

RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO: Factor de riesgo para enfermedad cardiovascular en la adultez

Dr. Gabriela Krochik, Carmen Mazza

INTRODUCCION

En los últimos años, ha emergido uno de los tópicos más novedosos para la prevención de las enfermedades crónicas de la adultez, alrededor del concepto de que factores en la infancia temprana y en el útero pueden tener profundas influencias en la salud a lo largo de la vida.

La inesperada relación descrita por David Barker en 1989 entre el bajo peso de nacimiento y las alteraciones metabólicas asociadas al riesgo cardiovascular en la edad adulta, han generado un especial interés en la vida prenatal como período crítico para el desarrollo de las enfermedades crónicas de la adultez, demostrando una apreciable correlación entre el bajo peso de nacimiento y un incremento en el riesgo para diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas, hipertensión arterial, obesidad y cáncer.

Esta hipótesis surge relacionada al concepto de períodos críticos: el proceso de crecimiento y desarrollo humano es caracterizado por dramáticos cambios en el tamaño físico y la maduración, existiendo períodos críticos definidos como estados del desarrollo en los cuales alteraciones fisiológicas incrementan el riesgo para condiciones adversas para la salud futura.

La hipótesis del origen fetal de las enfermedades crónicas propone que alteraciones en el

estado nutricional y hormonal fetal resultan en adaptaciones del desarrollo que cambian en forma permanente la estructura fisiológica y el metabolismo, predisponiendo a los individuos a las enfermedades crónicas de la adultez. El proceso que estimula o ejerce un insulto en un período crítico o sensitivo del desarrollo con efectos a largo plazo, ha sido denominado universalmente con el término inglés programming.

A pesar de que no hay todavía evidencias firmes acerca del mecanismo etiopatogénico y de la importancia causal de estas asociaciones, la interpretación que se ha dado es que los niños con bajo peso para edad gestacional han sufrido retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), el cual, además de afectar el tamaño total y la composición corporal, afecta selectivamente el tamaño y función de varios órganos y tejidos para proteger el crecimiento y la sobrevivencia de otros. Los individuos con RCIU, entonces, se adaptan o son programados al ambiente intrauterino adverso o empobrecido. De acuerdo con Barker, en términos de la evolución, es posible que el proceso refleje el beneficio de la plasticidad durante el desarrollo inicial. Consistente con esto, la hipótesis postula que las enfermedades cardiovasculares pueden ser una consecuencia de adaptaciones a condiciones de deficiencias nutricionales fetales que son beneficiosas en el corto plazo para la sobrevivencia, aunque tengan efectos adversos para la salud en la vida adulta.

Servicio de Nutrición.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Bajo peso de nacimiento

El bajo peso de nacimiento (BPN) se define como el peso al nacer igual o menor a 2500 g, independientemente de la edad gestacional¹. Dado que el peso al nacer es un dato que habitualmente se recolecta en las instituciones, este indicador es utilizado ampliamente tanto en estudios epidemiológicos como con criterios sanitarios, ya que los niños que integran esta categoría tienen serias consecuencias en lo referente a su supervivencia y calidad de vida².

Estos niños deben diferenciarse entre los que nacen antes del término de su gestación, con peso adecuado a su edad gestacional, constituyendo el subgrupo de los "niños pretérmino" (RNPT) y los nacidos a término, con peso igual o inferior a 2500g, menor al que correspondería para su edad gestacional, que constituyen el subgrupo de los niños de "bajo peso para edad gestacional" (BPEG) en este último subgrupo podrían incluirse los niños que siendo pretérmino, no poseen un peso adecuado para su edad gestacional real.

Los casos con peso menor al percentilo 10 para edad gestacional se consideran "pequeños para edad gestacional" (PEG), la utilización de este percentilo como punto de corte, permite identificar neonatos de riesgo de morbilidad a corto plazo y establecer conductas terapéuticas adecuadas. Aquellos cuyo déficit ponderal se ubica por debajo del percentilo 3 son los que se denominan "retardo de crecimiento intrauterino" (RCIU)³, estos niños presentan además del riesgo inmediato de morbilidad, consecuencias a largo plazo, por lo que merecen un seguimiento prolongado.

Los niños con RCIU pueden clasificarse, de acuerdo con aspectos clínicos y bioquímicos en⁴:

Tipo I, caracterizado por un retraso del crecimiento proporcionado o simétrico, que afecta a los tejidos blandos y esqueléticos, incluido el cráneo. Tiene un comienzo precoz, antes de la semana 30 de embarazo, lo que supone un largo período de privación nutricional fetal.

Dentro de este grupo se incluyen los niños con patología subyacente importante, como aquellos con alteraciones cromosómicas o las infecciones TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpesvirus) y en todos los casos se trata de niños con retraso simétrico del crecimiento normales pero genéticamente pequeños.

Tipo II, con un retraso de crecimiento asimétrico o desproporcionado. El crecimiento esquelético está comprometido en forma moderada, por lo que el tamaño del perímetro cefálico está conservado, afectándose sobre todo el tejido subcutáneo y muscular.

Este retraso de crecimiento se inicia después de la semana 30 de gestación y es de tipo subagudo. Estos casos pueden tener mayor sintoma-

tología aguda al nacimiento que los tipo I, presentando hipoglucemias, policitemia, hiperviscosidad sanguínea, etc. En su etiología son frecuentes la pre-eclampsia y la eclampsia, con insuficiencia útero-placentaria y disminución del volumen sanguíneo.

Se describe también un tipo mixto, que combina ambos grupos mencionados y un tipo III, de comienzo en las últimas 2 a 3 semanas del embarazo, sin ninguna afectación de talla ni perímetro cefálico.

Etiología del RCIU

El RCIU constituye un grupo heterogéneo, con múltiples etiologías superpuestas entre sí. Las diferentes causas pueden ser agrupadas en aquellas que originan un potencial genético de crecimiento fetal limitado y las que producen una disminución del aporte de nutrientes a través de una alteración placentaria o enfermedad materna.

Entre los factores maternos relacionados con el origen del RCIU se destacan los procesos cardiovasculares, la hipertensión arterial, la diabetes, la pre-eclampsia y eclampsia, la malnutrición, la drogadicción y el tabaquismo^{5,6}.

Dentro de los factores placentarios, las anomalías vasculares, la placenta pequeña, las anomalías de la implantación y las hemorragias se constituyen en las patologías más frecuentes.

Los factores fetales que pueden originar el RCIU son un potencial genético bajo de crecimiento fetal, malformaciones como cardiopatías y otras dismorfias, alteraciones cromosómicas y las infecciones intrauterinas del grupo TORCH.

Por último, en interacción con todos los anteriores, los factores sociales ejercen su acción a largo plazo. Las bajas condiciones socioeconómicas y la falla en la prevención del embarazo adolescente, limitan el peso y la talla materna afectando de ese modo el tamaño de la generación siguiente, el trabajo pesado y la nutrición inadecuada de la mujer embarazada condicionan un balance energético negativo, lo que produce alteraciones endocrinológicas permanentes en el feto por exposición a stress desde la gestación.

Epidemiología

En los países desarrollados, el 6.2% de los recién nacidos tiene bajo peso, de estos, el 68% son niños pretérmino y sólo un 32% son RCIU.

En los países en desarrollo, el 16.4% de los niños recién nacidos son bajo peso, el número de los nacidos pretérmino corresponde sólo a un 33% de estos niños por lo que la principal diferencia está dada por un 77% de niños de bajo peso y de término que han sufrido retardo de crecimiento intrauterino. Estos últimos, a diferencia de los niños con bajo peso de países desarrolla-

dos, son en su mayoría simétricos, con bajo peso pero también baja talla y menor circunferencia cefálica, lo que les ocasionará menor calidad de vida futura.

Según un informe del año 2000 de CLAP-OPS-OMS, "...los niños con RCIU tienen cinco veces más probabilidades de morir durante el período neonatal, cuatro veces más probabilidad durante el período post-neonatal y 4.7 veces más de morir durante el primer año de vida, cuando se los compara con los niños nacidos con peso adecuado".

Si los países de América Latina tuvieran las mismas condiciones que los países desarrollados y alcanzaran el 6.2% de bajo peso de estos, podrían evitarse más de 51000 muertes infantiles por año, 129000 hospitalizaciones por diarrea y otras tantas por neumonía⁷.

RCIU y morbimortalidad infantil

Se conoce ampliamente que el RCIU, además de su riesgo aumentado de mortalidad perinatal, se asocia con aumento al doble de morbilidad por diarrea y neumonía en los dos primeros años de vida, con 1.6 veces más probabilidad de tener un Coeficiente Intelectual bajo y con cinco veces más probabilidades de presentar baja talla en la vida adulta, lo que para las mujeres, significa 2.2 veces más probabilidad de gestar, a su vez, niños con RCIU, perpetuando a través de las condiciones biológicas y sociales asociadas el círculo vicioso del subdesarrollo, constituyéndose así en un significativo problema de Salud Pública⁸.

RCIU y salud futura: programming

Las consecuencias adversas del RCIU parecen prolongarse aún más en el largo plazo. En los últimos años se ha desarrollado un cuerpo de evidencias importante que sustenta la hipótesis de que condiciones nutricionales adversas durante la vida intrauterina se asocian con factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular en la vida adulta.

La coexistencia de obesidad visceral, resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipertensión arterial y dislipidemias constituye la constelación de factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, conocida con el nombre de síndrome X, síndrome de insulino-resistencia o síndrome metabólico^{9,10}. La incidencia del mismo está aumentando en niños y adolescentes, especialmente en países en desarrollo y en las minorías de los países desarrollados¹¹. Una posible explicación es la simultaneidad con el incremento de la prevalencia de obesidad, que está alcanzando proporciones de epidemia en el mundo¹². La consecuencia natural es la epidemia de complicaciones cardiovasculares cuya prevención debiera comenzar en la edad pediátrica. Nuestro grupo de trabajo, en un estudio en 182 niños

obesos, con edad media de 11 años, evaluó la presencia de resistencia insulínica en esta población, encontrando que el 65.3% de dicha población presentaba resistencia insulínica medida por HOMA y que la misma se hallaba asociada a dos o más variables de riesgo cardiovascular en el 46.1% de los niños, constituyéndose en Síndrome Metabólico. En este grupo, un 7% de los pacientes presentó Intolerancia a la Glucosa y un 1.6% de los mismos Diabetes tipo 2¹³.

La asociación entre bajo peso para edad gestacional y riesgo cardiovascular fue descrita por primera vez en un estudio de cohorte inglés en la década del 90. Desde entonces, numerosos trabajos confirmaron este hallazgo, investigando los diferentes factores que relacionarían el peso de nacimiento con la homeostasis de la glucosa a lo largo de la vida. En los últimos años, trabajos en niños con el antecedente de bajo peso para edad gestacional han demostrado manifestaciones del síndrome a edades cada vez más tempranas, hallándose diferencias en los niveles de glucosa e insulina en ayunas y en el patrón de distribución grasa en niños antes de la pubertad.

Recientes evidencias muestran que la asociación de bajo peso de nacimiento seguido de un patrón hacia la adiposidad constituye el modelo de mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

La hipótesis del "programming" es de particular interés en los países en desarrollo en los que, históricamente, se presentan altas tasas de retardo de crecimiento intrauterino y postnatal temprano, asociados a las condiciones actuales englobadas en la denominación de "nutrición transicional", caracterizadas por una alimentación alta en grasas y azúcares refinados y disminución en los patrones de actividad física, que están condicionando el aumento de la prevalencia de obesidad¹⁴.

En este sentido, el estudio de Ericsson, en 1999 encuentra que la mayor frecuencia de muerte por enfermedad cardiovascular en la adultez se da en aquellos con menor peso de nacimiento y mayor índice de masa corporal a los 11 años de edad¹⁵.

Estudios poblacionales realizados en niños prepúberes con antecedente de bajo peso al nacer, encontraron variables de riesgo de síndrome metabólico asociadas tanto al retardo de crecimiento intrauterino como al aumento del índice de masa corporal y de la masa grasa corporal total, permitiendo especular a los investigadores que la disminución del crecimiento intrauterino induciría adaptaciones metabólicas para la supervivencia in útero, permitiendo una mayor disponibilidad de nutrientes, que posteriormente, en situaciones de balance energético positivo, produciría deposición grasa central, agravando la resistencia a la insulina^{16,17}.

La asociación más extensamente estudiada con el retardo de crecimiento intrauterino es la hipertensión arterial esencial. Una revisión reciente de 47 estudios epidemiológicos, concluye que existe una sustancial y consistente asociación negativa entre presión sistólica y más débilmente con diastólica y el peso de nacimiento, desde la infancia hasta la octava década de la vida¹⁸. Esta asociación tiende a ser menos aparente en la adolescencia, probablemente debido a que en esta etapa el efecto del peso de nacimiento está oscurecido por los importantes cambios del desarrollo y es más fuerte cuando se ajusta por tamaño corporal.

En relación al RCIU y obesidad, son numerosos los trabajos que han demostrado que adultos con antecedente de bajo peso de nacimiento, evaluados a través de pliegues cutáneos, presentan un patrón de distribución grasa central, mientras que el antecedente de talla baja para la edad en la primera infancia, expresión de desnutrición crónica, se asocia con un aumento en el riesgo de obesidad^{19,20}. Un antiguo y clásico trabajo realizado por Ravelli y colaboradores, analiza la frecuencia de obesidad en adultos que sufrieron la hambruna holandesa de la segunda guerra mundial, encontrando que la misma aumenta en aquellos que padecieron desnutrición en los primeros trimestres de gestación²¹.

El bajo peso de nacimiento también ha sido asociado con alteraciones en la tolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo 2 en la adultez²². En este sentido, varios estudios encuentran que el antecedente de RCIU sumado a un mayor crecimiento compensatorio en los primeros años de la vida, aumenta los índices de insulino-resistencia y la prevalencia de diabetes tipo 2 en esta población^{17,23}.

Estudios recientes en niños, muestran similar asociación entre bajo peso de nacimiento y mayor resistencia a la insulina con concentraciones elevadas en ayunas de proinsulina total y sus segmentos 31-32, 32-33, todo lo cual parece marcar un mayor riesgo para diabetes 2.

Estudios de la dinámica de insulina, muestran que la función de la célula beta es un evento temprano en la cascada metabólica que lleva a diabetes^(24,25). La proporción de proinsulina secretada por la célula beta aumenta durante este período, apareciendo como un marcador específico. Bajo circunstancias normales, la conversión de proinsulina a insulina se completa antes de la secreción, llegando al plasma cantidades muy pequeñas de proinsulina intacta y sus segmentos. Individuos con intolerancia a la glucosa tienen aumento en el radio de proinsulina/insulina correspondiendo la mayor proporción a moléculas intactas y los segmentos 31-32 y 32-33. Aumentos

en los niveles de proinsulina y sus segmentos han sido descritos en niños de 8 años en asociación a bajo peso de nacimiento¹⁹.

Nuestro grupo de trabajo, en un reciente estudio²⁶, analizó niños con antecedente de RCIU, encontrando que aquellos que desarrollaron obesidad a los 5 años de edad o presentaron recuperación nutricional del peso al año de vida o centralizaron su distribución grasa, aumentaron significativamente los niveles de proinsulina, en comparación con los que mantuvieron su proporción de peso para talla o presentaron distribución grasa generalizada. Estos hallazgos, no fueron observados en un grupo control de niños obesos o con centralización grasa de la misma edad.

Los resultados de este estudio implicarían que el crecimiento rápido temprano de los individuos con desnutrición fetal, tendría efectos adversos en la salud a largo plazo de los mismos.

La asociación del marcador con los niños RCIU obesos o con distribución grasa central y no en sus congéneres similares sin RCIU, muestra que dentro de los cambios a nivel metabólico que la adiposidad corporal puede determinar, específicamente en la insulino-sensibilidad, sus efectos parecen ser más serios y tempranos en los niños con retardo de crecimiento intrauterino, quienes mostrarían una especial vulnerabilidad para el impacto de la insulino-resistencia sobre la secreción de células beta.

Un trabajo reciente encuentra que los mayores niveles de proinsulina y sus Split aparecen en adolescentes con antecedente de RCIU que presentaron mayor ganancia de peso en las primeras dos semanas de vida, con un incremento del 13.2% en los valores de Split por cada 100 g de incremento de peso en esa etapa²⁷.

Mecanismos postulados

El concepto de "imprinting metabólico" es utilizado para describir los fenómenos biológicos subyacentes que actúan programando los efectos a largo plazo, muchos de los cuales son entendidos como cambios adaptativos a un ambiente nutricional desfavorable durante periodos críticos.

Recientes estudios sugieren que anormalidades en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal pueden jugar un rol importante, relacionando el retardo de crecimiento intrauterino con la resistencia insulínica²⁸. Esta hipótesis ha sido testada experimentalmente en varias especies animales, utilizando diferentes métodos para inducir el retardo de crecimiento intrauterino: desnutrición calórica o proteica materna, insuficiencia placentaria con alteración del flujo placentario, stress materno, exposición exógena a glucocorticoides e inhibición de la 11 β hidroxisteroide-deshidrogenasa tipo 2

placentaria (11 β HSD), enzima que cataliza la conversión de los corticoides maternos activos en formas inactivas, limitando la exposición fetal a los mismos^{29,30,31}.

Actualmente se sugiere un mecanismo común subyacente para el origen del programming fetal en todos estos casos. El modelo aceptado propone que tanto la restricción calórica o proteica como el stress materno o la administración exógena de glucocorticoides durante la vida fetal atenúan selectivamente la 11 β HSD2 placentaria aumentando los corticoides circulantes a nivel fetal y la sensibilidad de los tejidos periféricos a los mismos, lo que estimularía la respuesta del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en la adultez, con programación de sistemas y tejidos claves en el origen de las manifestaciones del síndrome metabólico como: disminución del número de nefronas, aumento de respuesta endotelial vasoconstrictora y disminución de la vasodilatadora y aumento de los receptores de renina y angiotensina 1 y 2, favoreciendo hipertensión arterial, aumento del ARN mensajero y la actividad de la fosfoenolpiruvato-carboxikinaasa, aumentando la gluconeogénesis hepática y disminuyendo la supresión insulínica de la misma y aumento de la expresión de los receptores de glucocorticoides del tejido graso visceral favoreciendo insulino-resistencia^{32,33,34}.

Paralelamente, en los últimos años se ha enfocado la atención en el rol temprano de la secreción de leptina placentaria. La leptina, hormona aferente de la saciedad humana, que regula el apetito, la deposición grasa y la ganancia de peso corporal, se encuentra normalmente aumentada en el segundo y tercer trimestre de embarazo, tanto en la madre como en el feto, cumpliendo, probablemente un rol central en el desarrollo del tejido graso fetal y el peso de nacimiento^{35,36}. Estudios recientes han sugerido que el aumento de glucocorticoides fetales en el último trimestre de gestación modularía la concentración de leptina placentaria y fetal disminuyendo sus niveles, por lo que la misma podría jugar un rol intermedio en el origen del retardo de crecimiento intrauterino. Un estudio en ratas encuentra supresión de leptina placentaria y fetal secundarias a glucocorticoides exógenos con incremento posterior a niveles suprafisiológicos que podrían estar asociados a hipertensión e insulino-resistencia en la adultez³⁷.

En humanos, no es posible llevar a la práctica diseños experimentales, sin embargo, el uso de corticoides prenatales como estímulo de la maduración pulmonar, ha constituido un modelo para comprender la acción de los mismos en el desarrollo temprano humano. Estudios retrospectivos en niños que recibieron varios ciclos de glucocorticoides prenatales comprobaron su asociación con disminución del peso de nacimiento y aumen-

to de la tensión arterial e insulino-resistencia en etapas tempranas, esto último, aún en aquellos que no disminuyeron su peso de nacimiento^{31,38,39}.

Si el aumento de los niveles plasmáticos de cortisol es también el mecanismo primario origen del programming en humanos, aún no está confirmado. A favor de dicha teoría, varios estudios han hallado valores elevados en plasma y orina de cortisol basal en adolescentes y adultos con antecedente de retardo de crecimiento intrauterino, correlacionados inversamente al peso al nacer y positivamente con la tensión arterial y la insulino-resistencia⁴⁰.

Por otra parte, cuál es el rol que la leptina u otro marcador metabólico juegan en la cascada de acontecimientos que comienza con la disminución del tamaño corporal al nacimiento y concluye con la enfermedad cardiovascular en la adultez aún no ha sido aclarado en humanos. El conocimiento del papel de estos factores en los niños desde el nacimiento permitirá aclarar la etiopatogenia y establecer conductas preventivas tempranas del síndrome metabólico originado por programming fetal.

En síntesis, y a pesar de que los mecanismos específicos que lo determinan aún permanecen desconocidos, numerosos estudios han probado que el ambiente intrauterino adverso puede tener efectos severos en la transcripción de señales metabólicas, produciendo un "programming" de respuestas endocrinas que agravadas por un crecimiento acelerado posterior, producen cambios metabólicos permanentes, originando resistencia a la insulina, factor común a todos los componentes del síndrome metabólico.

En nuestro país, como en todos los países en desarrollo, es aún importante la incidencia del bajo peso al nacer y el retardo de crecimiento intrauterino. Es importante recalcar que, las mismas condiciones socioeconómicas que juegan un rol en la etiología de la desnutrición fetal, relacionadas con el estado nutricional, de salud general, social y psicológico de las madres, son las que favorecen el desarrollo posterior de obesidad en la infancia, a través del ambiente obesógeno de la pobreza, (acceso a dietas hipercalóricas de baja calidad nutricional o falta de acceso a actividades deportivas y recreativas en ámbitos seguros, que permitan mantener a estos niños, un gasto metabólico adecuado).

En este contexto, este grupo de niños suma a los riesgos de morbimortalidad directa, por su condición, el riesgo futuro al que es expuesto asociado con la enfermedad cardiovascular del adulto. Un grupo importante de estos niños no sobrevivirá a la etapa perinatal, los que lo logren, tendrán altas probabilidades de enfermar en los primeros años de vida, y la evidencia nos muestra

que aquellos que logren traspasar esta primer etapa, presentarán un riesgo elevado de padecer la constelación de enfermedades crónicas no transmisibles del adulto, conocidas como síndrome metabólico, a edades más tempranas que en las que se presenta en la población general.

Probablemente la identificación de estos subgrupos de alto riesgo, permita establecer las estrategias de salud necesarias para la prevención de la morbimortalidad asociada. Sin embargo, las acciones provenientes del área socioeconómica y del área de la salud, centradas en el cuidado de las mujeres en la etapa preconcepcional y de la concepción son las reales acciones de prevención para resolver el retardo de crecimiento intrauterino y sus consecuencias.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Division of Family Health. The incidence of low birth weights: a critical review of available information. *World Health Stat Q.* 1980; 33:197-224.
2. de Onis N, Blösnér N, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nut* 1998; 52: 55-15.
3. Warshaw JB. Intrauterine growth restriction revisited. *Growth, Genetics & Hormones* 1992; 8:5-8.
4. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición fetal: retraso del crecimiento intrauterino. *Nutrición en la infancia y adolescencia.*
5. Howell EM, Pettit KL, Kingsley GT. Trends in maternal and infant health in poor urban neighborhoods: good news from 1990s, but challenges remain. *Public Health Rep* 2005; 120: 409-17.
6. Ashdown-Lambert JR. A review of low birth weight: predictors, precursors and morbidity outcomes. *J R Soc Health* 2005; 125: 76-83.
7. Goldenberg P, Figueiredo MdoC, Silva R de S. Adolescent pregnancy, prenatal care and perinatal outcomes in Monte Claros, Minas Gerais, Brazil. *Cad Saude Publica* 2005; 21:1077-86.
8. CLAP-OPS-OMS. Retardo de Crecimiento Intrauterino: un grave problema de los países en desarrollo. *Salud perinatal* 2000; 18:7-9.
9. De Fronzo R, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Diabetes care* 1991; 14:173-94.
10. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1597-1607.
11. Pinhas-Hamiel O, Dolan L, Daniels S, Satnford D, Khoury P, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr* 1996; 128:608-615.
12. Barker D, Hales C, Fall C, Osmond C, Phipps K, Clark P. Type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36:62-67.
13. Mazza CS, Ozuna B, Krochik AG, Araujo MB. Prevalence of type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Obese Argentinean Children and Adolescents. *J Pediatr Endocr Metab* 2005; 18 (4):
14. Bavdekar A, Yajnik C, Fall C, Bapat S, Pandit A, Deshpande V, Bhave S, Kellingray S, Joglekar C. Insulin resistance syndrome in 8 year-old Indian children. Small at birth, big at 8 years, or both?. *Diabetes* 1999; 48:2422- 29.
15. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barrer DJP. Catch up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
16. Ong K, Ahmed M, Emmet P, Preece M, Dunger D. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320:967-971.
17. Jaquet D, Gaborian A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1401-06.
18. Leon D. Fetal growth and adult disease. *European J Clin Nutr* 1998; 52s:72-82.
19. Mazza C, Bay L, Kovalskys I, Spina A. Estudio del patrón de grasa corporal y niveles de insulina en obesidad infantil. *Medicina Infantil* 1995; 11:91-96.
20. Baumgartner R, Roche A, Guo S, Cameron Chumlea W, Ryan A. Fat patterning and centralized obesity in Mexican-American children in the Hispanic Health and Nutrition Survey. *Am J Clin Nut* 1990; 51: 936s-43s.
21. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in Young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Eng J Med* 1976; 295:349-53.
22. De Fronzo R. Pathogenesis of type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35:389-97.
23. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, Osmond C, Lakshmy R, Barrer DLP, Biswas SKO, Ramji S, Prebinakaran D, Reddy S. Relation of Serial Changes in Childhood Body-Mass Index to Impaired Glucose Tolerance in Young Adulthood. *N Eng J Med* 2004; 350:865-75.
24. Linde SA, Roder M, Hartling S, Binder C, Welinder B. Separation and quantification of serum proinsulin and proinsulin intermediate in human. *J of Chromatography* 1991; 548:371-80.
25. Nagi D, Knowler W, Mohamed Ali V, Bennett P, Judkin J. Intact proinsulin, des 31,32 proinsulin and specific insulin concentrations among nondiabetic and diabetic subjects in populations at varying risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*; 21:127-33.
26. Krochik AG, Mazza CS. Retardo de crecimiento intrauterino y manifestaciones tempranas de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular del adulto (Síndrome metabólico). Beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia 2002/2003" Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria Conapris. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Publicación 2006.
27. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003; 361: 1089-97.
28. Phillips D, Barker D, Fall C, Seckl J, Whorwood C, Wood P, Walker B. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome?. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:757-60.
29. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long term programming. *Eur J Endocr* 2004; 151:U49-U62.
30. Ogueh O, Johnson MR. The metabolic effect of antenatal corticosteroid therapy. *Human Reprod Update* 2000; 6: 169-76.
31. Cleasby ME, Nelly PAT, Walter BR, Shekel JR. Programming of rat muscle and fat metabolism by utero overexposure to glucocorticoids. *Endocrinology* 2003; 144: 999-1007.
32. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, Nwagwu MO, Gardner DS, Jackson AA. Intrauterine Programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem Soc Trans* 1999; 27: 88-93.
33. Adamczak M, Kokot F, Wiecek AW. Relationship between plasma renin profile and leptinaemia in patients with essential hypertension. *J Human Hypertens* 2000; 14: 503-9.
34. Monje JC, Bell SC, Morton JJ, de Chazal R, Taylor DJ. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci* 1996; 91: 169-75.
35. Tome MA, Lage M, Camiña JP, García Mayor RV, Dieguez C, Casanueva FF. Sex-based differences in serum leptin concentration from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocr* 1997; 137: 655-58.
36. Liperq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin End Metab* 2001; 86: 2409-13.
37. Sugden MC, Langdown ML, Muñoz MJ, Holnes MJ. Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and maternal-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinaemia in the early-growth-retarded adult offspring. *Eur J Endocr*; 145: 529-39.
38. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanism of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127:515-26.
39. Nienwham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease?. *Clin Exp Pharm Physiol* 2001; 28:957-61.
40. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young South African adults: early programming of corticosterone axis. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 4611-18.