

Policlínico Docente Universitario “19 de Abril”. Plaza de la Revolución. La Habana

EL BAJO PESO AL NACER COMO UNA LESIÓN ATEROESCLERÓTICA TEMPRANA

Vilma Fundora Álvarez¹, Emilio Manuel Zayas Somoza².

RESUMEN

El bajo peso al nacer (BPN) constituye un problema global de salud que suele presentarse entre el 10 – 15% de los nacimientos vivos, y que impacta particularmente a los países de bajos y medianos ingresos. El BPN puede afectar la supervivencia del niño y su posterior crecimiento y desarrollo, en especial el neurodesarrollo. El BPN es tenido hoy también como una señal temprana de aterosclerosis ante reportes crecientes de que los niños con bajo peso suelen exhibir mayores tasas de las distintas manifestaciones de la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA) en la adultez, entre ellas la coronarioesclerosis y la enfermedad cerebrovascular. Asimismo, los niños con BPN podrían tener un riesgo mayor de exceso de peso y obesidad global y abdominal en edades posteriores. Igualmente, los niños nacidos con bajo peso podrían mostrar una mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2): eventos éstos agravantes de la aterosclerosis. El seguimiento a largo plazo de los niños nacidos con bajo peso implicaría la identificación temprana y oportuna de alteraciones bioquímicas anticipatorias del Síndrome metabólico (SM) tales como estados alterados de la utilización periférica de los carbohidratos, dislipidemias e hiperuricemia. El seguimiento a largo plazo de estos niños también implicaría la detección de azotemia y albuminuria como indicadores de daño renal. El reconocimiento del BPN como una señal temprana de la aterosclerosis haría posible entonces la intervención farmacológica y dietética adecuada, y con ello, la disminución del riesgo de eventos arteriooclusivos agudos en la adultez, todo lo cual coadyuvaría a una expectativa de vida más prolongada y una calidad de vida superior. **Fundora Álvarez V, Zayas Somoza EM. El bajo peso al nacer como una lesión aterosclerótica temprana. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(2):426-449. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Bajo peso al nacer / Aterosclerosis / Enfermedad cardiovascular.*

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Neonatología. Máster en Ciencias en Aterosclerosis. Profesora auxiliar.

² Especialista de Segundo Grado en Geriátrica y Gerontología. Médico especializado en Cuidados Intensivos y Medicina Crítica. Investigador Auxiliar de la Academia de Ciencias de Cuba. Máster en Ciencias. Diplomado Superior en Gerencia y Dirección de Salud.

Recibido: 6 de Julio del 2019. Aceptado: 8 de Agosto del 2019.

Vilma Fundora Álvarez. Policlínico Docente Universitario “19 de Abril”. Municipio Plaza. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: vilma.fundora@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis constituye para la salud, la sociedad y la economía uno de los grandes depredadores globales.¹⁻² La aterosclerosis constituye la primera causa de enfermedad y muerte en el cuadro de salud de (casi) todos los países del mundo, y de forma preponderante en los altamente industrializados.²⁻³ Esta visión no debe oscurecer que la aterosclerosis está modificando activamente las estadísticas vitales de los países de bajos y medianos ingresos en los que las infecciones son preponderantes, introduciendo así una doble carga de morbilidad con la que los sistemas locales de salud se muestran impotentes para intervenirla.⁴⁻⁷ Los costos del tratamiento de las enfermedades causadas/asociadas a la aterosclerosis, las complicaciones que provoca la misma (muerte incluida), y las secuelas que deja, están considerados como uno de los más elevados que la humanidad debe enfrentar en la actualidad.⁸⁻⁹ En consecuencia con estas realidades epidemiológicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido a la aterosclerosis como una verdadera epidemia.¹⁰

La aterosclerosis se manifiesta clínicamente a través de los distintos componentes de la Gran Crisis Aterosclerótica (GCA), entre ellos, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia arterial periférica.¹¹⁻¹² Las enfermedades cardiovasculares constituyen hoy la primera causa global de muerte, con 12 millones de vidas perdidas cada año.¹³⁻¹⁵ La enfermedad cerebrovascular ocupa hoy la cuarta causa de mortalidad global.¹⁶⁻¹⁷ La insuficiencia arterial periférica provoca amputaciones, discapacidad e invalidismo.¹⁸⁻¹⁹ En lo que respecta a Cuba, la aterosclerosis y sus dañinas consecuencias (como el infarto agudo del miocardio, la cardiopatía isquémica, y la muerte súbita) constituyen la primera causa

de enfermedad y muerte en el país.²⁰⁻²¹ Por su parte, la enfermedad cerebrovascular representa en Cuba la tercera causa de muerte.²⁰⁻²¹

La percepción de la aterosclerosis como un proceso embriogénico ha cambiado radicalmente la comprensión que se tenía del origen y evolución de esta entidad.²² La aterosclerosis se inicia desde el propio acto de la fecundación, y progresa de modo silencioso a lo largo de toda la vida extrauterina del ser humano. Inicialmente se aceptaba que las manifestaciones clínicas de las complicaciones de la aterosclerosis después de la sexta década de vida podrían estar relacionadas con el proceso natural de envejecimiento, pero esta visión ha cambiado en los últimos años ante la ocurrencia de eventos de la GCA en edades cada vez más tempranas.²³⁻²⁴

Durante mucho tiempo se ha considerado que el feto *intra utero* se encontraba protegido de todo daño externo. Barker fue el primero que llamó la atención sobre el posible origen fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles (en las que la aterosclerosis suele estar involucrada) después de estudiar los cuadros de salud de Holanda, Noruega, Inglaterra y Rusia:²⁵⁻²⁷ países todos que 40 años atrás habían sufrido hambrunas y privaciones nutricionales como consecuencia de la Segunda Guerra Mundial. Hasta este momento predominaba la visión clásica de los factores de riesgo de la enfermedad aterosclerótica como fueron revelados por el estudio Framingham, esto es, el hábito de fumar, el exceso de peso y la obesidad, la Diabetes mellitus, la hipertensión arterial, y las dislipidemias.²⁸⁻²⁹ El sexo y el origen étnico (subrogado en el color de la piel) también podrían modificar la incidencia y progresión de la enfermedad aterosclerótica. A esta colección de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se le suma ahora el peso del niño al nacer. Hoy se reconoce con fuerza que el bajo peso al nacer (BPN) en sí

mismo puede ser parte de la etio- y fisiopatogenia de la lesión aterosclerótica,³⁰ y por ello, debe ser tenido como una señal temprana de la misma.

El BPN constituye una preocupación mundial, por cuanto se le considera una de las causas más importantes de morbilidad perinatal.³¹ La estrecha relación entre el peso al nacer y la salud materno-infantil, y la supervivencia del niño durante los dos primeros años de vida extrauterina, hace del BPN uno de los indicadores más útiles para evaluar el impacto de la atención prenatal en cualquier país. Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho, la Declaración y Plan de acción de las Naciones Unidas sobre “Un Mundo Apropiado para la Infancia” ha propuesto reducir en un tercio la incidencia actual del BPN.³²

Todos los años nacen más de 20 millones de niño(a)s con un peso inferior a los 2,500 g (el punto de corte propuesto por la OMS), lo que corresponde al 14% de todos los nacidos vivos.³³ La incidencia del BPN es 4 – 6 veces mayor en los países en vías de desarrollo,³⁴ donde 1 de cada 6 niños nace con un peso insuficiente. En lo que toca a Cuba, la prevalencia del BPN se ha mantenido por debajo del 6% durante la última década.³⁵

La presente revisión temática se propone examinar la ocurrencia de los factores de riesgo aterogénico en niños y adolescentes, y la relación que los mismos guardan con el BPN; bajo la premisa que tales factores se concentrarán en aquellos nacidos con bajo peso. De esta manera, el BPN se tendría como una señal temprana de la aterosclerosis, y en virtud de ello, se identificarían tempranamente a los niños con BPN como los que requerirían un cuidado especializado a los fines de paliar la progresión de la enfermedad aterosclerótica, y prevenir así la aparición de las complicaciones en edades posteriores.

Sobre la génesis e impacto del bajo peso al nacer

El BPN se define ante aquel niño que nace con un peso menor de 2,500 g; independientemente del tiempo de gestación.³⁶ Se hace inmediato que bajo este término concurrirían dos grandes entidades que responden a diferentes causas, y que, por lo tanto, plantearían pautas diferentes de afrontamiento. El nacimiento pretérmino (aquel que ocurre antes de las 37 semanas de la gestación) sería una de ellas*; mientras que la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): entidad en la que el peso del recién nacido se encuentra por debajo del esperado según el momento del nacimiento[†]; sería la otra.

Fue el escocés Ballantyne quien en 1902 llamó la atención a la comunidad científica internacional sobre la existencia de recién nacidos cuyo peso era mucho menor que el correspondiente para su edad gestacional.³⁷ En 1919 se avanzó un primer sistema de clasificación del recién nacido según el peso en el momento del nacimiento.³⁸ Ya en 1947, el BPN se asoció con un retraso del crecimiento intrauterino,³⁹ y se trató de diferenciar estos neonatos de los que nacían prematuramente y con un peso disminuido. Finalmente, fue en 1950 en que

* **Prematurez:** Aquellos recién nacidos antes de las 37 semanas de gestación. Para más detalles: Consulte la referencia [41].

† **Retraso del crecimiento intrauterino:** Es un subtipo del BPN que se caracteriza por la afectación del crecimiento fetal secundario a un inadecuado aporte *intra útero* de nutrientes. El retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) se determina cuando la talla del recién nacido alcanza solamente el percentil 10 de la población de referencia. La baja talla al nacer es parte del complejo RCIU por la incapacidad del feto de alcanzar su crecimiento potencial.

‡ **Pequeños para la edad gestacional:** Son aquellos recién nacidos con una talla inferior al percentil 10 para la edad gestacional, aunque no necesariamente son sinónimos de RCIU. Para más detalles: Consulte las referencias [41]-[42].

los expertos de la OMS establecieron el término “recién nacido de bajo peso” para considerar como tal a todo neonato con un peso al nacimiento menor que 2,500 g sin tener en cuenta su edad gestacional.⁴⁰

Las causas del BPN son multifactoriales, y recorren desde factores maternos y fetales hasta genéticos y ambientales.⁴³⁻⁴⁵ Tales factores no son absolutos en su presentación e impacto, y pueden variar de una población a otra. No obstante, se recalca la importancia que tiene el nivel de desarrollo socioeconómico de la sociedad en la aparición y perpetuación del BPN en una población.⁴⁶ Diversas afecciones maternas como la hipertensión arterial (HTA), el bajo peso de la madre en la captación del embarazo y la escasa ganancia de peso durante el mismo, la anemia ferripriva (y otras formas de anemia), la Diabetes mellitus, entre otras; pueden interferir con la nutrición intrauterina del nuevo ser. La infección vaginal ascendente es una de las causas principales del parto pretérmino (especialmente antes de las 32 semanas de embarazo), y por ello los sistemas de salud enfocan la prevención del parto pretérmino en la detección temprana y tratamiento oportuno de tal condición.

El embarazo en la adolescencia, el peso insuficiente de la madre en el momento de la captación del embarazo, la ganancia insuficiente de peso durante la gestación, el hábito de fumar, y los antecedentes maternos de salud-enfermedad son los principales factores de riesgo del BPN que se encuentran en Cuba.⁴⁷⁻⁵⁰ El “Programa Nacional para la Reducción del Bajo Peso al Nacer” del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba señala que los niños nacidos con un peso menor de los 2,500 g presentan un riesgo de mortalidad infantil y perinatal 14 veces mayor durante el primer año de vida.⁵¹

El peso al nacer (junto con otros indicadores del crecimiento prenatal y durante el primer año de vida extrauterina) muestra una asociación inversa con el riesgo

de aparición en edades posteriores de la enfermedad isquémica coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y la enfermedad renal crónica (ERC), entre otras afecciones.⁵²⁻⁵⁴ El peso al nacer también se asocia inversamente con los factores de riesgo de las enfermedades antes mencionadas, tales como la HTA, la resistencia a la insulina, la Diabetes mellitus, y la reducción de la masa activa y la función de los diferentes órganos de la economía.

Barker trató de explicar las asociaciones anteriormente expuestas al plantear que una nutrición materna inadecuada durante el desarrollo fetal, o la deprivación nutrimental del niño durante el primer año de vida, se trasladan en edades ulteriores a un riesgo mayor de enfermedades crónicas.⁵⁵ Según este autor, la enfermedad orgánica crónica se asocia con determinados patrones de retraso del crecimiento fetal debido al aporte insuficiente de nutrientes en las etapas intermedia y final de la gestación. Los tejidos del organismo exhiben períodos de rápida división celular que son críticos para el establecimiento del tamaño adecuado de los órganos, la definición de la reserva funcional orgánica, y el logro posterior de la funcionalidad máxima. La desnutrición durante esos periodos retrasaría la división celular, ya sea directamente (por pobre disponibilidad de nutrientes especificados), o a través de estados alterados de la actuación de hormonas y factores del crecimiento, de los cuales se destacarían la insulina y la hormona del crecimiento (GH) como los más importantes. Además, y en la opinión de Barker, el organismo conservaría la memoria de esa desnutrición temprana, lo cual conduciría a cambios persistentes de la presión arterial, el metabolismo de los lípidos sanguíneos, y la respuesta insulínica a la glucosa, entre otras alteraciones metabólicas y endocrinas.⁵⁵ Esta memoria estaría representada por el genoma fetal y los mecanismos de regulación de la expresión

génica[§]. De todo lo anterior emerge que el desarrollo feto-placentario está fuertemente influido por mecanismos epigenéticos, los cuales pueden alterar la expresión de genes a largo plazo sin modificar la estructura primaria del ADN.

Los trastornos de la diferenciación celular y el desarrollo embrionario y fetal participarían por igual en la manifestación de las enfermedades crónicas durante la vida adulta, y estos fenómenos serían la consecuencia de la pérdida del balance normal de nutrientes y metabolitos (incluido el oxígeno) en el ambiente intrauterino. La desnutrición materna provocaría alteraciones en el traspaso de nutrientes al feto, y con esto, generaría un ambiente intrauterino adverso para el feto en desarrollo. La desnutrición materna es, por lo tanto, determinante en la funcionalidad de la placenta como órgano regulador del bienestar fetal.⁵⁷⁻⁵⁸ Por consiguiente, si la placenta sufre alteraciones anatómicas y/o funcionales, ello repercutirá directamente en el crecimiento, desarrollo y maduración fetal. Luego, en la disfuncionalidad placentaria secundaria a la desnutrición materna concurrirían mecanismos epigenéticos, disfunción endotelial, alteraciones de la invasividad del trofoblasto, estrés oxidativo, y desequilibrios de la actividad de las arginasas y las sintasas del óxido nítrico. Estos procesos celulares son la clave de los estudios que hoy se conducen a fin de dilucidar los mecanismos sistémicos, celulares y moleculares asociados a la influencia de la programación placentaria sobre el estado nutricional del feto humano. Las complicaciones propias del embarazo, tales como la restricción del crecimiento

intrauterino, la Diabetes gestacional^{**}, y la pre-eclampsia, pueden ser entonces el resultado de la concurrencia de condiciones adversas para el feto y alteraciones metabólicas del ambiente intrauterino incluso desde el momento de su concepción.

Sobre las asociaciones entre el bajo peso al nacer y las enfermedades crónicas no transmisibles de la adultez

La evidencia hoy es amplia como para sustentar que los adultos nacidos con BPN tienen un riesgo aumentado de incidencia de aquellas enfermedades denominadas como crónicas no transmisibles, entre ellas la hipertensión arterial (HTA), la Diabetes mellitus no insulino-dependiente (léase también de tipo 2), la enfermedad cardiaca coronaria, y la enfermedad cerebro vascular tipo isquémica.

La HTA es considerada una de las enfermedades de la civilización moderna causante de una importante morbimortalidad en muchos países del mundo actual.⁵⁹ La HTA es tenida actualmente como una enfermedad poligénica que se interrelaciona estrechamente con varios factores ambientales, entre ellos los dietético-alimentarios y los estilos de vida y actividad física.⁶⁰⁻⁶¹ A su vez, la HTA es el principal factor de riesgo asociado a la enfermedad cardiovascular, seguida del tabaquismo, las dislipidemias, y la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).⁶²

La Tabla 1 resume los estimados de la prevalencia de la HTA en niños y adolescentes estudiados en diferentes regiones geográficas. La prevalencia de la HTA esencial en los niños y adolescentes es

[§] La memoria genómica de los cambios moleculares inducidos en el feto por la deprivación nutrimental *intraútero* ha sido acuñada en la literatura internacional como “la programación fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles”. Para más detalles: Consulte la referencia [56].

^{**} La Diabetes gestacional (DG) (léase también materna) se define ante estados alterados de la utilización periférica de la glucosa (que se muestran por glicemias ≥ 11.1 mmol.L⁻¹ en una embarazada sin antecedentes de Diabetes), y se caracteriza por una hiperglucemia materna con la consecuente hiperinsulinemia.⁵¹

de entre el 1 – 2%,⁶³ si bien estos estimados pueden variar, de acuerdo con los criterios diagnósticos y los puntos de corte empleados en la construcción de caso, y las poblaciones muestreadas; desde un 0.8% según Gillum *et al.* (1981);⁶⁴ hasta un 2.6% de acuerdo con Loggie (1975);⁶⁵ e incluso tan elevada como de un 9.6% tal y como lo reportaron McNiece *et al.* (2007).⁶⁶

Una de las peculiaridades más importantes del comportamiento de la tensión arterial (TA) en la infancia y la adolescencia es la variabilidad biológica de la misma.⁸³ La TA se distribuye ampliamente en la población que se muestrea. Igualmente, la TA aumenta progresivamente a lo largo de la infancia. En condiciones naturales (léase también fisiológicas) la TA varía según la edad del niño | adolescente. Durante el primer mes de vida extrauterina, la TA sistólica aumenta de forma rápida, pero se enlentece posteriormente durante los próximos 5 años. Entre los 5 años de vida del niño y el inicio de la pubertad, la TA sistólica aumenta a razón de 1 – 2 mm Hg con cada año cumplido, mientras que la TA diastólica lo hace de 0.5 – 1.0 mm Hg. Las diferencias en el comportamiento de la TA suelen ser mínimas entre niños y niñas. Por el contrario, la adolescencia (comprendida entre los 13 y 18 años de edad) se caracteriza por un notable incremento de la TA, aumento que es más evidente en los varones.⁸⁴

No obstante, lo que preocupa ahora a los expertos es que las cifras tensionales se han incrementado significativamente en los niños y adolescentes en los últimos 30 años, lo que obligaría a la revisión a la baja de los puntos de corte que tradicionalmente se emplean en la construcción de caso de la HTA.⁸⁵⁻⁸⁶ En los Estados Unidos se analizaron las tendencias de las cifras sistólica (PAS) y diastólica (PAD) de la presión arterial en niños y adolescentes entre los años 1948 y 1998, solo para observar que había ocurrido un incremento promedio de

1.4 mm Hg para la PAS, y de 3.3 mm Hg de la PAD.⁸⁷

En España, Gabriel *et al.* (1987)⁷¹ condujeron un estudio epidemiológico en la comunidad madrileña de Torrejón de Ardoz, donde encontraron una prevalencia del 2.2% de HTA en 2,947 niños y adolescentes con edades entre 6 – 18 años. En la construcción de caso de la HTA se empleó el percentil 95 de las tablas de referencia.⁷¹ Si se hubiera tomado como punto de corte el percentil 90, la prevalencia de la HTA llegaría a ser del 4.8%.⁷¹ En el estudio concluido en el municipio habanero de Puentes Grandes, el 8.3% de los adolescentes encuestados mostraba cifras de TA > percentiles 90 de las tablas de referencia.⁸²

Se ha tratado de trazar la HTA en la niñez y la adolescencia hasta el crecimiento fetal intrauterino.⁸⁸ Las condiciones intrauterinas adversas podrían llevar a un aumento de la presión arterial fetal para sostener la perfusión placentaria ante una resistencia periférica aumentada, y la presión arterial fetal aumentada persistiría tras el nacimiento. En virtud de ello, los fetos desnutridos *intra-útero* tendrían un riesgo mayor de ser hipertensos más adelante en la niñez y la adolescencia. En tal sentido, se ha encontrado que los niños con BPN exhiben un riesgo mayor de HTA en la adultez. Asimismo, la edad gestacional acortada, al igual que la inmadurez fetal, también se asocian con un riesgo incrementado de HTA en la edad adulta. El BPN se puede trasladar a cifras más elevadas de los valores de la PAS y la PAD.

Los bebés que nacen con un peso normal, pero con una talla menor que la esperada (los denominados como “pequeños para la edad gestacional”) también estarían en riesgo incrementado de HTA.⁸⁹⁻⁹⁰

Tabla 1. Estado de la hipertensión arterial en niños y adolescentes en regiones geográficas selectas. No se pretende que sea una lista exhaustiva.

País Región	Autor(es) y fecha	Población muestreada	Hallazgos
Estados Unidos	Loggie <i>et al.</i> (1975) ⁶⁵	Niños y adolescents: 3 – 18 años	2.6
	Gillum <i>et al.</i> (1981) ⁶⁴	Escolares: 6 – 9 años	0.8
	McNiece <i>et al.</i> (2007) ⁶⁶	Adolescentes: 11 – 17 años	9.4
Inglaterra	Jackson <i>et al.</i> (2007) ⁶⁷	Niños y adolescents: 3 – 18 años	2.3
Unión Europea			
• Croacia	Musil <i>et al.</i> (2012) ⁶⁸	Escolares primarios: 8 – 9 años de edad	6.6
• Italia	Genovesi <i>et al.</i> (2005) ⁶⁹	Escolares primarios: 6 – 11 años de edad	4.2
• España	Sánchez Bayle <i>et al.</i> (1985) ⁷⁰	Escolares	2.4
	Gabriel <i>et al.</i> (1987) ⁷¹	Escolares	2.2
	Soler <i>et al.</i> (1992) ⁷²	Niños y adolescents: 9 – 17 años	7.2
	Elcarte <i>et al.</i> (1993) ⁷³	Niños y adolescents	7.2
Asia			
• China	Liang <i>et al.</i> (2011) ⁷⁴	Niños y adolescents	Niños: 6.4 Adolescentes: 8.1
• India	Anand & Tandon (1996) ⁷⁵	Niños y adolescents: 5 – 17 años	0.47
América Latina			
• Argentina	Dei-Cas <i>et al.</i> (2000) ⁷⁶	Adolescentes: 15 años de edad	7.7
• Brasil	Olivera <i>et al.</i> (1999) ⁷⁷	Niños y adolescents: 6 – 18 años	3.5 [¶]
• México	Yamamoto-Kimura <i>et al.</i> (1992) ⁷⁸	Adolescentes	Varones: 5.5 Hembras: 6.4
	Cervantes <i>et al.</i> (2000) ⁷⁹	Niños y adolescents: 1 – 18 años	8.5
	Cruz Ángeles & Ortiz-Hernández (2006) ⁸⁰	Escolares: 6 – 12 años	8.5
Cuba	Suárez Rivera <i>et al.</i> (2004) ⁸¹	Escolares: 6 – 12 años	0.9
	Cabal Giner <i>et al.</i> (2018) ⁸²	Adolescentes: 13 – 18 años	0.7

[¶] Los estimados de HTA varían según la guía y el punto de corte empleados.

El tamaño y el peso de la placenta también intervendrían en la génesis de la HTA durante la etapa fetal,⁹¹⁻⁹² en particular en los niños nacidos pequeños para la edad

gestacional. Los valores de PA más elevados ocurrirían en los recién nacidos de pequeño tamaño que tuvieran placentas de gran tamaño.^{89,90} El peso de la placenta

determinaría también el descriptor anatómico de la HTA. Así, en aquellos recién nacidos pequeños con una placenta “pequeña”, la HTA se asocia con un índice ponderal disminuido. Por el contrario, en los de un peso placentario mayor, la HTA se relacionó con la circunferencia cefálica y el cociente circunferencia cefálica/longitud supina.

Varios mecanismos tratan de explicar el elevado riesgo de HTA en los adultos nacidos con bajo peso. Éstos pueden responder a cambios en la estructura y función del riñón, la actividad del sistema neuroendocrino, y la morfofuncionalidad del árbol vascular.⁹³

El BPN se asocia con un número menor de nefronas, y ello de por sí ya coloca al sujeto en riesgo de HTA.⁹⁴ El BPN también se traslada a una mayor actividad del sistema renina-angiotensina, así como del sistema simpático renal.⁹⁵

La desregulación del sistema neuroendocrino secundaria al BPN y la inmadurez fetal también puede influir en la aparición de HTA en la adultez. Se ha descrito la regulación “hacia arriba” del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal junto con la desregulación de la respuesta al estrés.⁹⁶⁻⁹⁷ El cortisol parece desempeñar un papel significativo en la desregulación anotada del sistema neuroendocrino.⁹⁸ El recién nacido con retraso en el crecimiento tiene una concentración de cortisol plasmático elevada que podría inducir una hipertensión en la vida adulta, quizás al mejorar la sensibilidad vascular a la angiotensina.

Los cambios ocurridos en el árbol vascular serían otra posible explicación del vínculo que podría existir entre el BPN y la HTA en la adultez.⁹⁹⁻¹⁰⁰ La HTA se iniciaría en un árbol arterial rígido y poco elástico. El BPN afecta la vasodilatación arterial, a la vez que provoca rigidez arterial en recién nacidos, niños y adolescentes. Se ha descrito aumento del grosor de la pared aórtica incluso *intra útero*,¹⁰¹ al igual que del diámetro de las arterias coronarias y la raíz de la aorta.

Los trastornos estructurales del endotelio vascular podrían tener un origen molecular.¹⁰²⁻¹⁰³ La restricción nutricional intrauterina altera profundamente la angiogénesis, tal vez por inhibición de la expresión endotelial del factor de crecimiento vascular (VEFG). La interrupción de la actividad del VEFG se traduciría molecularmente por trastornos en la síntesis y la deposición de elastina en el endotelio arterial. En modelos animales, la restricción nutricional *intra útero* produce remodelación endotelial extensa, reducción del contenido endotelial de elastina, y rigidez arterial aumentada.

El BPN también puede asociarse con un riesgo incrementado de Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en las edades adultas.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ El BPN se traslada ulteriormente a situaciones de disrupción de la actividad hormonal del páncreas endocrino, y con ello, la afectación de la producción pancreática de insulina, y la consecuente aparición de estados de resistencia periférica a la acción de la hormona. Todos estos eventos hormonales conducirán ulteriormente al hiperinsulinismo (como respuesta compensatoria inicial) y el agotamiento pancreático y el cese de la secreción de insulina, después.

Un peso inferior a 2,500 g al nacer se asocia con un riesgo del 45.0% de aparición de la DMT2 en edades posteriores.¹⁰⁵ Lo contrario también suele ser cierto: cada incremento de un kilogramo en el peso del recién nacido reduce en un 22.0% el riesgo de la aparición de la DMT2.¹⁰⁵ La asociación descrita más arriba no estaría influida por la herencia genética parental, ya que son solo 2 de los 45 genes identificados que hacen a un sujeto susceptible a la DMT2 los que explicarían tal asociación.¹⁰⁶

La prevalencia de la DMT2 en las poblaciones adultas suele rondar el 5 – 10%, pero en algunas regiones geográficas como la América Latina,¹⁰⁸ y la China¹⁰⁹ y la India¹¹⁰ (entre otras naciones asiáticas) esta cifra puede escalar hasta el 25.0%. En las

poblaciones infanto-juveniles, la prevalencia de la DMT2 varía entre 0.210 – 5,130 casos por cada 100,000 niños/adolescentes.¹¹¹ Las tasas de prevalencia encontradas suelen variar según el área geográfica muestreada; el sexo, el origen étnico y la edad del niño/adolescente, e incluso el(los) criterio(s) empleado(s) en la construcción de caso.¹¹¹

En Cuba la prevalencia de la Diabetes mellitus se incrementa conforme aumenta la edad del sujeto:¹¹² *Entre 1 – 4 años*: 0.2 casos por cada 1,000 sujetos; *Entre 5 – 9 años*: 0.7 casos; *Entre 10 – 14 años*: 1.5 casos; y *Entre 15 – 18 años*: 5.9 casos; respectivamente^{††}. La tasa de prevalencia nacional para todas las edades fue de 64.3 casos por 1,000 habitantes al cierre del 2018.¹¹²

La deprivación nutrimental *intra útero* trae consigo la instalación de un estado de resistencia a la insulina como la respuesta orgánica que asegura la continuidad del neurodesarrollo.¹¹³⁻¹¹⁴ De hecho, la muerte fetal sobreviene si esta respuesta adaptativa fracasa (por no decir que la deprivación nutrimental ha progresado más allá de lo biológicamente permisible). La resistencia a la insulina implica la desregulación de las rutas metabólicas involucradas en la utilización celular de la glucosa, en particular, a nivel del hígado y el músculo esquelético. Esta desregulación comprende la regulación “hacia abajo” del número de receptores a la insulina expuestos en la superficie de la célula, y la ruptura de la cascada de eventos post-receptor.

La resistencia a la insulina también implica la activación de la gluconeogénesis hepática que provee cantidades ingentes de glucosa al cerebro necesitado.¹¹⁵⁻¹¹⁶ Asimismo, la resistencia a la insulina implica la activación de la lipólisis a nivel del tejido adiposo a fin de forzar la degradación de los

triglicéridos almacenados en él, y la conversión de los mismos en cantidades adicionales de glucosa.¹¹⁹ Los cambios en las rutas metabólicas relacionadas con la utilización celular de la glucosa pueden hacerse permanentes mediante la metilación de los genes encargados en la expresión de las proteínas involucradas.¹¹⁸⁻¹²⁰

Los cambios que la deprivación nutrimental *intra útero* puede producir en la respuesta endocrina del páncreas podrían ser también anatomohistológicos, y se evidenciarían en un menor número de las células β productoras de insulina.¹²¹⁻¹²² Un número menor de células β secretoras de insulina implicaría por transitividad una menor capacidad de respuesta del páncreas endocrino ante cambios en el metabolismo energético del feto.

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) es un indicador sensible de la resistencia a la insulina y la hiperglicemia crónica.¹²³ Luego, la existencia de estados de resistencia a la insulina en el feto nacido con bajo peso podría evidenciarse mediante la determinación de la HbA_{1c}. Pfab *et al.* (2006)¹²⁴ reportaron concentraciones séricas mayores de HbA_{1c} en niños con BPN. Un aumento del 1.0% de la HbA_{1c} sérica se trasladó a una reducción de 135 g del peso del recién nacido, incluso después de ajustar para otras variables confundidoras.¹²⁴

Los estados de insulinoresistencia descritos previamente en asociación con el BPN podrían trasladarse a un perfil lipídico proaterogénico en el sujeto adulto.¹²⁵⁻¹²⁶ Este perfil incluiría cifras disminuidas de HDL a la vez que aumentadas de LDL y triglicéridos. Sin embargo, las evidencias epidemiológicas no son suficientes para afirmar tal hipótesis.¹²⁷⁻¹²⁹ El colesterol de origen dietético es poco biodisponible y menos absorbible, el tamaño del *pool* corporal del colesterol es pequeño y relativamente constante, y por lo tanto, poco responsivo ante diferentes influencias

^{††} Las cifras presentadas no distinguen entre las distintas formas de la Diabetes, pero es factible afirmar que el cambio ascendente observado podría ser atribuido a la DMT2.

ambientales y culturales. Si existiera alguna influencia del BPN sobre el metabolismo lipídico en la edad adulta, ésta estaría oscurecida por la contribución agregada de factores que se presentan en el sujeto a lo largo de la vida adulta.¹²⁹

La HTA, la DMT2 y las dislipidemias son factores reconocidos de riesgo cardiovascular. En vista de las asociaciones discutidas entre el BPN por un lado, y las entidades antes referidas por el otro; sería solo natural especular que el peso al nacer también pueda influir sobre la aparición de algunas de las manifestaciones clínicas de la GCA en las edades adultas.¹³⁰

En varios estudios seminales, Barker (1995;¹³¹ 1996¹³²) encontró que la tasa de mortalidad en adultos que era atribuida a la enfermedad cardiovascular (ECV) disminuía a medida que el peso registrado al nacer era mayor. La asociación entre el BPN y la ECV fue finalmente examinada de manera integral por Knop *et al.* (2018).¹⁰⁵ Los autores reunieron 33 estudios con 5'949,477 participantes que discutían la influencia del BPN en la ECV en las edades adultas,¹⁰⁵ y pudieron demostrar que por cada incremento en un kilogramo en el peso al nacer ocurría una reducción del 16.5% del riesgo de ECV en las edades posteriores. El efecto fue similar también para la enfermedad coronaria.¹⁰⁵

Hasta este momento, el efecto del BPN sobre los distintos determinantes de la ECV ha sido examinado aislando la influencia del exceso de peso y la obesidad. No obstante, no se puede ignorar que el exceso de peso afecta hoy a la quinta parte de la humanidad. La OMS ha calculado que en estos momentos viven con exceso de peso 1,600 millones de personas con edades mayores de 15 años.¹³³ De ellos, más de 600 millones son obesos, mientras que (al menos) otros 400 millones de obesos muestran las repercusiones clínicas de esta condición.¹³³

Las edades pediátricas no son ajenas al problema desatado por el exceso de peso y la obesidad. Se estima que entre el 5 – 10% de la población mundial con edades entre 5 – 19 años sufren de peso excesivo, lo que significaría una cifra de 22 millones de niños y adolescentes.¹³⁴ El exceso de peso y la obesidad se han incrementado rápidamente en muy poco tiempo en las edades pediátricas. México ocupa el primer lugar entre los países con la mayor tasa de obesidad infanto-juvenil.¹³⁵ En el año 2012 el exceso de peso afectaba al 9.7% de los niños con edades menores de 5 años.¹³⁵ Por el contrario, entre los escolares (5 – 11 años de edad) este estimado fue del 34.4%.¹³⁵ Es muy probable que un niño que sea obeso también lo sea de adulto.¹³⁶⁻¹³⁷

En Cuba, en el año 2011, la prevalencia del exceso de peso entre los niños menores de 5 años de edad fue del 18.4%.¹³⁸ Por su parte, la prevalencia nacional del exceso de peso (categoría donde se incluyen el sobrepeso y la obesidad) en los adolescentes cubanos fue del 20.3%.¹³⁸

Algunos epidemiólogos han explicado el brusco aumento en la incidencia del exceso de peso y la obesidad en las edades infanto-juveniles como una (otra) de las repercusiones del BPN. En efecto, las teorías sobre la programación fetal de las enfermedades crónicas de la adultez y el fenotipo adaptativo surgieron, entre otras cosas, para explicar la explosión epidémica observada en la obesidad en los últimos 30 años, junto con la cohorte de complicaciones metabólicas hoy englobadas dentro del constructo del “Síndrome metabólico”. Un estudio completado con 985 niños nacidos prematuramente (edad gestacional \leq 37 semanas) y con un peso \leq 2,500 g demostró una prevalencia de obesidad del 6.1%.¹³⁹ De forma interesante, la obesidad se incrementó con la edad del niño: 3 años de edad: 2.3%; 5 años de edad: 6.1%; 6.5 años de edad: 7.7%; y 8 años de edad: 8.6%; respectivamente.¹³⁹

Otro estudio conducido con 1,184 escolares encuestados en 20 escuelas de Irán entre 2011 – 2012 encontró una frecuencia de BPN del 13.5%.¹⁴⁰ El BPN se asoció con una mayor frecuencia del exceso de peso entre los escolares, y valores aumentados de la TA.¹⁴⁰

Varios estudios han señalado una relación inversa entre el peso al nacer del niño y el peso alcanzado en la adultez.¹⁴¹⁻¹⁴² Los niños con BPN pueden mostrar un peso excesivo para la estatura en las edades adultas.¹⁴³ De forma interesante, las asociaciones entre el peso al nacer y el peso del sujeto adulto han sido replicadas con otros indicadores de adiposidad global y regional tales como el Índice de Masa Corporal (IMC) y la circunferencia abdominal.¹⁴⁴ En consecuencia, los niños que muestran privación nutricional *intra útero*, y con ello, retraso del crecimiento intrauterino, pueden estar en riesgo aumentado de una mayor adiposidad tras el nacimiento.

El exceso de peso y la obesidad en las edades infanto-juveniles han modificado sustancialmente la epidemiología de las enfermedades crónicas no transmisibles, lo que explicaría (en parte) el alza en las cifras tensionales promedio que se han descrito en años recientes, así como una mayor incidencia de la DMT2;¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ eventos éstos que se trasladarán a incidencias aumentadas de las distintas formas de la GCA (entre otras entidades).¹⁴⁸

Las asociaciones entre el peso al nacer y el peso alcanzado en la adultez no se explicarían completamente ni por la constitución genética del recién nacido, ni por los cambios epigenéticos introducidos en el genoma fetal en respuesta a la privación nutricional *intra útero*.⁵⁶ Una vez que nace un niño desnutrido, se implementa un esquema de repleción nutricional a fin de “forzarlo” a que obedezca las tasas poblacionales de crecimiento y desarrollo, de acreción tisular y orgánica, y de ganancia de peso y en tamaño lineal.¹⁴⁹⁻¹⁵⁰ Sin embargo,

el estado de insulinoresistencia instalado *intra útero*, y perpetuado extrauterinamente, puede impedir la utilización correcta de la energía y las proteínas nutrimentales administradas.⁵⁶ El exceso de energía metabólica se depositará preferencialmente en el espesor de los órganos macizos (como el hígado) y el músculo esquelético, y la circunferencia abdominal; manteniendo (y agravando a la vez) la resistencia periférica a la insulina. En virtud de estos presupuestos, muchos investigadores conceden una mayor importancia pronóstica al rápido aumento del peso en el niño que nace con bajo peso, antes que al peso (absoluto) registrado en ese momento.¹⁵¹⁻¹⁵³

Se puede tener una mejor visión de la influencia del BPN en la aparición y progresión de las enfermedades crónicas no transmisibles de la adultez si el peso del adulto es sustituido por la presencia del Síndrome metabólico (SM). El SM suele afectar a la tercera parte de los adultos con obesidad abdominal.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ El SM es un constructo clínico-metabólico que trata de explicar la repercusión de la insulinoresistencia sobre el endotelio vascular, la funcionalidad renal, la inflamación, y el metabolismo lipídico.¹⁵⁶ Si el BPN puede trasladarse hasta estados de insulinoresistencia, daño endotelial, pancreático y renal, y adiposidad hepática y abdominal, entonces es solo natural que el BPN se asocie con un riesgo aumentado de ocurrencia del SM.

Varios estudios han sugerido que el BPN determina una mayor incidencia del SM en la adultez. Ramadhani *et al.* (2006)¹⁵⁷ enrolaron 744 adultos holandeses con edades entre 26 – 31 años en el estudio ARYA (del inglés *Atherosclerosis Risk in Young Adults*) para examinar el efecto del BPN en determinantes selectos del estado cardiovascular y cardiometabólico. El peso al nacer se asoció negativamente con la TAD, la glicemia en ayunas, y el colesterol total y la fracción LDL del mismo.¹⁵⁷ Asimismo, el

BPN se asoció con una frecuencia incrementada de hipertrigliceridemia y TAS elevada dentro de los determinantes del SM.¹⁵⁷

Jornayvaz *et al.* (2010)¹⁵⁸ condujeron el estudio CoLaus con los supraobjetivos de determinar la prevalencia de la enfermedad aterosclerótica en la ciudad suiza de Lausana, por un lado; y descifrar los determinantes moleculares de los factores de riesgo cardiovascular que se revelaran durante el mismo. Para ello, reunieron a 2,546 adultos de uno u otro sexo con edades entre 35 – 75 años de los que se obtuvieron el peso al nacer, y las cifras corrientes de leptina y adiponectina: dos reconocidas adipocitoquinas.¹⁵⁸ Los adultos nacidos con BPN mostraron una mayor frecuencia de obesidad y DMT2.¹⁵⁸ Los adultos nacidos con BPN también mostraron valores absolutos elevados de leptina: la adipocitina relacionada con el tamaño del tejido adiposo abdominal y la resistencia a la insulina.¹⁵⁸ Los valores de leptina también permanecieron elevados cuando se corrigieron según el tamaño de la grasa corporal del sujeto.¹⁵⁸

Xiao *et al.* (2010)¹⁵⁹ reunieron 2,019 adultos chinos nacidos entre 1921 – 1954 para examinar las asociaciones entre el BPN y el SM. La frecuencia del SM en la serie de estudio fue del 26.7%.¹⁵⁹ La mitad más uno de los adultos encuestados tenía al menos 2 componentes del SM.¹⁵⁹ Los adultos con SM fueron los que mostraron un menor peso al nacer.¹⁵⁹ Coincidentemente, estos adultos fueron aquellos con edades más avanzadas.¹⁵⁹ El riesgo de un mayor número de componentes del SM fue un 66.0% mayor (95% IC: 1.18 – 2.34; $p < 0.05$) entre los adultos con un peso al nacer $< 2,500$ g.¹⁵⁹ Este riesgo fue del 33.0% entre los adultos nacidos con 2,500 – 3,000 g.¹⁵⁹

Por último, Freitas da Silveira y Lessa Horta (2008)¹⁶⁰ condujeron un meta-análisis con 11 estudios y 5,867 sujetos cuya edad promedio fue de 50.7 años. Los autores

demonstraron que los niños nacidos con un bajo peso tuvieron un riesgo 2.5 veces (OR = 2.53; IC 95% = 1.57 – 4.08; $p < 0.05$) de presentar SM en la adultez.¹⁶⁰

CONCLUSIONES

La deprivación nutrimental *intra útero* desencadena un estado de resistencia a la acción de la insulina como mecanismo adaptativo a la vez que protector del neurodesarrollo. Puede que la insulinoresistencia le permita al feto sobrevivir al adverso medio intrauterino, pero también resulta en daños orgánicos que pueden volverse permanentes, y que significan un riesgo aumentado de enfermedades crónicas como la cardiopatía isquémica y la enfermedad coronaria. La deprivación nutrimental *intra útero* también trae consigo la modificación epigenética del genoma fetal, y con ello, la posibilidad cierta de que tales modificaciones puedan transmitirse a las generaciones venideras, y con ellas, y mediante ellas, el riesgo de la ocurrencia de las enfermedades crónicas no transmisibles de la adultez. Por todas estas razones (y otras que la investigación biomédica develará en próximos empeños), el BPN debe reconocerse como una señal temprana de la aterosclerosis.

EPÍLOGO

Hoy se reconoce que la deprivación nutrimental *intra útero* impacta no solo sobre el estado de salud y la supervivencia *post partum* del recién nacido, sino también sobre la evolución extrauterina del mismo a mediano y largo plazo. Luego, el tiempo que media entre el momento de la concepción y los primeros dos años de vida extrauterina se revela como una ventana única de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica a fin de asegurar un producto saludable de la concepción, la realización del potencial genético de crecimiento y

desarrollo del niño, y lo que se destacó como el supraobjetivo de todas las acciones que se conduzcan durante estos “primeros 1,000 días” en la vida del ser humano: la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles que permanecen actualmente en el mundo (y en Cuba) como las primeras causas de morbimortalidad.

Futuras extensiones

Se ha acumulado un caudal suficiente de evidencias que sostienen el impacto negativo del BPN sobre la integridad endotelial y la utilización periférica de la glucosa como parte de los cambios que la desnutrición *intra útero* trae consigo para el feto. Es más que plausible afirmar que los niños nacidos con bajo peso sean distinguidos tempranamente y sujetos a intervenciones personalizadas para aminorar el riesgo del exceso de peso, la acumulación excesiva de grasa corporal, y la resistencia a la insulina. No obstante, las asociaciones entre el BPN y la aterosclerosis pueden estar “coloreadas” por otros factores extrauterinos como la ganancia rápida de peso durante los primeros meses de vida extrauterina, el sedentarismo, los malos hábitos dietético-alimentarios, e incluso la urbanización acelerada de las poblaciones humanas.¹⁶¹⁻¹⁶² Futuras investigaciones deben entonces examinar el efecto de tales covariables en las asociaciones descritas.

Otros autores plantean que el BPN no puede ser tenido como un problema de salud en las sociedades industrializadas, y por lo tanto, cualquier discusión sobre la influencia de este predictor sobre el estado de salud de sujetos y poblaciones debe ser superada por la búsqueda de otros predictores.¹⁶³ No obstante, se llama (nuevamente) la atención sobre la pervivencia de los factores de riesgo para el BPN, entre ellos, la edad materna, el estado nutricional de la madre en el momento de la concepción, la presencia de anemia (una asignatura pendiente todavía), la prevalencia

de hábitos tóxicos maternos como el tabaquismo, el alcoholismo y la drogadicción; e incluso el entorno socio-económico y cultural dentro del cual se desenvuelve la unidad madre-niño. Luego, los equipos de salud deben ser educados en la prevención del BPN, y la promoción de hábitos de vida y alimentación saludables en las mujeres, las madres, las familias, y las sociedades.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Director-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la preparación de este ensayo.

SUMMARY

Low weight at birth (LWB) constitutes a global health problem presenting usually among 10 – 15% of live births, and affecting in particular those countries with low and middle incomes. LWB might affect the child's survival and his/her subsequent growth and development, neurodevelopment specially. LWB is also seen as early signal of atherosclerosis in the face of an increasing number of reports stating that children with LWB might exhibit higher rates of the different manifestations of the Major Atherosclerotic Crisis (MAC) in adulthood, coronariosclerosis and cerebrovascular disease among them. In addition, LWB children might have a higher risk of excessive global body and abdominal weight at later ages. Likewise, children born with low weight might show a higher prevalence of blood hypertension (BHT) and type 2 Diabetes (T2DM): events worsening the evolution of atherosclerosis. Long-term follow-up of LWB children might imply the timely and early identification of biochemical alterations anticipating the Metabolic Syndrome (MS) such as altered states of the peripheral use of carbohydrates, dyslipidemias and hyperuricemia. Long term follow-up of these children might also imply detection of azotemia and albuminuria as markers of kidney damage. Recognition of LWB as an early signal of

atherosclerosis would make possible adequate pharmacological and dietetic interventions, and hence, reduction of risk of acute athero-occlusive events in adulthood, all of these leading to a prolonged life expectancy and a higher quality of life. Fundora Álvarez V, Zayas Somoza EM. Low weight at birth as an early atherosclerotic lesion. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2019;29(2):426-449. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Low weight at birth / Atherosclerosis / Cardiovascular diseases.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fonarow GC. The global burden of atherosclerotic vascular disease. *Nature Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:530-1.
2. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res* 2016;118:535-46.
3. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res* 2015;46:328-38.
4. Reddy KS. Cardiovascular diseases in the developing countries: Dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action. *Public Health Nutr* 2002;5:231-7.
5. Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: Prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1207-16.
6. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation* 2005; 112:3547-53.
7. Lindholm LH, Mendis S. Prevention of cardiovascular disease in developing countries. *The Lancet* 2007;370(9589): 720-2.
8. Stone NJ. The clinical and economic significance of atherosclerosis. *Am J Med* 1996;101(4 Suppl):S6-S9.
9. Moore S, Hall JN, Harper S, Lynch JW. Global and national socioeconomic disparities in obesity, overweight, and underweight status. *J Obes* 2010;2010: 514674. Disponible en: <http://doi:10.1155/2010/514674>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2018.
10. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C. Cardiovascular diseases in mega-countries: The challenges of the nutrition, physical activity and epidemiologic transitions, and the double burden of disease. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(4): 329-44. Disponible en: <http://doi:10.1097/MOL.0000000000000320>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2018.
11. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: Pathogenesis and pathology. *Diag Histopathol* 2012;18:461-7.
12. Gonzalez ER, Kannewurf BS. Atherosclerosis: A unifying disorder with diverse manifestations. *Am J Health System Pharm* 1998;55(Suppl 1):S4-S7.
13. Roth GA, Nguyen G, Forouzanfar MH, Mokdad AH, Naghavi M, Murray CJ. Global burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2015;132:1270-82.
14. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A; *et al.* The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: The Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:1493-501.

15. Moran AE, Tzong KY, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M; *et al.* Variations in ischemic heart disease burden by age, country, and income: The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Global Heart* 2014;9:91-9.
16. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011;76(6 Suppl):S85-S90.
17. Grysiewicz RA, Thomas K, Pandey DK. Epidemiology of ischemic and hemorrhagic stroke: Incidence, prevalence, mortality, and risk factors. *Neurol Clin* 2008;26:871-95.
18. Criqui MH. Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vascular Med* 2001;6(1 Suppl):S3-S7.
19. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 1996;25:282-90.
20. Vega Abascal J, Guimarães Mosqueda MR, Garces Hernández Y, Vega Abascal LA, Rivas Estevez M. Predicción de riesgo coronario y cardiovascular global en la atención primaria de salud. *Correo Científico Médico* 2015;19(2):202-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1560-43812015000200003&script=sci_arttext&tlng=pt. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2018.
21. Seuc AH, Domínguez Alonso E, Torres Vidal RM, Varona Pérez P. Algunas precisiones acerca de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Cuba. *Rev Cubana Salud Púb* 2011;37:19-33.
22. Singhal A. The early origins of atherosclerosis. En: *Early nutrition programming and health outcomes in later life*. Springer. Dordrecht: 2009. pp. 51-58.
23. McMahan CA, Gidding SS, McGill Jr HC. Coronary heart disease risk factors and atherosclerosis in young people. *J Clin Lipidol* 2008;2:118-26.
24. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010;40:1-9.
25. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
26. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
27. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012;55:2085-8.
28. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-6.
29. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation* 1979;59: 8-13.
30. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child* 2004;89:217-21.
31. Almond D, Chay KY, Lee DS. The costs of low birth weight. *Quarter J Econ* 2005;120:1031-83.
32. UNICEF. *A World Fit to the Children: Millennium development goals, special session on children documents and the convention on the rights of the children*. New York: 2008.
33. Sutan R, Mohtar M, Mahat AN, Tamil AM. Determinant of low birth weight infants: A matched case control study. *Open J Prev Med* 2014;2014. Disponible en: https://www.scirp.org/html/1-1340268_43684.htm. Fecha de última visita: 16 de Marzo del 2018.

34. Mahumud RA, Sarker AR, Sultana M, Islam MN, Hossain MR, Hossain MG. Prevalence and associated determinants of low birth weight in developing countries: A multi-country analysis from nationwide population-based survey. En: Issues on health and healthcare in India. Springer. Singapore: 2018. pp. 21-40.
35. Pérez ZF, Fernández LL, Baños LL. Caracterización clínico epidemiológica del bajo peso al nacer. Rev Cubana Med Gen Int 2015;31:27-34.
36. Hughes MM, Black RE, Katz J. 2500-g low birth weight cutoff: History and implications for future research and policy. Mater Child Health J 2017;21: 283-9.
37. Ballantyne JW. The problem of the premature infant. Brit Med J 1902;1(2159):1196-200.
38. Ylppo A. Pathologisch-anatomische studien bei frühgeborenen makroskopische und mikroskopische untersuchungen mit hinweisen auf die klinik und mit besonderer berücksichtigung der hämorrhagien. Eur J Pediatr 1919;20:212-431.
39. Steiner M, Pomerance W. Studies on prematurity. II. Influence of fetal maturity on fatality rate 1950;6(6):872-7. Disponible en: <http://doi:10.1542/peds.2012-1058>. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2018.
40. Expert Group on Prematurity. Document number 27. Sixth edition. World Health Organization. Geneva: 1950.
41. Sternby NH, Fernandez-Britto JE, Nordet P. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-96. Bull World Health Org 1999; 77:250-7.
42. Strong JP; for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Natural history and risk factors for early human atherogenesis. Clin Chem 1995;41:134-8.
43. de Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, Domínguez Rojas V. Risk factors for low birth weight: A review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;116:3-15.
44. López JI, Lugones Botell M, Mantecón Echevarría SM, González Pérez C, Pérez Valdés-Dapena D. Algunos factores de riesgo relacionados con el bajo peso al nacer. Rev Cubana Obstet Ginecol 2012; 38:45-55.
45. Prendes Labrada MDLC, Jiménez Alemán GM, González Pérez R, Guibert Reyes W. Estado nutricional materno y peso al nacer. Rev Cubana Med Gen Int 2001;17:35-42.
46. Leal Soliguera MC. Bajo peso al nacer: Una mirada desde la influencia de factores sociales. Rev Cubana Salud Púb 2008;34(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000100016. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2018.
47. Álvarez-Ponce V, Alonso R, Ballesté I, Muñiz M. El bajo peso al nacer y su relación con la hipertensión arterial en el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol 2011;37:23-31.
48. Prieto-Herrera M, García C, Rubio E, Serrano J, Rodríguez N. Relación del bajo peso al nacer con la sepsis vaginal. Rev Cubana Obstet Ginecol 2011;37:162-71.
49. Colectivo de autores. Parto pretérmino. En: Consenso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2010. Pp. 463-474.
50. Colectivo de autores. Restricción del crecimiento intrauterino. En: Consenso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia y Perinatología. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2010. pp 217-223.

51. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. Programa para la reducción del bajo peso al nacer. La Habana: 1998.
52. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Brit Med J* 2001; 322(7292):949-53.
53. Walter EC, Ehlenbach WJ, Hotchkiss DL, Chien JW, Koepsell TD. Low birth weight and respiratory disease in adulthood: A population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:176-80.
54. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T; *et al.* Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009;54:248-61.
55. Barker DJP. The Wellcome Foundation Lecture, 1994. The fetal origins of adult disease. *Proc Royal Soc London. Series B: Biological Sciences* 1995;262(1363): 37-43.
56. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011;41(6):158-76. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.cppeds.2011.01.001>. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2018.
57. Godfrey KM. The role of the placenta in fetal programming- A review. *Placenta* 2002;23(Suppl):S20-S27.
58. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci* 2007; 113:1-13.
59. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: Trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health* 2006;27:465-90.
60. Deng AY. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human Mol Genet* 2007; 16(R2):R195-R202.
61. Beilin LJ. Lifestyle and hypertension- An overview. *Clin Exp Hypertens* 1999;21: 749-62.
62. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275(20):1571-6.
63. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: Epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol* 2010;25: 1219-24.
64. Gillum RF, Elmer PJ, Prineas RJ. Changing sodium intake in children. The Minnesota Children's Blood Pressure Study. *Hypertension* 1981;3:698-703.
65. Loggie JMH. Hypertension in children and adolescents. *Hosp Pract* 1975;10:81.
66. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007;150:640-4.
67. Jackson LV, Thalange NK, Cole TJ. Blood pressure percentiles for Great Britain. *Arch Dis Child* 2007;92:298-303. Disponible en: <http://doi:10.1136/adc.2005.081216>. Fecha de última visita: 21 de Marzo del 2018.
68. Musil V, Majer M, Jureša V. Elevated blood pressure in school children and adolescents- Prevalence and associated risk factors. *Coll Antropol* 2012;36: 147-55.
69. Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, Vigorita F, Arcovio C, Cavuto S, Stella A. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: Role of overweight. *J Hypertens* 2005;23:493-7.
70. Sánchez Bayle M, Más A, French E. Incidencias de las variables antropométricas y del nivel socioeconómico en la tensión arterial en la infancia. *An Esp Pediatr* 1985;23: 163-9.

71. Gabriel R, Martell N, Martínez M, Sacristán A, Fernández C, Mansilla PP, Fernández-Cruz A y Luque M. La presión arterial en la infancia. Estudio de Torrejón de Ardoz (Madrid). *Rev Clin Esp* 1987;181:123-30.
72. Soler MB, Gil A, Rey J. Estudio epidemiológico de la presión arterial en una población escolar. *Atención Primaria* 1992;9:212-4.
73. Elcarte López R, Villa I, Sada J, Gasco M, Oyarzabal M, Sola A; *et al.* Estudio de Navarra (PECNA). Prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad en la población infanto-juvenil de Navarra. Asociación de estos factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 1993;38:428-36.
74. Liang YJ, Xi B, Hu YH, Wang C, Liu JT, Yan YK; *et al.* Trends in blood pressure and hypertension among Chinese children and adolescents: China Health and Nutrition Surveys 1991-2004. *Blood Pressure* 2011;20:45-53.
75. Anand NK, Tandon L. Prevalence of hypertension in school going children. *Indian Pediatr* 1996;33:377-81.
76. Dei-Cas SA, Dei-Cas II, Dei-Cas PG, Szyrma ME, Ciencia L, Comas JP, Gomez ML, Gonzales MG, Pereira ML, Umansky AA. Estudio de la presión arterial en adolescentes de 15 años. Su relación con características antropométricas y factores de riesgo de hipertensión arterial. *Arch Argent Pediatr* 2000;98:161-70. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/archivos/2000/arch00_3/00_161_170.pdf. Fecha de última visita: 21 de Marzo del 2018.
77. Oliveira RG, Lamounier JA, Oliveira AD, Castro MD, Oliveira JS. Pressão arterial em escolares e adolescentes: O estudo de Belo Horizonte. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75:256-66.
78. Yamamoto-Kimura L, Gutierrez AF, Méndez-Vargas R, Chávez-Mejía MT, Alba-Leonel A, Güemez-Sandoval JC. Prevalencia de tensión arterial elevada y factores de riesgo en adolescentes en el Distrito Federal. *Bol Médico Hosp Inf México* 1992;49:342-50.
79. Cervantes J, Acoltzin C, Aguayo A. Diagnóstico y prevalencia de hipertensión arterial en menores de 19 años en la ciudad de Colima. *Salud Pública Mex* 2000;42:529-32.
80. Cruz Ángeles LI, Ortiz-Hernández L. En escolares de México la presión arterial se relacionó con la masa corporal, pero no con el crecimiento pre- y post-natal. *Arch Cardiol Méx* 2006;76:185-96.
81. Suárez Rivera JJ, Álvarez González LM, Campillo Motilva R. Comportamiento de percentiles de tensión arterial asociados a factores de riesgo en escolares. *Rev Cubana Med Gen Int* 2004;20(2):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252004000200002&script=sci_arttext&tlng=en. Fecha de última visita: 21 de Marzo del 2018.
82. Cabal Giner MA, Herrera Gómez V, Díaz Ramírez N, González Gutiérrez J, Arias W. Sobre las asociaciones entre la obesidad y la hipertensión arterial en escolares cubanos. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2018;28:95-106.
83. Khang Y-H, Lynch JW. Exploring determinants of secular decreases in childhood blood pressure and hypertension. *Circulation* 2011;124:397-405.
84. Woynarowska B, Mukherjee D, Roche AF, Siervogel RM. Blood pressure changes during adolescence and subsequent adult blood pressure level. *Hypertension* 1985;7:695-701.

85. Álvarez BÁ, de Rivas Otero B, Claros NM, Otero ML. Hipertensión arterial en la infancia y adolescencia. Importancia, patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Hipertensión Riesgo Vascular* 2004;21:296-310.
86. Rico OC; para el Grupo PrevInfad/PAPPS Infancia y Adolescencia. Prevención de la hipertensión arterial en la infancia y la adolescencia. *Pediatría Atención Primaria* 2008;10:669-97.
87. McCarron P, Smith GD, Okasha M. Secular changes in blood pressure in childhood, adolescence and young adulthood: Systematic review of trends from 1948 to 1998. *J Human Hypertens* 2002;16:677-89.
88. Lurbe E, Torro I, Rodríguez C, Alvarez V, Redón J. Birth weight influences blood pressure values and variability in children and adolescents. *Hypertension* 2001; 38:389-93.
89. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:652-9.
90. Grisaru-Granovsky S, Halevy T, Eidelman A, Elstein D, Samueloff A. Hypertensive disorders of pregnancy and the small for gestational age neonate: Not a simple relationship. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):335-e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937806023210>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2018.
91. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Brit Med J* 1990;301(6746):259-62.
92. Thame M, Osmond C, Wilks RJ, Bennett FI, McFarlane-Anderson N, Forrester TE. Blood pressure is related to placental volume and birth weight. *Hypertension* 2000;35:662-7.
93. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, Dignat-George F, Simeoni U. Low birth weight infants and the development programming of hypertension: A focus on vascular factors. *Semin Perinatol* 2010; 34:188-92.
94. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(Suppl): S68-S77.
95. Woods LL, Ingelfinger JR, Nyengaard JR, Rasch R. Maternal protein restriction suppresses the newborn renin-angiotensin system and programs adult hypertension in rats. *Pediatr Res* 2001;49:460-7.
96. Ward AM, Syddall HE, Wood PJ, Chrousos GP, Phillips DI. Fetal programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: Low birth weight and central HPA regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1227-33.
97. Clark PM. Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *Eur J Pediatr* 1998;157(1 Suppl):S7-S10.
98. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C; *et al.* Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000; 35:1301-6.
99. Norman M. Low birth weight and the developing vascular tree: A systematic review. *Acta Paediatr* 2008; 97:1165-72.
100. Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: Low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis* 2014;237:391-9.

101. Schubert U, Müller M, Bonamy AKE, Abdul-Khaliq H, Norman M. Aortic growth arrest after preterm birth: A lasting structural change of the vascular tree. *J Dev Origin Health Dis* 2011;2: 218-25.
102. Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:264-73.
103. Ligi I, Simoncini S, Tellier E, Grandvuillemin I, Marcelli M, Bikfalvi A; *et al.* Altered angiogenesis in low birth weight individuals: A role for anti-angiogenic circulating factors. *J Mater Fetal Neonat Med* 2014;27:233-8.
104. 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;165:849-857. Disponible en: <http://doi:10.1093/aje/kwk071>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2018.
105. Knop MR, Geng T-T, Gorny AW, Ding R, Li C, Ley SH, Huang T. Birth weight and risk of type 2 Diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008870-e008870. Disponible en: <http://doi:10.1161/JAHA.118.008870>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2018.
106. Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, Scott RA, Deloukas P, Forouhi NG; *et al.* Gene-lifestyle interaction and type 2 Diabetes: The EPIC interact case-cohort study. *PLoS Med* 2014;11(5):e1001647-e1001647. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001647>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2018.
107. Cho N, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract* 2018;138:271-81.
108. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A; for the CARMELA Study Investigators. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: The CARMELA Study. *Diabet Med* 2009;26:864-71.
109. Ma RC. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia* 2018;61:1249-60.
110. Hills AP, Arena R, Khunti K, Yajnik CS, Jayawardena R, Henry CJ; *et al.* Epidemiology and determinants of type 2 diabetes in south Asia. *The Lancet Diab Endocrinol* 2018;6:966-78.
111. Farsani SF, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, Knibbe CAJ, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 Diabetes in children and adolescents: A systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia* 2013;56:1471-88.
112. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. Ministerio de Salud Pública. República de Cuba. La Habana: 2018. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2018.
113. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004;151(3 Suppl): U131-U139.

114. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *New Engl J Med* 2004;351(21):2179-86.
115. Vuguin P, Raab E, Liu B, Barzilai N, Simmons R. Hepatic insulin resistance precedes the development of diabetes in a model of intrauterine growth retardation. *Diabetes* 2004;53:2617-22.
116. Liu XM, Kong J, Song WW, Lu Y. Glucose metabolic and gluconeogenic pathways disturbance in the intrauterine growth restricted adult male rats. *Chinese Med Sci J* 2009;24:208-12.
117. Maiorana A, del Bianco C, Cianfarani S. Adipose tissue: a metabolic regulator. Potential implications for the metabolic outcome of subjects born small for gestational age (SGA). *Rev Diabet Stud* 2007;4(3):134-46. Disponible en: <http://doi:10.1900/RDS.2007.4.134>. Fecha de última visita: 23 de Marzo del 2018.
118. Block T, El-Osta A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease. *Atherosclerosis* 2017;266:31-40.
119. Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y. Epigenetic regulation and fetal programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1-16.
120. Sinclair KD, Lea RG, Rees WD, Young LE. The developmental origins of health and disease: Current theories and epigenetic mechanisms. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007;64:425-43.
121. Inoue T, Kido Y, Asahara SI, Matsuda T, Shibutani Y, Koyanagi M, Kasuga M. Effect of intrauterine undernutrition during late gestation on pancreatic β cell mass. *Biomed Res* 2009;30:325-30.
122. Jimenez-Chillaron JC, Hernandez-Valencia M, Reamer C, Fisher S, Joszi A, Hirshman M; *et al.* β -cell secretory dysfunction in the pathogenesis of low birth weight-associated Diabetes: A murine model. *Diabetes* 2005;54:702-11.
123. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in Diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
124. Pfab T, Slowinski T, Godes M, Halle H, Priem F, Hocher B. Low birth weight, a risk factor for cardiovascular diseases in later life, is already associated with elevated fetal glycosylated hemoglobin at birth. *Circulation* 2006;114:1687-92.
125. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *Brit Med J* 1993;307(6918):1524-7.
126. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: Exploration of the “fetal origins” hypothesis. *JAMA* 2004;292:2755-64.
127. Laurén L, Järvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M; *et al.* Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: Evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol* 2003;32:862-76.
128. Gustafsson PE, Janlert U, Theorell T, Westerlund H, Hammarström A. Fetal and life course origins of serum lipids in mid-adulthood: Results from a prospective cohort study. *BMC Public Health* 2010;10(1):484-484. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/1471-2458-10-484>. Fecha de última visita: 23 de Marzo del 2018.

129. Valente MH, Gomes FMDS, Benseñor IJM, Brentani AVM, Escobar AMDU, Grisi SJ. Relation between birth weight, growth, and subclinical atherosclerosis in adulthood. *BioMed Res Intern* 2015;2015:926912-926912. Disponible en: <http://doi:10.1155/2015/926912>. Fecha de última visita: 23 de Marzo del 2018.
130. Skilton MD. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics* 2008;121:570-4.
131. Barker DJP- Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995;311:171-4.
132. Barker DJP. Growth in utero and coronary heart disease. *Nutr Rev* 1996; 54(Suppl):S1-S7.
133. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* 2016; 387:1377-96.
134. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C; *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* 2017;390(10113): 2627-42.
135. Acosta-Hernández ME, Gasca-Pérez E, Ramos-Morales FR, Solís-Páez F, Evaristo-Portilla G, Soto-Cid AH. Factores, causas y perspectivas de la obesidad infantil en México. *Rev Méd UIS* 2013;26(1):0-0. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/3592>. Fecha de última visita: 23 de Marzo del 2018.
136. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993;22:167-77.
137. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: A systematic review. *Int J Obes* 1999;23(8 Suppl):S1-S107.
138. Acosta Jiménez SM, Rodríguez Suárez A, Díaz Sánchez ME. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23: 297-308.
139. Casey PH, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Gossett JM, Simpson PM. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol* 2012; 32:91-6.
140. Zarrati M, Shidfar F, Razmpoosh E, Nezhad FN, Keivani H, Hemami MR, Asemi Z. Does low birth weight predict hypertension and obesity in schoolchildren? *Ann Nutr Metab* 2013; 63:69-76.
141. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-76.
142. Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Sem Perinatol* 2008;32:371-4.
143. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life growth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort: Longitudinal study. *Brit Med J* 2001;323:1331-5.
144. Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, Wadsworth ME. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:40-7.
145. Strufaldi MW, Silva EM, Franco MC, Puccini RF. Blood pressure levels in childhood: Probing the relative importance of birth weight and current size. *Eur J Pediatr* 2009;168:619-24.

146. Lurbe E, Carvajal E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Redon J. Influence of concurrent obesity and low birth weight on blood pressure phenotype in youth. *Hypertension* 2009;53:912-7.
147. Brufani C, Grossi A, Fintini D, Tozzi A, Nocerino V, Patera PI; *et al.* Obese children with low birth weight demonstrate impaired β -cell function during oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4448-52.
148. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: New perspectives from the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol* 2004;14:8-16.
149. Jain V, Singhal A. Catch up growth in low birth weight infants: Striking a healthy balance. *Rev Endoc Metab Dis* 2012;13:141-7.
150. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *J Intern Med.* 2004;256(3):254-9.
151. Roulet C, Bovet P, Brauchli T, Simeoni U, Xi B, Santschi V; *et al.* Secular trends in blood pressure in children: A systematic review. *J Clin Hypertens* 2017;19:488-97.
152. Hirschler V, Bugna J, Roque M, Gilligan T, Gonzalez C. Does low birth weight predict obesity/overweight and metabolic syndrome in elementary school children? *Arch Med Res* 2008;39:796-802.
153. Zhao Y, Wang SF, Mu M, Sheng J. Birth weight and overweight/obesity in adults: A meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2012;171:1737-46.
154. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin* 2004;33:351-75.
155. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(Suppl):S9-S30. Disponible en: <http://doi:10.1210/jc.2008-1595>. Fecha de última visita: 24 de Marzo del 2018.
156. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome- A new worldwide definition. *The Lancet* 2005;366:1059-62. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](http://doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8). Fecha de última visita: 24 de Marzo del 2018.
157. Ramadhani MKG, Grobbee DE, Bots ML, Cabezas MC, Vos LE, Oren A; *et al.* Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis* 2006;184:21-7.
158. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, Diabetes and increased leptin levels in adults: The CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):73-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0389-2>. Fecha de última visita: 24 de Marzo del 2018.
159. Xiao X, Zhang ZX, Li WH, Feng K, Sun Q, Cohen HJ; *et al.* Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome. *Metabolism* 2010;59:1282-6.
160. Vera Maria Freitas da Silveira, Bernardo Lessa Horta. Birth weight and metabolic syndrome in adults: Metaanalysis. *Rev Saúde Pública* 2008;42:1-8. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rsp/2008.v42n1/10-18/en/>. Fecha de última visita: 24 de Marzo del 2018.

161. Yoneda M, Ohuo H, Oki K. Westernization of lifestyle causes obesity-associated metabolic disorders in the Japanese population. *J Obes Eat Disord* 2016;2:24-24. Disponible en: <http://doi:10.21767/2471-8203.100024>. Fecha de última visita: 25 de Marzo del 2018.
162. Rozowski J, Castillo O, Moreno M. Effect of westernization of nutritional habits on obesity prevalence in Latin America. En: *Preventive Nutrition. Nutrition and Health* [Editores: Bendich A, Deckelbaum RJ]. Humana Press. New York: 2005. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-880-9_31. Fecha de última visita: 25 de Marzo del 2018.
163. Vanhala M. Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Ann Med* 1999;31:236-9.