



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**La obesidad en la edad adulta**  
**¿un problema desde la gestación?**

Autor: María Redondo López

D.N.I.: 53939463R

Tutor: Fernando Escrivá Pons

Convocatoria: Junio 2016

# ÍNDICE

---

1. Abstract/ Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
2.1. La subnutrición en el mundo.....	4
2.2. La subnutrición precoz.....	5
2.3. Antecedentes.....	6
3. Objetivos.....	8
4. Material y métodos.....	8
5. Resultados.....	8
5.1. Regulación del apetito.....	8
5.2. La ola de leptina.....	11
5.3. Consecuencias de la subnutrición sobre el metabolismo de la insulina.....	11
5.4. Alimentación postnatal abundante.....	12
6. Discusión.....	13
7. Conclusiones.....	17
8. Bibliografía.....	18

## 1. Resumen

---

Introducción: La subnutrición constituye un importante problema de salud pública, ya que afecta a más de 795 millones de personas de todo el mundo. Más importante aún es la subnutrición que tiene lugar durante las primeras etapas del desarrollo, especialmente durante la edad perinatal, ya que existen numerosos estudios que relacionan esta carencia nutricional con patologías aparentemente paradójicas, como es la obesidad y la diabetes.

Objetivo: Analizar la relación existente entre la subnutrición en la edad perinatal y la aparición de obesidad y/o diabetes en la vida adulta.

Métodos: Revisión bibliográfica de diferentes ensayos llevados a cabo sobre modelos animales

Resultados: la subnutrición perinatal interfiere en el normal desarrollo de estructuras relacionadas con la saciedad, como es el hipotálamo y los islotes pancreáticos.

Conclusión: Parece existir evidencia científica sobre la aparición de patologías metabólicas en aquellos individuos que han sufrido restricción nutricional durante la gestación y lactancia

## Abstract

---

Introduction: undernutrition is one of the most public health problem, because it affects over 795 million people around the world. Even more important is undernutrition which takes place during the firsts stages of development, especially on the perinatal age. Several studies relate the lack of nutrients with pathologies apparently opposite such as obesity and diabetes.

Objective: analyse the relation between undernutrition on perinatal age and the development of obesity and diabetes in adults.

Method: review of different papers based on animal models.

Results: Perinatal undernutrition interferes in the normal development of physiological structures responsible of satiety, such as hypothalamus and pancreas.

Conclusion: It seem to be scientific evidence of metabolic disease in people who had suffered nutritional restriction during gestation ad lactation.

## 2. Introducción

---

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas.<sup>1</sup> Sin embargo, existen otros factores que pueden influir en el desarrollo de obesidad, como pueden ser causas medioambientales, genética y antecedentes familiares, afecciones o problemas de salud, ciertos medicamentos, factores emocionales, edad, embarazo, falta de sueño<sup>2</sup> o una inadecuada nutrición intrauterina.<sup>3</sup>

La subnutrición durante la gestación como causa de obesidad en la edad adulta es paradójica, pero cada vez existen más evidencias científicas al respecto.

Es necesario diferenciar entre subnutrición, desnutrición, y malnutrición. La **subnutrición** consiste en una insuficiente ingesta de alimentos para satisfacer las necesidades de energía alimentaria de manera continua. La **desnutrición**, por su parte, es un estado de carencia nutricional como resultado de la subnutrición, la absorción deficiente y/o el uso biológico deficiente de los nutrientes consumidos. Por último, la **malnutrición** es un estado fisiológico anormal debido a la deficiencia, el exceso o el desequilibrio de la energía, las proteínas u otros nutrientes.

### 2.1. La subnutrición en el mundo

La subnutrición es un problema que afecta a un elevado número de personas en el mundo. Las estimaciones actuales sugieren que unos 795 millones de personas sufren de nutrición insuficiente en todo el mundo. La mayor parte de la población subnutrida se encuentra en regiones en desarrollo, entre las que destacan África subsahariana, El Caribe, Asia meridional, Oceanía, Asia oriental y sudoriental y América latina. Sin embargo, cabe destacar que también existe cierto grado de subnutrición en regiones desarrolladas. Gracias a la movilización mundial tras los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), entre los cuales estaba la erradicación de la pobreza extrema y el hambre, el porcentaje de personas con nutrición insuficiente en las

regiones en desarrollo cayó a casi la mitad desde 1990, pasando de 23,3% en el período 1990–1992 a 12,9% en el período 2014–2016.<sup>4</sup>



Imagen 1. Clasificación regional según las Naciones Unidas

## 2.2. La subnutrición precoz

La subnutrición precoz es la subnutrición que se instala durante las etapas de desarrollo y crecimiento.

Esta subnutrición precoz es importante, no sólo como causa de muerte, o como responsable del agravamiento de numerosas patologías, sino también por sus consecuencias a largo plazo. Estas consecuencias son difíciles de determinar. Sin embargo, se sabe que la subnutrición precoz produce un grave impacto en el cerebro, dependiendo esta gravedad del momento de desarrollo del SNC del individuo en el que tiene lugar esta carencia nutricional.

Principalmente se puede ver afectada la capacidad intelectual, ya que existe una clara correlación entre el tamaño de la cabeza (volumen cerebral) y la capacidad intelectual, siendo la medida de la circunferencia craneal una actividad rutinaria en pediatría.<sup>5</sup>

Es también importante la correlación existente entre la subnutrición precoz y la aparición de alteraciones del comportamiento o de trastornos psicopatológicos (psicosis, depresión, ansiedad...) o conductuales.<sup>6</sup>

Por último, y relacionado con las afecciones anteriores, es muy importante el papel que tiene la subnutrición precoz en relación a la regulación de la ingesta en el individuo adulto. Esta perturbación de la regulación tiene lugar por la permanente alteración de los mecanismos implicados que se produce ante un insuficiente aporte

de nutrientes en las etapas de desarrollo, y constituirá un posible factor de riesgo en el desarrollo de obesidad.

### 2.3. Antecedentes

Hipótesis de Barker: El investigador británico David Barker, en 1980, formuló una hipótesis que relacionaba la incidencia de determinadas enfermedades del adulto como la diabetes mellitus, hipertensión, dislipemias, muerte por enfermedad coronaria, con el ambiente intrauterino. El postulado original sostenía que "la nutrición, la salud y el desarrollo deficientes en niñas y mujeres jóvenes constituyen una causa de elevada prevalencia de mortalidad cardiovascular en la generación siguiente".<sup>7</sup>

La restricción del crecimiento intrauterino y el pequeño tamaño al nacer, se han identificado como un marcador de nutrición insuficiente. El efecto a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades de la edad adulta.<sup>8</sup>

La teoría planteada se inició a partir de observaciones poblacionales, entre las tasas de mortalidad infantil y materna durante el período de 1911/1925, hallando correlación con las muertes atribuidas a enfermedad cardiovascular en Inglaterra y Gales durante 1968 – 1978. Barker y colaboradores realizaron un estudio de seguimiento donde relacionaban la presencia de diabetes tipo 2, insulino-resistencia, hipertensión arterial e hiperlipidemias (denominado por ellos "síndrome X") con el bajo peso al nacer.

Barker también formuló, en 1992, la teoría del "fenotipo ahorrador", a partir de observaciones epidemiológicas, con el fin de explicar la asociación entre el crecimiento fetal deficiente y el desarrollo posterior de intolerancia a la glucosa y síndrome metabólico. Diversos estudios epidemiológicos e in vivo en animales muestran cómo la malnutrición materna durante la gestación desencadena una serie de adaptaciones metabólicas fetales (lo que Barker denominó "fenotipo ahorrador"), que en la edad adulta aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperleptinemia y resistencia a la insulina, especialmente en

condiciones de sobre-aporte energético. En este sentido, los diferentes ambientes en el útero materno producen cambios en la función y estructura de los tejidos que llevan a alteraciones permanentes en la regulación transcripcional de los genes. Esto recibe el nombre de “programación fetal”.<sup>9</sup>

Hambruna holandesa: Tuvo lugar en Holanda durante el invierno de 1944 y 1945. En ese período, el transporte de alimentos por tierra en el país se vio bloqueado por las fuerzas alemanas, efecto que se sumó al de la baja temperatura registrada en ese invierno, que impidió las comunicaciones fluviales en los canales congelados. Durante 7 meses, la población consumía alrededor de 580 calorías diarias, y el peso materno promedio descendió en un 4.3%.

Al estudiar la evolución de los embarazos ocurridos durante este período, se registró un "umbral" correspondiente a una ingesta de 1500 calorías diarias, por encima del cual no se registraron efectos. Entre las mujeres con ingestas inferiores, las consecuencias se presentaron solamente en las expuestas durante el tercer trimestre. Los niños nacidos de estas madres presentaron un peso promedio un 9% inferior al de los controles. Los parámetros restantes del crecimiento fetal mostraron modificaciones similares.

La conclusión de los expertos holandeses fue que el crecimiento fetal se ve afectado solamente cuando la nutrición de la madre se reduce a menos de 1500 calorías diarias durante el tercer trimestre; en contradicción con los principales postulados de Barker.<sup>10</sup>

A lo largo de la historia, han existido otras hambrunas similares a la holandesa, que han sido objeto de estudio, como es por ejemplo la hambruna de China durante los años 1959-1961, donde posteriormente se observó que aquellos individuos que habían sido sometidos a una notable falta de alimentos durante su gestación, presentaban mayor riesgo de padecer enfermedades mentales<sup>11</sup>. También destaca la que tuvo lugar en Grecia en el año 1941 como consecuencia de la ocupación del país durante la Segunda Guerra Mundial, debida a un bloqueo en el transporte naval.

### 3. Objetivos

---

El objetivo de este trabajo va a versar en torno a la demostración y justificación de la relación entre la subnutrición en la etapa fetal y la obesidad en la edad adulta, a través de una revisión bibliográfica comentada sobre los trabajos realizados hasta la actualidad sobre dicha relación.

Así mismo, se va a estudiar la consecuencia de la ingesta de una dieta hiperlipídica en individuos subnutridos en comparación con aquellos que no han sufrido restricción alimentaria.

### 4. Material y métodos

---

El trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica de los diferentes estudios realizados hasta la actualidad.

Para ello, se han empleado principalmente bases de datos científicas como "Pubmed" y "Medline", así como una serie de revistas científicas, entre las que destacan "The lancet", "The American Journal of Science" y "Medicina Clínica".

Otras fuentes utilizadas han sido WHO (World Health Organization) y NIH (National Institutes of Health).

Las publicaciones revisadas han sido escritas en inglés y en español, y se han priorizado aquellas más recientes.

Para recopilar la información, se realizó una búsqueda sistemática mediante palabras clave, tales como: "subnutrición", "glucocorticoides", "gestación", "programación fetal", "estrés prenatal".

### 5. Resultados

---

#### **5.1. Regulación del apetito**

En la regulación de la ingesta intervienen factores periféricos, como son el tejido adiposo, páncreas y aparato gastrointestinal.

Estos órganos y tejidos van a liberar diferentes péptidos que actúan estimulando o inhibiendo el apetito.



La **grelina**, es un péptido excretado por el estómago que estimula el apetito. Sus niveles en sangre aumentan antes de la comida y disminuyen al finalizar esta.

El tejido adiposo, principalmente el blanco, va a ser el principal responsable de la secreción de otro péptido regulador periférico, que es la **leptina**. Su secreción depende de la cantidad de tejido adiposo que presenta cada individuo: cuando esta cantidad es elevada, se libera mucha leptina, generando una retroalimentación negativa que informa al hipotálamo de que existe suficiente reserva de energía, de manera que éste inhibe el apetito.<sup>12</sup>

La colecistokinina, por su parte, también reduce el apetito al ser liberada por las células del duodeno en presencia de alimentos, especialmente grasas.

Además, existen otras moléculas que también van a actuar como inhibidores del apetito, como es la presencia de glucosa en sangre, insulina, ácidos grasos o el Glucagon like peptide-1 GLP-1, secretado por el intestino tras la ingesta.

Por otro lado, la ingesta está regulada a través del Sistema Nervioso Central (SNC). Dentro de éste, la principal región implicada es el hipotálamo. El hipotálamo es una pequeña región del cerebro situada bajo el tálamo, por encima del tronco encefálico, formando parte del diencefalo. En los humanos tiene el tamaño aproximado de una almendra, y entre sus funciones destaca no solo la regulación de la ingesta, sino también el control hormonal, regulación de la temperatura, del comportamiento sexual, ritmos circadianos y emociones.<sup>13</sup>

El pionero en estudiar la relación entre el hipotálamo y el apetito fue Elliot Stellar, quien observó que una lesión en los núcleos hipotalámicos ventromediales producían hiperfagia y obesidad, mientras que las lesiones en las áreas laterales se traducían en afagia y pérdida de peso.

Sin embargo, estudios más recientes demuestran que existen en el hipotálamo diferentes grupos de neuronas interconectadas entre sí, localizadas en sus diferentes estructuras hipotalámicas. Sin embargo, se mantiene la denominación de hipotálamo medial, constituido por los núcleos arcuato (ARC), paraventricular (NPV), ventromedial (NVM) y dorsomedial (NDM), e hipotálamo lateral.

El núcleo arcuato contiene dos grupos separados de neuronas, con funciones antagónicas: El primero, situado en el área lateral del ARC, sintetiza péptidos derivados de proopiomelanocortina (POMC), los cuales actúan sobre receptores de melanocortina situados en NPV, NMV e hipotálamo lateral. Su función consiste en reducir la ingesta de alimentos. Este grupo neuronal sintetiza también una transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina (CArT) que igualmente actúa como péptido anorexígeno.

El segundo grupo se encuentra en la porción medial del ARC, y sintetiza neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el Agouti (Agrp). NPY es el inductor del apetito más potente que se conoce en la actualidad. Por su parte, Agrp actúa como antagonista de los receptores de melanocortina, de forma que inhibe las señales anorexígenas de POMC.<sup>14</sup>

De manera experimental se ha demostrado que cualquier alteración que afecte a la leptina o a su receptor, así como a POMC o su receptor MC4R, se relaciona con obesidad tanto en humanos como en roedores.

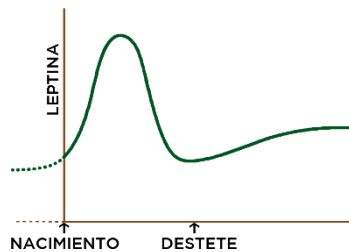
	ANOREXIGÉNICO	OREXIGÉNICO
SEÑALES DE ORIGEN PERIFÉRICO	Leptina Colecistocinina Péptido YY Insulina Glucosa Ácidos grasos GLP-1	Grelina
SEÑALES DE ORIGEN CENTRAL	POMC CArT	NPY AGrP

Tabla 1. Señales que regulan el apetito

## 5.2. La ola de leptina

La leptina, como se ha descrito anteriormente, es un péptido anorexígeno de origen periférico. Sin embargo, durante las primeras semanas de la lactancia, la leptina tiene un papel diferente; diversos estudios llevados a cabo en roedores lactantes demuestran que la leptina presente en la sangre de los mismos, no se produce en el tejido adiposo, como ocurre en la edad adulta, ya que la cantidad de

este tejido es muy limitada, sino que precede de la leche materna y se absorbe en el estómago<sup>15</sup>. Durante las primeras semanas de vida, la concentración sanguínea de leptina alcanza unos niveles máximos transitorios conocidos como “ola de leptina”.<sup>16</sup>



*Imagen 2. Representación de los niveles de leptina en las primeras semanas de vida*

Esta hormona, en este momento del desarrollo, no funciona como péptido anorexigénico, si no que su papel principal en esta etapa precoz consiste en promover el desarrollo de los circuitos hipotalámicos relacionados con la regulación energética, como puede ser la proyección de axones de las neuronas NPY desde el núcleo arcuato hacia el paraventricular; así como también regula las proyecciones desde las neuronas POMC hacia otros núcleos.<sup>17</sup>

Las alteraciones que tienen lugar a nivel hipotalámico en las personas subnutridas en la edad prenatal, podían conducir al desarrollo de un fenotipo propenso a la obesidad o fenotipo ahorrador, del que se hablará más adelante.

Estudios llevados a cabo en relación a este fenómeno apoyan esa hipótesis, ya que han demostrado que esta “ola de leptina” es prácticamente inexistente en roedores que han sufrido subnutrición durante la gestación; posiblemente ello se debe a una carencia en la producción de leche y/o leptina por la madre sometida a una alimentación deficiente.

Esto puede tener repercusiones muy importantes cuando el hipotálamo tiene que responder a las señales de hambre/saciedad en los individuos que han sufrido subnutrición en la etapa perinatal.

### 5.3. Consecuencias de la subnutrición sobre el metabolismo de la insulina

Como se comentó anteriormente, la insulina juega un papel fundamental en la regulación de la ingesta, actuando como péptido anorexigénico.

Estudios realizados sobre roedores demuestran que, la subnutrición en los últimos estadios de la gestación conduce a un cuadro de hipersensibilidad hepática a la insulina. Esto es completamente opuesto a la insulino-resistencia hepática fisiológica que tiene lugar durante la lactancia, en la cual el hígado debe mantener una intensa gluconeogénesis para suplir la carencia glucídica de la leche materna, que es un alimento más rico en lípidos. Los glúcidos son imprescindibles para un correcto desarrollo del cerebro.<sup>18</sup>

Por otra parte, la subnutrición durante la gestación limita notablemente el tamaño del páncreas, reduciendo la masa de células  $\beta$  pancreáticas encargadas de la producción de insulina. Esta carencia de células  $\beta$  se compensa por un aumento en la sensibilidad tisular a la insulina. Esta condición, sin embargo, puede favorecer la aparición de otra patología propia del síndrome metabólico, como es la diabetes mellitus. Sin embargo, es posible que en algunos casos esta situación revierta, debido a la capacidad regenerativa de las células  $\beta$ .<sup>19</sup>

También cabe destacar en este apartado, la influencia que los glucocorticoides producidos en situaciones de estrés -como puede ser la carencia nutricional en la madre gestante- tienen sobre la producción de insulina: estas hormonas atraviesan fácilmente la barrera placentaria, y actúan inhibiendo la neogénesis y la replicación de células preexistentes. Esto conduce a una disminución sobre el crecimiento que afectará también al desarrollo y maduración del páncreas y de las células  $\beta$  productoras de insulina.

#### 5.4. Alimentación postnatal abundante

Para comprobar que verdaderamente la subnutrición prenatal, y las consecuencias fisiológicas que esta produce son relevantes en el desarrollo de patologías metabólicas como la obesidad, hay que referirse nuevamente a los ensayos realizados sobre roedores subnutridos durante la gestación.

En este caso, se comparó una población de ratas controles, que habían sido alimentadas correctamente durante el proceso gestacional, y un grupo de ratas subnutridas.

Se sometió a ambos grupos de roedores a una dieta hipercalórica, conocida como “dieta de cafetería”, que es similar a la pauta de alimentación de los seres humanos en los países occidentales. Se trata de comidas con escaso contenido en fibra, palatables y elevado contenido en grasas. Esta dieta tiende a producir hiperfagia, ya que las grasas no suprimen el apetito de la misma manera que lo hacen otros nutrientes, como los glúcidos.

Se observó que las ratas que habían sido alimentadas correctamente durante su gestación, regularon la ingesta de esta dieta hipercalórica a niveles energéticos similares a los que les proporcionaba su dieta habitual; es decir, redujeron notablemente la ingesta de alimento.

En cambio, las ratas que habían sufrido subnutrición gestacional llevaron a cabo una ingesta muy superior a la de sus controles. Esto indica que experimentalmente, las ratas subnutridas presentan una pérdida de sensibilidad a la insulina mucho más notable que las ratas correctamente alimentadas.

Estos resultados demuestran que, un episodio de subnutrición, determina un mayor descenso de la insulino-sensibilidad producido por dietas hipercalóricas, lo cual es crucial para el desarrollo de obesidad en individuos que han sufrido carencias nutricionales durante la gestación. Esto explica los antecedentes descritos con anterioridad en el apartado 2.3 del presente ensayo.

## 6. *Discusión*

---

En relación a la información obtenida hasta el momento, se puede decir que la carencia de alimentos en una madre gestante, especialmente en la última etapa de la gestación o durante la lactancia, genera una situación de subnutrición en el feto, que puede afectar tanto al correcto desarrollo cerebral como hepático, ambos órganos profundamente implicados en la regulación de señales de apetito y saciedad.

Cuando un individuo ha sufrido desnutrición en su etapa perinatal, va a presentar una masa corporal inferior a la que presentan individuos que se han alimentado correctamente. Esta diferencia resulta bastante evidente; sin embargo, no va a ser la única: los individuos subnutridos presentan un menor desarrollo pancreático, lo cual va a traducirse en un menor número de células  $\beta$  y, por lo tanto, una producción disminuida de insulina. Como respuesta compensatoria se establece una mayor sensibilidad hepática a la insulina que va a provocar que el hígado del individuo, en estas condiciones de subnutrición, produzca menos glucosa de la necesaria para un correcto desarrollo cerebral.

Por otro lado, durante la lactancia, la madre que presenta carencias nutricionales, no va a poder proporcionar en su leche materna la leptina necesaria en esta etapa de desarrollo, y el feto no va a experimentar la conocida “ola de leptina” imprescindible para el desarrollo de los circuitos hipotalámicos relacionados con la regulación de la ingesta. Estas diferencias a la larga van a tener implicaciones cruciales.

Cuando se supera esa etapa temprana del desarrollo, pueden ocurrir dos situaciones:

- A. Que el individuo mantenga la subnutrición a lo largo de toda su vida, en cuyo caso, su fenotipo ahorrador le va a permitir una mejor adaptación con respecto a otros individuos que nunca han tenido carencias nutricionales.
- B. Que el individuo supere esa situación de subnutrición, y pueda ingerir una nueva dieta, más calórica, y con mayor contenido en lípidos. En

este último caso, los individuos subnutridos van a presentar una peor adaptación a la nueva dieta, ya que su fenotipo ahorrador forzará el acúmulo de energía en previsión de otra posible época de escasez. Fisiológicamente, esto se traducirá en una menor respuesta ante los estímulos saciantes, como son los producidos por la insulina (desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus) y por la leptina.

Como resultado final, estos individuos que presentarán dificultades para saciarse y efectuarán una ingesta superior a la que necesitan; ello conducirá a un notable aumento de peso con respecto a otros individuos que no han sufrido subnutrición en etapas tempranas de su vida. Este incremento de peso, puede desembocar en una situación de obesidad, lo cual, sumado a la predisposición que tienen a desarrollar diabetes, les aumenta el riesgo a sufrir el denominado síndrome metabólico, así como las patologías cardiovasculares que están asociadas a esa condición.

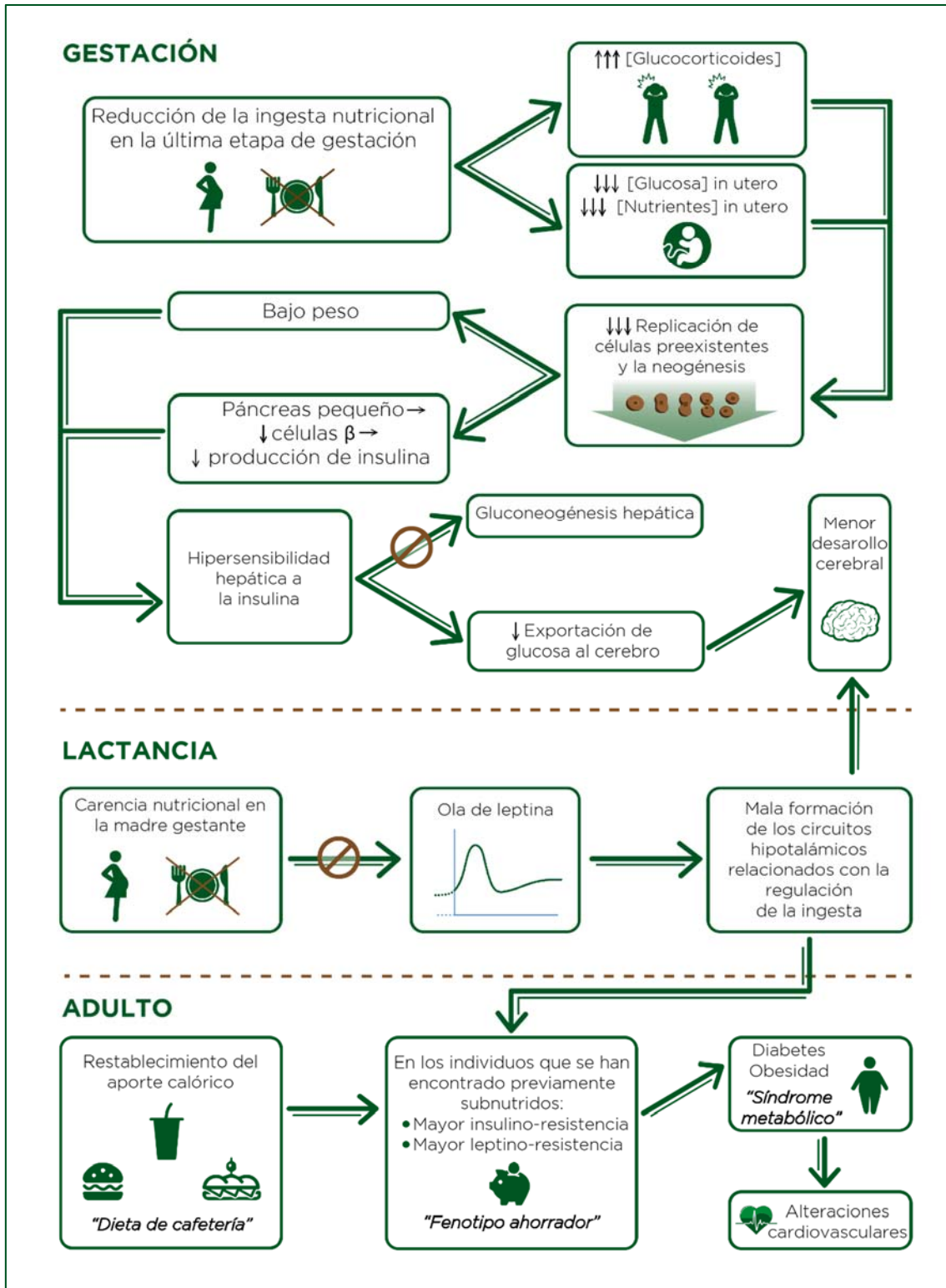


Figura 1. Influencia de la subnutrición sobre el desarrollo de estructuras relacionadas con el apetito, y su relación potencial con enfermedades metabólicas en la vida adulta.



## 7. Conclusiones

---

1. La subnutrición precoz genera hipersensibilidad hepática a la insulina. Ello puede perjudicar indirectamente un correcto desarrollo cerebral, ya que se opone a la insulino-resistencia fisiológica en esta etapa de desarrollo, necesaria para una intensa producción hepática de glucosa.
2. La subnutrición precoz origina una disminución en la leptina sérica del lactante, lo cual repercute negativamente sobre la maduración hipotalámica, limitando el desarrollo de estructuras relacionadas con la saciedad y provocando hiperfagia.
3. Las dietas hipercalóricas/hiperlipídicas tienen consecuencias metabólicas más graves en las personas con antecedentes de subnutrición precoz que en aquellas que no experimentaron esta subnutrición: las primeras desarrollan insulino-resistencia y leptino-resistencia, disminuyendo la capacidad de respuesta a esas señales hormonales de saciedad.
4. Existen evidencias científicas que demuestran una relación entre la subnutrición en la edad perinatal y el desarrollo del síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida, con el consecuente riesgo cardiovascular.

## 8. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> WHO: World Health Organization [Internet]. Centro de prensa. Nota descriptiva nº311; enero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- <sup>2</sup> National Heart, Lung and Blood institute [Internet]; 26 septiembre 2012. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/obe/causes>
- <sup>3</sup> Elena Zambrano, Carolina Guzmán. Desnutrición intrauterina y factores de riesgo de la obesidad. *Nutrición Clínica*. 2002; 5(4): 241-5
- <sup>4</sup> PNUD: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo [Internet]. PNUD; 6 julio 2015 [citado 14 marzo 2016]. Disponible en [http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/2015/mdg-report-2015\\_spanish.pdf](http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/2015/mdg-report-2015_spanish.pdf)
- <sup>5</sup> A. García-Alix, M. Sáenz-de Pipaón, M. Martínez, S. Salas-Hernández, J. Quero. Utilidad del perímetro cefálico en el recién nacido para anticipar problemas en el neurodesarrollo [Internet] *Rev neurol* 2004; 39 (6): 548-554. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/3906/r060548.pdf>
- <sup>6</sup> S.Grantham-McGregor, C Powell, S Walker y J Himes, 1991, Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican Study, *Lancet*, pp. 1–5.
- <sup>7</sup> Barker DJP. *Mothers, babies and health in later life*. New York: Churchill Livingston, 1998.
- <sup>8</sup> Durán Pablo. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la Hipótesis de Barker. *Archivos Argentinos de Pediatría*.2004.Vol.102.Pag. 26-27
- <sup>9</sup> Evangelina González. Origen fetal de enfermedades expresadas en la edad adulta [Internet] *Actualización en nutrición*. 2010; 11(4): 303. Disponible en: [http://www.revistasan.org.ar/pdf\\_files/trabajos/vol\\_11/num\\_4/RSAN\\_11\\_4\\_303.pdf](http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_11/num_4/RSAN_11_4_303.pdf)
- <sup>10</sup> Evangelina González. Origen fetal de enfermedades expresadas en la edad adulta [Internet] *Actualización en nutrición*. 2010; 11(4): 304. Disponible en: [http://www.revistasan.org.ar/pdf\\_files/trabajos/vol\\_11/num\\_4/RSAN\\_11\\_4\\_303.pdf](http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_11/num_4/RSAN_11_4_303.pdf)
- <sup>11</sup> Huang C, Phillips MR, Zhang Y, Zhang J, Shi Q, Song Z, Ding Z, Pang S, Martorell R (2012) Malnutrition in early life and adult mental health: Evidence from a natural experiment. *Social Science & Medicine*, 30: 1-8.
- <sup>12</sup> Guyton, A.C. Hall, J.E. *Tratado de fisiología médica*. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
- <sup>13</sup> Ananya Mandal, MD. ¿qué es el hipotálamo? [Internet] *News Medical*. 2012. Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/What-is-the-Hypothalamus-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/What-is-the-Hypothalamus-(Spanish).aspx)
- <sup>14</sup> Palma J.A, Iriarte J. Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas [Internet]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(2):70-75. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90137213&pident\\_usuario=0&pccontactid=&pident\\_revista=2&ty=35&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v139n02a90137213pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90137213&pident_usuario=0&pccontactid=&pident_revista=2&ty=35&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=2v139n02a90137213pdf001.pdf)
- <sup>15</sup> Sánchez J, Oliver P, Miralles O, Ceresi E, Picó C, Palou A. Leptin orally supplied to neonate rats is directly uptaken by the immature stomach and may regulate short-term feeding. *Endocrinology*. (2005). 146(6): 2575-2582.

<sup>16</sup> Ahima S, Prabakaran D, Flier JS (1998) Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. *J Clin Invest*, 101: 1020-1027

<sup>17</sup> Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB (2004) Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*, 304: 108-110.

<sup>18</sup> Esther Lizárraga Mollinedo. Efectos de la subnutrición sobre la sensibilidad a la insulina en el hígado y corteza cerebral de ratas lactantes y consecuencias metabólicas de una realimentación hipercalórica en la etapa adulta. Madrid. 2014

<sup>19</sup> Fernández E, Martín MA, Fajardo S, Bailbé D, Gangnerau MN, Portha B, Escrivá F, Serradas P, Álvarez C (2006) Undernutrition does not alter the activation of b-cell neogenesis and replication in adult rats after partial pancreatectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291: E913–E921.