia clínica capaz de producir, según su intensidad, alteraciones en el transporte de oxígeno, con repercusión sobre la fisiología fetal. Así, la anemia ferropénica se ha relacionado con prematuridad, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad perinatal.⁸⁰

Después de 40 años de investigaciones, se han reconocido indiscutibles efectos deletéreos del hábito de fumar materno durante el embarazo sobre el crecimiento fetal.⁸¹⁻⁸³ Los hijos de mujeres fumadoras pesan al nacer (como promedio) 200 – 300 gramos menos que los descendientes de las no fumadoras.⁸⁴ Sin embargo, en los escolares holguineros no pudo encontrarse la asociación esperada del bajo peso al nacer con este hábito tóxico. En definitiva, la proporción de madres fumadoras fue similar en uno y otro grupo.

Los escolares holguineros descritos en este trabajo también evidenciaron que un patrón de ganancia acelerada de peso en los primeros doce meses de vida está asociado con el sobrepeso en la edad escolar. Estudios previos han vinculado la rápida ganancia de peso en la infancia temprana con el *status* de sobrepeso y obesidad en la niñez.⁸⁵⁻⁸⁶ La mayor variación en las proporciones de la ganancia de peso se produce en los primeros 1 – 2 años de vida, cuando los infantes pueden mostrar un significativo “*catch-up*” o “*catch-down*” del crecimiento.⁸⁷⁻⁸⁸ Esta proporción variable en el crecimiento a menudo compensa un crecimiento fetal intrauterino restringido o intensificado.

Estudios realizados en el Hospital Infantil de Filadelfia y el Colegio de Medicina de la Universidad de Pensilvania con una muestra “suficientemente grande” de niños norteamericanos informaron que la rápida ganancia de peso durante los primeros cuatro meses de vida se asoció significativamente con un riesgo incrementado de un peso

excesivo para la talla a los siete años de edad, más allá del peso al nacer y del peso al año de edad.⁸⁹ En otro estudio con niños radicados en la ciudad de Punta Arenas (Chile), el incremento del peso promedio durante los primeros 12 meses de vida resultó en una mayor prevalencia de exceso de peso al año de edad, con incrementos de las ganancias de peso a partir del primer mes, y que alcanzaron valores máximos entre los 3 y 6 meses.⁹⁰ Niños ingleses que nacieron pequeños para la edad gestacional, y que mostraron un “*catch-up*” en el peso o la talla, fueron a los cinco años más pesados o más altos que otros nacidos con un tamaño normal.⁹¹ Estos niños, además, tuvieron valores mayores del IMC, y de los porcentajes de grasa corporal y masa grasa total; y una mayor distribución de la grasa central.⁹¹

El “*catch-up*” es una propiedad del crecimiento humano donde el niño retorna a su trayectoria genética de crecimiento después de un período en que éste fue dañado.⁸⁸ Un “*catch-up*” del crecimiento asociado a un crecimiento fetal restringido puede desarrollar también a largo plazo complicaciones metabólicas.⁹²⁻⁹³ El mecanismo por el cual los infantes con un crecimiento intrauterino restringido presentan postnatalmente un “*catch-up*” no es totalmente conocido, aunque se ha observado una mayor ingestión de alimentos en estos niños comparados con otros con un crecimiento intrauterino no restringido.⁹⁴ La leptina en la sangre del cordón umbilical se asocia positivamente con el índice ponderal al nacer, pero inversamente con la ganancia de peso en la infancia.⁹⁵ Así, bajas concentraciones de esta hormona al nacer puede proveer una señal para el “*catch-up*” del crecimiento a través de una inhibición reducida de la saciedad reducida.⁹⁵ A este respecto, se ha descrito que las ratas sobrealimentadas por cortos períodos después del nacimiento evidencian cambios a lo largo de la vida en la secreción de

insulina y la actividad de los centros reguladores del apetito.⁹⁶

La proporción de los niños holguineros con lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses de edad fue manifiestamente baja. En los lactantes, la iniciación y duración de la lactancia materna puede reducir el riesgo de sobrepeso en el futuro.⁹⁷ El período entre el nacimiento y los dos años constituye una “ventana de tiempo crítica” para una óptima promoción del crecimiento, la salud y el desarrollo. Después de este periodo, revertir las fallas del crecimiento resulta muy difícil.⁹⁸ Es el período en que se aconseja la lactancia materna primero exclusiva durante los primeros 6 meses de vida extrauterina, y a libre demanda en los años posteriores hasta los 2 años de edad.

Muchos estudios han demostrado el efecto protector de la lactancia materna contra el sobrepeso y la obesidad en la edad escolar.⁹⁹ Otros, en cambio, lo niegan.¹⁰⁰ No obstante, el empleo de fórmulas alimentarias diferentes de la leche materna para la alimentación del niño en los primeros meses de vida se ha sido asociado con una ganancia más rápida de peso, y un incrementado riesgo de obesidad en la niñez y la adolescencia.¹⁰¹

Pero un patrón de rápida ganancia de peso durante la infancia podría ser una expresión temprana de una predisposición genética a un excesivo peso antes que un vínculo causal. Un estudio realizado en ratas sometidas a restricción materna de alimentos durante el período gestacional determinó que los descendientes presentaron un menor peso corporal, disminución de la leptina plasmática, e incremento de la grelina sérica en el primer día de vida.¹⁰² Aparentemente, las hormonas reguladoras del apetito en los descendientes con un crecimiento restringido están alteradas bajo condiciones de inanición. La grelina es un importante estimulador del apetito secretada por el estómago. Por lo tanto, estos datos sugieren que los niveles elevados de grelina en

plasma pueden potenciar un apetito de dimensión tal, que facilite una rápida ganancia de peso. Este mismo estudio demostró que, pasados nueve meses, los descendientes tenían una masa corporal elevada con incremento de la grasa y niveles aumentados de leptina plasmática, sugiriendo que una resistencia a la acción de la leptina estaba contribuyendo a una inhibición de la anorexia. Similar resistencia a la leptina ha sido demostrada en los humanos obesos.¹⁰³ Estos resultados sugieren que una rápida ganancia de peso puede, en parte, estar relacionada con elevados niveles de grelina, resistencia a la leptina, e incremento de la masa grasa corporal, todo lo cual propiciaría potencialmente la obesidad junto con los desórdenes metabólicos asociados dentro del denominado Síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

Los elementos identificados en los escolares holguineros han permitido un análisis de la cadena causal que parece determinar el sobrepeso corporal en los niños estudiados durante la edad escolar. Así, factores de riesgo presentes desde la gestación, que incluyen algunas enfermedades en la madre junto con factores del desarrollo fetal que preconizan la aparición de bajo peso al nacer, anteceden este proceso. Una vez que el fruto de la concepción resulta en un bajo peso, algunos factores (que no fueron estudiados en este trabajo, pero que puede intuirse que se deban a actitudes y prácticas reactivas a la presencia del bebé bajo peso en el medio familiar) pudieran condicionar la introducción de hábitos alimentarios incorrectos que conducen a una elevada ganancia de peso en el período que corre desde el nacimiento hasta los cuatro meses, ganancia de peso que será significativamente mayor en los niños que luego resultarán escolares con sobrepeso.

Muchos factores han de coincidir para el desarrollo del sobrepeso y la obesidad, entre ellos, los ambientales, los estilos no saludables de vida, y los genéticos. Una mejor comprensión de la importancia relativa de los períodos de crecimiento pre- y post-natal en la determinación del riesgo de una futura obesidad puede servir para dirigir intervenciones en los mismos que resulten en mejores efectos beneficiosos.

SUMMARY

Rationale: Perinatal events (that can occur from the very early stages of intrauterine life up to birth) are associated with body weight excess in the adult. **Material and method:** Nature and strength of the aforementioned association were assessed by means of a retrospective, analytical, case-control study, with school children with ages between 6-11 years living in the county of Holguín (Holguín, Cuba), born from mothers with similar gestational ages (between 37 – 42 weeks), comparable regarding sex and age, and without health problems, between 2007 and 2008: Cases: Overweight present: 200 children with Body Mass Index (BMI) z-score > 1 standard deviation regarding the reference value (NCHS National Center for Health Statistics) for children of the same sex and age; Controls: Normal weight: 200 children with BMI z-score between ± 1 standard deviation from reference value. Strength of association between perinatal events and excess body weight in the examined school child was estimated from the corresponding odds-ratios. **Results:** Excess body weight in the school child was strongly associated with low birth weight, insufficient weight gain, associated maternal diseases, and the mother's low body weight on pregnancy diagnosis. **Conclusions:** In children born with disorders of fetal growth control of accelerated weight gain in the first months of life is relevant for prevention of future development of obesity. **Galcerán Chacón G, Ruiz Alvarez V, Alegret Rodríguez M, Díaz Sánchez ME, Hernández Triana M.** Perinatal growth associated with excess body weight in Holguin school children. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014; 24(2):190-209. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Obesity / School children / Low birth weight / Weight gain during pregnancy / Accelerated postnatal growth / Chronic diseases.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonso Guerra JP. Obesidad en niños y adolescentes. Un problema epidémico. En: Obesidad: Epidemia del Siglo XXI. Editorial Científico Técnica. La Habana: 2008. pp.265-267.
2. Koletzko B, Dodds P, Akerblom H, Ashwell M. Early nutrition and later health: New opportunities. Springer Verlag. Berlin: 2005.
3. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life- A systematic review. *Obesity Rev* 2005;6:43-154.
4. Buchan IE, Heller RF, Clayton P, Bundred PE, Cole TJ. Early life risk factors for obesity in childhood: Early feeding is crucial target for preventing obesity in children. *BMJ* 2005;331(7514):453-4.
5. Pate RR, Dowda M, Ross JG. Associations between physical activity and physical fitness in American children. *Am J Dis Child* 1990;144:1123-9.
6. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. Churchill Livingstone. Edinburgh (Scotland): 1998.
7. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311(15):171-4.
8. Barker DJP. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999;837:305-7.
9. Schwartz J, Morrison JL. Impact and mechanisms of fetal physiological programming. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2005;288: 11-15.
10. Charalambous M, Teixeira da Rocha S, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting, growth control and the allocation of nutritional resources: Consequences for postnatal life. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14:3-12.
11. Violante R, del Rio Navarro BE, Berber A, Ramirez Chanona N, Baeza Bacab M, Sienna Monge JJ. Obesity risk factors in the ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in Mexico City. *Rev Alerg Mex* 2005;52: 141-5.
12. Soto N, Rodrigo A, Bazáes RA, Peña V, Salazar T, Avila A, Iñiguez G, Ong KK, Dunger DB, Mericq V. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gesttional age infants at one year: Results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88:3645-50.
13. Mericq V, Ong KK, Peña V, Avila A, Salazar T, Soto N. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for gestational-age children. *Diabetologia* 2005;48:2609-14.
14. Raghav CH. Risk factors for death in infancy persist into older age groups in England and Wales. *BMJ* 2004;329: 1204-08.
15. Kain J, Albala C, García F, Andrade M. Obesidad en el preescolar: Evolución antropométrica y determinantes socio-económicos. *Rev Med Chile* 1998;126: 271-8.
16. Mardones F, Bastías G, Farías M, Dinamarca Raúl, Olavarría F, Rada G, Rojas A, Rojas P. Composición corporal de neonatos con alteraciones en el crecimiento fetal. *Rev Chil Pediatr* 1999; 70:300-5.
17. Oken E, Gillman W. Fetal origins of obesity. *Obesity Research* 2003;11: 496-506.
18. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 2004;350: 855-857.

19. Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity: What do we need to learn? *J Nutr* 1997;127:1884S-1886S.
20. Buchan IE, Heller RF, Clayton P, Bundred PE, Cole TJ. Early life risk factors for obesity in childhood: Early feeding is crucial target for preventing obesity in children. *BMJ* 2005;331:453-4.
21. Reilly JJ. Early life risk factors for obesity in childhood: Cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.
22. von Kries R, Toschke AM, Koletzko B. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2002; 156:954-61.
23. Troiano RP, Flegal KM. Overweight children and adolescents: Description, epidemiology, and demographics. *Pediatrics* 1998;101:497-504.
24. Rasmussen F, Johansson M. The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden. *Eur J Epidemiol* 1998;14: 373-80.
25. Locard E, Mamelie N, Billette A, Miginiac M, Muñoz F, Rey S. Risk factors of obesity in a five year old population. Parental versus environmental factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:721-9.
26. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1561-7.
27. Moore LL, Nguyen USD, Rothman KJ, Cupples LA, Ellison RC. Preschool physical activity level and change in body fatness in young children. The Framingham Children's Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:982-8.
28. Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, von Kries R. Overweight and obesity in 6- to 14-years-old Czech children in 1991: Protective effect of breast-feeding. *J Pediatr* 2002;141:764-9.
29. Franco M, Bilal U, Orduñez P, Benet M, Morejón A, Caballero B, Kennelly JF, Cooper RS. Population-wide weight loss and regain in relation to diabetes burden and cardiovascular mortality in Cuba 1980-2010: Repeated cross sectional surveys and ecological comparison of secular trends. *BMJ* 2013;346:F1515. [doi:10.1136/bmj.f1515](https://doi.org/10.1136/bmj.f1515).
30. Webber L, Kilpi F, Marsh T, Rtveldze K, Brown M, McPherson K. High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. *Plos One* 2012 (August);7:8.
31. Anuario Estadístico de Salud 2013, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP Ministerio de Saúd Pública. La Habana: 2013. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_o_2013.pdf. Fecha de última visita: 26 de Mayo del 2014.
32. Hernández Triana M. Fitness vs. Obesity in Cuban children: Battling the biases of gender and geography. *MEDICC Rev* 2010;12(2):48.
33. Hernández Triana M, Ruiz Alvarez V, Díaz Sánchez ME, Viera Cosiñol C, Hernández Hernández H, Pita Rodríguez G, Cabrera A, Puentes I. Body fat and inflammation in Cuban school children. *Ann Nutr Metab* 2013; 63(Suppl 1): 1179S-1189S.
34. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, *et al.* 2000 CDC growth charts for the United States: Methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11246:1-190.
35. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. Handbook Number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
36. Chumlea WC. Methods of nutritional anthropometric assessment for special groups. En: Anthropometric

- standardization reference manual (Editores: Lohman TG, Roche AF, Martorell R). Human Kinetics Books. Champaign, Illinois: 1988. pp. 93-95.
37. Díaz Sánchez ME. Manual de técnicas antropométricas para estudios nutricionales. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. La Habana: 2005.
 38. IOM Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy, weight gain and nutrient supplements. Reports of the Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain during Pregnancy, Subcommittee on Dietary Intake and Nutrient Supplements during Pregnancy and Lactation. Food and Nutrition Board. National Academy Press. Washington DC: 1990. pp 1-233.
 39. Puffer R, Serrano C. Patterns of birth weights. PAHO Pan American Health Organization. Scientific Publication number 504. Washington DC: 1987. pp 112.
 40. Gutiérrez Muñiz, JA, Berdasco, A, Esquivel M, Jiménez JM, Posada E, Romero JM, Rubén M. Crecimiento y desarrollo. En: *Pediatría* (Colectivo de autores). Tomo 1. Parte II. Capítulo 6. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana: 2006. pp. 20-58.
 41. Gutiérrez Muñiz, JA, Esquivel M, Jiménez JM, Posada E, Romero JM, Rubén M. Crecimiento y desarrollo. En: *Pediatría* (Colectivo de autores.). Tomo 1. Parte II. Capítulo 6. Editorial de Ciencias Médicas. La Habana: 2006. pp. 28-58.
 42. He M, Beynon C. Prevalence of overweight and obesity in school-aged children. *Can J Diet Pract Res* 2006;67: 125-9.
 43. Baird J. Being big or growing fast: Systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005; 331:929.
 44. Reyes Izquierdo DM. Evaluación de la edad gestacional. En: *Examen clínico del recién nacido* (Editores: Valdés Armenteros R, Reyes Izquierdo DM). Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2003. pp. 13-26.
 45. Reilly Wardle J. Development of adiposity in adolescence: Five years longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ* 2006;332: 1130-5.
 46. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. A longitudinal study of birth weight and being overweight in late adolescence. *Am J Dis Child* 1991;145:782-5.
 47. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr* 1998;132: 90-7.
 48. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996;94: 1310-5.
 49. Barker DJP. Past obstacles and future promise. En: *Developmental origins of health and disease* (Editores: Gluckman P., Hanson M.) Cambridge University Press. Cambridge: 2006. pp. 481-95.
 50. Cormillot M. El origen fetal de la obesidad. [en línea]. Buenos Aires: 2008. Disponible en: http://www.drcomillot.com/nutricion_clinica/default.php/. Fecha de última visita: 23 de Noviembre del 2008.
 51. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
 52. Juarte ER, López Montero M, Trufero Cánovas N. Efectos del bajo peso materno preconcepcional sobre el embarazo y el parto. Policlínico Comunitario Docente "Carlos J. Finlay"

- Camagüey. Archivo Médico de Camagüey 2006;10(4): 123-34.
53. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279: E83-E87.
54. Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23:555-60.
55. Barker DJ. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995; 1:418-23.
56. Garnett SP. Abdominal fat and birth size in healthy prepubert children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1667-73.
57. Jackson AA, Langley-Evans SC, McCarthy HD. Nutritional influences in early life upon obesity and body proportions. *Ciba Found Symp* 1996; 201:118-29.
58. Yajnik CS, Fall CH, Coyaji KJ, Hirve SS, Rao S, Barker DJ, *et al.* Neonatal anthropometry: The thin-fat Indian baby. The Pune Maternal Nutrition Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 173-80.
59. Okosun, IS, Liao, Y, Rotimi, CN, Dever, GE, Cooper, RS. Impact of birth weight on ethnic variations in subcutaneous and central adiposity in American children aged 5-11 years. A study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;24: 479-84.
60. Okosun IS, Dever GEA, Choi ST. Low birth weight is associated with elevated serum lipoprotein (a) in white and black American children ages 5-11 years. *Public Health* 2002;116:33-8.
61. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child* 1997;77:381-3.
62. Stern MP, Bartley M, Duggirala R, Bradshaw B. Birth weight and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:88-93.
63. Walker SP, Gaskin PS, Powell CA, Bennett FI. The effects of birth weight and postnatal linear growth retardation on body mass index, fatness and fat distribution in mid and late childhood. *Public Health Nutr* 2002;5:391-4.
64. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatò L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obesity Research* 2001;9:179-87.
65. Castellón Pérez M. Correlación clínica de obesidad y alteración de pruebas bioquímicas. Tesis de terminación de estudios universitarios. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua (Nicaragua): 2005.
66. Pajuela J, Cancharf E, Carrera J, Leguía D. La circunferencia de la cintura en niños con sobrepeso y obesidad. *An Fac Med Lima* 2004;65:167-7.
67. Malina RM, Katzmarzyk PT, Beunen G. Birth weight and its relationship to size attained and relative fat distribution at 7 to 12 years of age. *Obes Res* 1996; 4: 385-90.
68. Schroeder DG, Martorell R. Fatness and body mass index from birth to young adulthood in a rural Guatemalan population. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(Suppl):137S-144S.
69. Loos R JF, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young women: A prospective twin study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:676-82.
70. Krause B, Sobrevia L, Casanello P. Papel de la placenta en la programación fetal de las enfermedades crónicas del adulto. En: Impacto del crecimiento y del desarrollo temprano sobre la salud y bienestar de la población (Editores: Uauy R, Camuerga E, Barrer D). Instituto Danone. Montevideo (Uruguay): 2009. Disponible en:

<http://www.institutodanoneconosur.org/>.

Fecha de última visita: 23 de Marzo del 2014.

71. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:165-7.
72. Calderon IM, Damasceno DC, Amorin RL, Costa RA, Brasil MA, Rudge MV. Morphometric study of placental villi and vessels in women with mild hyperglycemia or gestational or overt diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78:65-71.
73. Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia: More than one disease. Or is it? *Hypertension* 2008;51: 989-90.
74. Álvarez Fumero R, Urra Cobas LR, Aliño Santiago M, Repercusión de los factores de riesgo en el bajo peso al nacer. *RESUMED* 2001;14(3):115-21. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol14_3_01/res02301.pdf/. Fecha de última visita: 12 de Abril del 2014.
75. Belmar J, Salinas C, Becker J, Abarzúa F, Olmos P, González P, Oyarzún E. Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69:2-7.
76. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105: 17046-9.
77. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: A crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000;55:574-81.
78. Saldeen P, Olofsson P, Laurini RN. Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105: 136-42.
79. Karadas B, Kaya T, Cetin M, Parlak A, Durmus N, Bagcivan I, Gulturk S. Effects of formoterol and BRL 37344 on human umbilical arteries in vitro in normotensive and pre-eclamptic pregnancy. *Vascul Pharmacol* 2007;46:360-6.
80. Casanello P, Escudero C, Sobrevia L. Equilibrative nucleoside (ENTs) and cationic aminoacid (CATs) transporters: Implications in foetal endothelial dysfunction in human pregnancy diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2007;5: 69-84.
81. Toschke M, Koletzko B, Slikker W Jr. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr* 2002;161:445-8.
82. Blake KV, Gurrin LC, Evans SF, Beilin LJ, Landau LI, Stanley FJ, Newnham JP. Maternal cigarette smoking during pregnancy, low birth weight and subsequent blood pressure in early childhood. *Early Human Develop* 2000; 57:137-47.
83. Oken E, Huh SY, Taveras EM, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of maternal prenatal smoking with child adiposity and blood pressure. *Obesity Research* 2005;13:2021-8.
84. Horta BL, Victora CG, Menezes AM. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11:140-51.
85. Keesey RE. Physiological regulation of body weight and the issue of obesity. *Med Clin North Am* 1989;73:15-27.
86. Levin BE, Routh VH. Role of the brain in energy balance and obesity. *Am Physiol* 1996;271: 491-500.
87. Tanner JM. Growth from birth to two: A critical review. *Acta Médica Auxológica* 1994;26:7-45.
88. Tanner JM, Healy MJR, Lockhart RD, Mac-Kenzie JD, Whitehouse RH.

- Aberdeen Growth Study I. The prediction of adult body measurements from measurements taken each year from birth to five years. *Arch Dis Child* 1956;46:372-8.
89. Giuffré E. La obesidad infantil. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos14/obesidadinfan/obesidadinfan.shtml/>. Fecha de última visita: 14 de Abril del 2014.
90. Ivanovic R, Olivares M, Ivanovic D. Estado nutricional en escolares chilenos urbanos y rurales de la Región Metropolitana, 1986-1987. *Rev Chil Pediatr* 1990;61:210-7.
91. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study. *BMJ* 2000;320:967-71.
92. Ong KK, Dunger DB. Perinatal growth failure: The road to obesity, insulin-resistance and cardio-vascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:191-207.
93. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia* 2002;45:342-8.
94. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self-regulation of food intake and weight gain. Difference in metabolic balance after growth constraint or acceleration in utero. *Lancet* 1975;1:1393-7.
95. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J, *et al.* Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1145-8.
96. Wasteland RA, Giza C. Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats. *J Nutr* 2002;132:357-64.
97. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey Smith G, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: A quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005;115:1367-77.
98. Martorell R, Kettel Khan L, Schroeder DG. Reversibility of stunting: Epidemiological findings in children from developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:S45-S57.
99. Michels KB, Willett WC, Graubard BI, Vaidya RL, Cantwell MM, Sansbury LB, Forman MR. A longitudinal study of infant feeding and obesity throughout life course. *Int J Obes Related Dis* 2007;31:1078-85.
100. Michels KB, Willett WC, Graubard BI, Vaidya RL, Cantwell MM, Sansbury LB, Forman MR. A longitudinal study of infant feeding and obesity throughout life course *Int J Obes* 2007;31:1078-85.
101. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002;75: 993-9.
102. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross M. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: Modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288: 91-6.
103. Sahu A. A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004;145:2613-20.