



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

LICENCIATURA EN BIOLOGÍA



**“COMPORTAMIENTO DE LA LEPTINA EN EL METABOLISMO
LIPÍDICO EN ADOLESCENTES PRIMÍPARAS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

GLORIA STEPHANIE VILLA JAIMES

ASESOR:

DR. ULISES AGUILERA REYES

COASESORA:

DRA. GEORGINA ISABEL GARCÍA LÓPEZ

Toluca, Estado de México, Julio de 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	6
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. ANTECEDENTES.....	9
3.1 El embarazo adolescente.....	9
3.2 La leptina: generalidades y asociaciones con otras hormonas.....	10
3.3 Principales funciones de la leptina.....	12
3.4 Metabolismo lipídico.....	14
3.5 Metabolismo lipídico regulado por leptina.....	15
3.6 Metabolismo lipídico en el embarazo.....	16
3.7 Perfil lipídico en el embarazo.....	17
3.8 Leptina en el embarazo.....	19
3.9 El síndrome metabólico.....	26
4. HIPÓTESIS.....	28
5. OBJETIVOS.....	28
6. MÉTODO.....	29
6.1 Población.....	29
6.2 Consideraciones éticas.....	29
6.3 Perfil lipídico.....	29
6.4 Análisis de la concentración de leptina periférica	29
6.5 Análisis estadístico.....	30
6.6 Colecta de datos personales y valoración de aporte energético.....	30
7. RESULTADOS.....	31
8. DISCUSIÓN.....	37
9. CONCLUSIONES.....	42
10. REFERENCIAS.....	43

1. RESUMEN

Introducción: El embarazo durante la adolescencia es una etapa que representa un gasto energético elevado para la gestante, durante el cual se ha considerado que tanto la madre como el feto compiten por los recursos energéticos, además de que ésta sufre los cambios metabólicos típicos del embarazo como el aumento en las reservas grasas, así como el aumento en el nivel de lípidos circulantes, por lo que el tejido graso y sus derivados como la leptina, juegan un papel importante en el metabolismo. Existen estudios en los cuales se relaciona la hiperleptinemia con bajo peso al nacer en hijos de madres adolescentes, sugiriendo que ésta continua creciendo mientras el feto sufre una restricción de los recursos energéticos. Estas observaciones indican que la leptina juega un papel importante en el embarazo adolescente, durante el cual altos niveles pueden afectar y comprometer el metabolismo lipídico de la gestante, incluso después del parto. **Objetivo:** Evaluar las concentraciones de ácidos grasos en mujeres primíparas adolescentes y jóvenes antes y después del parto, así como las concentraciones de leptina en adolescentes y adultas primíparas durante el ciclo ovárico a los seis meses posparto. **Materiales y método:** Se tomaron muestras de sangre para determinar el perfil lipídico de 27 gestantes adolescentes antes del parto y 49 gestantes jóvenes antes del parto y se comparó con el perfil lipídico 12 horas después del parto; las mediciones se hicieron mediante el método de inmunoensayo. A los 6 meses posparto se tomó otra muestra para evaluar los niveles de leptina circulante en la etapa folicular y lútea. **Resultados:** Se observó que las gestantes adolescentes tienden a presentar mayores niveles de triglicéridos, LDL y VLDL, mientras que sus niveles de HDL son menores, sin embargo estos valores no son estadísticamente significativos en comparación con las jóvenes. Por otro lado, se encontraron niveles ligeramente más elevados de leptina en primíparas adolescentes a los 6 meses posparto, pero sin diferencias estadísticamente significativas. **Conclusión:** Los niveles ligeramente elevados de leptina en adolescentes primíparas sugieren que la hiperleptinemia se mantiene incluso después del puerperio, provocando alteraciones metabólicas a largo plazo.

2. INTRODUCCIÓN

La incidencia de los embarazos adolescentes en México ha ido en aumento desde el 2006. Tan sólo en 2009 por cada mil mujeres embarazadas había 69 adolescentes, superando las cifras de otros países latinoamericanos como Costa Rica, Chile o Perú. Asimismo, en el censo de 2010 realizado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se estimó que por cada 6 nacimientos al menos uno aconteció en jóvenes entre los 15 y 19 años (16.1%) siendo el Estado de México, Chiapas, Veracruz, Jalisco y Puebla las entidades con mayor incidencia (SEP, 2012). Debido a estas cifras, se han establecido diversos estudios y programas enfocados principalmente en la prevención y la exploración de aspectos que le permitan a este sector desarrollar algunos aspectos de la vida como es su formación, ya que la preocupación principal ha sido el abandono escolar.

Por otra parte, se ha demostrado que el embarazo adolescente representa un riesgo para la salud, puesto que se ha observado que las mujeres adolescentes embarazadas muestran competencia con el feto por los recursos energéticos (Naeye, 1981; Scoll *et al.*, 1994). Ya que una parte importante de los recursos que deberían ser destinados para el crecimiento de la adolescente, tienen que ser desviados hacia la formación, crecimiento y manutención del feto. Por otra parte, se sabe que durante la gestación ocurren una serie de cambios debido a las demandas energéticas que sufre la madre por parte del nuevo individuo, entre las que se encuentran el aumento de las reservas de grasa (Scoll *et al.*, 2000), así como el aumento en el nivel de lípidos circulantes como los ácidos grasos libres y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, indispensables en la formación de membranas y tejidos, así como en la síntesis de importantes moléculas lipídicas de señalización (Osorio, 2000). Por lo que el tejido graso y sus derivados juegan un papel importante en esta fase.

La leptina (del griego "*leptos*" que significa delgado) es una hormona secretada principalmente, aunque no exclusivamente, por el tejido adiposo, inicialmente se encontró en el contexto del control de la ingesta, saciedad y gasto energético, aunque estudios más recientes han atribuido su participación en otros procesos metabólicos

(Sánchez, 2005). Es evidente que la leptina necesita interactuar con otras hormonas para llevar a cabo su participación en diversas funciones principalmente metabólicas, así como para regular su propia secreción y viceversa. Existen diversos estudios en los que se ha demostrado que los altos niveles de leptina se encuentran relacionados con altos niveles de ácidos grasos en sangre (principalmente lipoproteínas de baja densidad) (Reidy y Webber, 1999; Frühbeck, 2002; Sánchez, 2006), por lo que se sugiere que la hiperleptinemia puede ser uno de los componentes del síndrome metabólico (Rodríguez *et al.*, 2002; Zimmet *et al.*, 2005; Alberti *et al.*, 2006; López *et al.*, 2007). El síndrome metabólico es considerado como el conjunto de alteraciones metabólicas, de riesgo lipídico y no lipídico que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, constituido por obesidad de distribución central, disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y la hiperglucemia (Rodríguez *et al.*, 2002; Zimmet *et al.*, 2005; Alberti *et al.*, 2006). Sin embargo, esta afección ha sido poco estudiada en mujeres embarazadas, por lo que en este trabajo se propone que el embarazo a temprana edad puede traer consecuencias como el síndrome metabólico.

3. ANTECEDENTES

3.1 El embarazo adolescente

La gestación es una de las etapas más importantes para definir el éxito reproductivo en los seres vivos (Aguilar-Moreno *et al.*, 2015). En humanos se considera que se alcanza la madurez sexual a partir de los 20 años, cuando termina la adolescencia, período establecido entre los 10 y 19 años (Baena-Rivero *et al.*, 2012). El embarazo se caracteriza por ser una de las etapas más demandantes energética y nutrimentalmente, lo que conlleva a una serie de adaptaciones metabólicas para abastecer las demandas energéticas del individuo en desarrollo, por lo que la condición energética de la mujer previa al embarazo es fundamental para satisfacer las demandas tanto de la gestación como de la lactancia (Aguilar-Moreno *et al.*, 2015). El aumento de peso, aumento de las reservas de grasa (principalmente mamaria y gluteofemoral) y mayor retención de peso después del parto son considerados como demandas metabólicas asociadas al crecimiento materno (Scoll *et al.*, 2000).

Durante la adolescencia, el individuo debe de completar dos procesos fisiológicos primordiales, el crecimiento corporal y la maduración de los caracteres reproductivos de adultos. Debido a esto, un embarazo durante esta etapa podría comprometer metabólica y energéticamente a la adolescente, ya que gran parte de los recursos destinados para la maduración de dichos caracteres son desviados para la formación, desarrollo y manutención del feto ya que las necesidades de ambos, la madre y el feto, no pueden ser simultáneamente y adecuadamente satisfechas (Scoll *et al.*, 1994; Aguilar-Moreno *et al.*, 2015). Además el embarazo adolescente se encuentra relacionado con restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, bajo puntaje Apgar, desnutrición, muerte perinatal y parto prematuro, principalmente. Mientras que en la madre se pueden encontrar consecuencias como infección en el tracto urinario, anemia, aborto, cesárea, trabajo de parto prolongado, además de hipertensión, diabetes mellitus gestacional y preeclampsia que son afecciones que se encuentran relacionadas con los niveles altos de leptina en la madre (Díaz *et al.*, 2002; Aguilar-Moreno *et al.*, 2015).

3.2 La leptina: generalidades y asociaciones con otras hormonas

La leptina es un complejo glucosilado que consta de 146 aminoácidos y pesa 16 kD, es una proteína que comparte estructuras similares con las citosinas (Fig. 1). Como se ha mencionado, fue descubierta en estudios acerca del control de la ingesta, saciedad y gasto energético. Dentro de este contexto se logró aislar el gen *ob/ob* en una cepa de roedores que presentaba hiperglucemia moderada, hiperfagia, obesidad y letargia, asimismo, se le relacionó con una cepa a la que se le denominó *db/db* y que presentaba hiperfagia, obesidad y diabetes más acentuada y asociada con hiperlipidemia (Manuel *et al.*, 2012).

Se han descrito seis isoformas de receptores a leptina (Fig. 1) (ObRa, ObRb o forma larga, ObRc, ObRd, ObRe y ObRf), las cuales se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo, encontrándose en hipotálamo, hipófisis, corteza cerebral, pulmones, riñones, hígado, páncreas, placenta, músculo esquelético, epitelio mamario, tejido graso, entre otros; todas las isoformas del receptor comparten un dominio extracelular localizado en el extremo aminoterminal donde se encuentra la unión con la leptina, sin embargo en el extremo carboxiloterminal cinco de las 6 isoformas (a, b, c, y f) poseen dominios transmembranales, mientras que la forma ObRe sólo posee el segmento extracelular ya que se encuentra de forma circulante (Reidy y Weber, 1999; Sánchez, 2005). La secreción de leptina sigue un ritmo circadiano y depende de la alimentación, ya que ésta se eleva después de la ingesta, mientras que en el ayuno la producción y secreción descienden. Esta hormona es principalmente secretada por los adipocitos, aunque también se ha observado su liberación en otros tejidos como músculo esquelético, mucosa gástrica, células estelares del hígado, estómago, placenta, cordón umbilical y se ha observado que existe mayor concentración en mujeres que en hombres, debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos (San Miguel *et al.*, 2006).

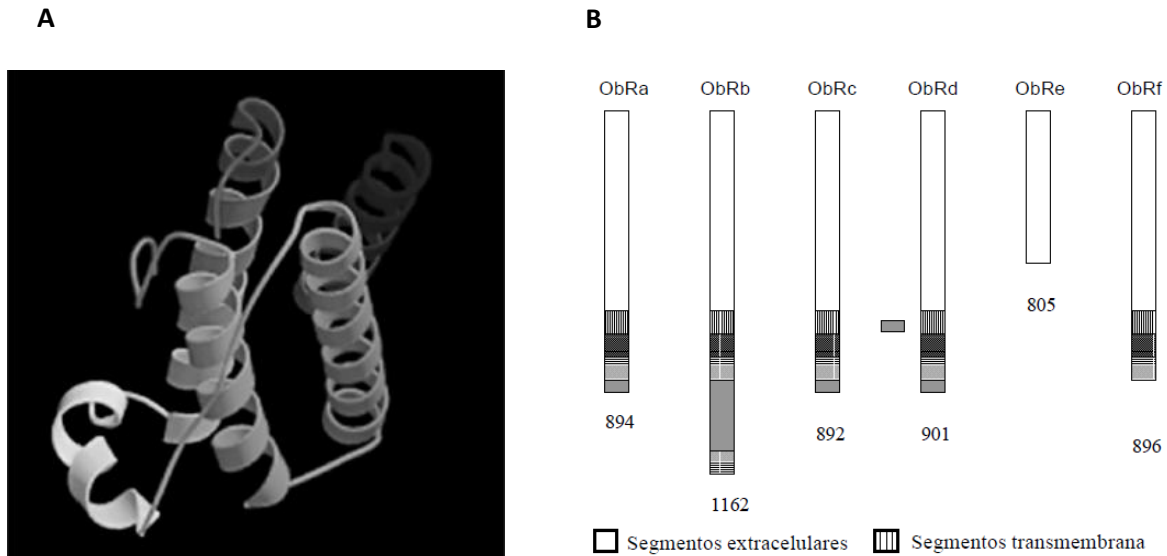


Fig. 1. A) Estructura proteica tridimensional de la leptina que posee un conjunto de cuatro hélices. Tomada de San Miguel *et al.*, 2006. B) Representación esquemática de la estructura general de las isoformas de receptores de leptina (ObR). Las regiones de alta homología entre los diversos subtipos están representados por los mismos símbolos; el número total de residuos de aminoácidos está indicado en la parte inferior del esquema correspondiente a cada subtipo. Tomada de Sánchez, 2005.

El modo de acción más conocido de esta hormona es mediante la señalización de los núcleos hipotalámicos dorsal, ventral, medial y premamilar, suprimiendo el apetito por medio de la inhibición de factores orexigénicos como el neuropéptido Y, aunque se ha observado que también puede actuar directamente sobre el tejido graso independientemente de la mediación hipotalámica (Wang *et al.*, 1999; Vázquez, 2006).

Tras varios años de estudio, se determinó que la regulación de la expresión de la leptina se encuentra relacionada con los depósitos de grasa del individuo. De esta manera, la cantidad de triacilglicerol almacenada en los adipocitos es proporcional a la cantidad de leptina producida por cada uno de éstos, provocando que los niveles de leptina sérica sean equivalentes a la cantidad de grasa corporal. Por otra parte, parece ser que la insulina también juega un papel importante en los cambios de la secreción de la leptina, ya que la insulina estimula la expresión del gen de la leptina (*ob*), elevando sus niveles en plasma, además de que estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis en adipocitos e hígado (Unger, 2000; Sánchez, 2005; Araújo-Vilar *et al.*, 2014). También se ha observado que la leptina actúa en el metabolismo de la glucosa aumentando el volumen y absorción de

ésta, pero disminuyendo el contenido de glucógeno hepático, sin cambios en los niveles de insulina circulante (Frühbeck *et al.*, 1998). Además, se ha encontrado que los andrógenos, los ácidos grasos de cadena larga y las catecolaminas inhiben la síntesis de la leptina, mientras que los estrógenos y los glucocorticoides (en conjunto con la insulina) son reguladores positivos de ésta (San Miguel *et al.*, 2006).

3.3 Principales funciones de la leptina

Respecto al control de la ingesta y saciedad, se sabe que después de la ingesta los niveles de leptina ascienden tras lo cual ésta viaja a través del torrente sanguíneo señalizando al hipotálamo. Tras ésta señalización, se sabe que se disminuye la expresión del gen del neuropéptido Y, un fuerte estimulador del apetito. Además, esta hormona puede modular el apetito por medio de otras vías de señalización independientes del neuropéptido Y; anfetaminas, cocaína, hormona reguladora de corticotropina, galanina, colecistoquinina, hormona concentradora de melanina, neurotensina, proopiomelanocortina, orexina y otros, probablemente también participen en el control del apetito mediante la acción de la leptina (Reidy y Webber, 1999).

Además se le han atribuido otras funciones como proteger a los tejidos no adiposos de la lipotoxicidad (proceso por el cual se inhibe la secreción de insulina por el aumento crónico de los ácidos grasos libres) durante periodos de altas ingestas calóricas, ya que los triacilglicerol almacenados en tejidos no adiposos pueden ser hidrolizados aumentando los niveles de acil graso-CoA y aumentando el sustrato disponible para el metabolismo no oxidativo, esto podría ser la causa de la lipotoxicidad, ya que los altos niveles de triacilglicerol pueden servir como indicador de metabolismo no oxidativo (Unger, 1995; 2000).

Por otra parte, también posee una acción lipolítica en el tejido adiposo e inhibe los efectos antilipolíticos y lipogénicos de la insulina (Sánchez, 2005). También se le ha relacionado con tener un efecto en la termogénesis, en la estimulación del metabolismo de la glucosa incrementando la rotación de ésta y disminuyendo el glucógeno hepático, además de participar en el músculo aumentando el glucógeno e induciendo la oxidación de ácidos

grasos principalmente en músculo esquelético (Muio *et al.*, 1997; López-Soriano *et al.* 1998; Minokoshi *et al.*, 2002) también promueve la oxidación de ácidos grasos en adipocitos y miocitos (Araújo-Vilar *et al.*, 2014).

La leptina también participa en la salud reproductiva principalmente en mujeres, debido a que la reproducción es uno de los procesos más caros energéticamente hay autores que sugieren que el tratamiento exógeno de leptina tiene claros efectos en diferentes aspectos de la reproducción y, por lo tanto, tiene el potencial de desempeñar un papel en el control energético de la reproducción (Schneider *et al.*, 2000). La leptina puede actuar en la reproducción a cuatro niveles, el primero es ejerciendo un efecto central en el hipotálamo a través de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y en la pituitaria mediante la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH), la hormona estimulante (LH) y el estradiol al regular las oscilaciones de los niveles de LH y estradiol. El segundo es su rol en la implantación, ya que se ha encontrado que está presente en el endometrio así como en los blastocistos. El tercero es su efecto directo en el desarrollo del oocito y el embrión ya que su receptor también se encuentra en el embrión antes de ser implantado y en el endometrio (Cervero *et al.*, 2005). Por último, sus efectos durante la gestación como regular el gasto energético de la madre y las funciones neuroendócrinas (Sagawa *et al.*, 2002; Zanin *et al.*, 2011; Aguilar-Moreno *et al.*, 2015).

Otras de las acciones periféricas en las cuales se piensa que la leptina participa, es en la angiogénesis, ya que se encontró que las células endoteliales expresan la forma larga del receptor (ObRb) a leptina, además de que en cultivos dichas células se agregaban formando tubos y mostraban un conjunto reticular similar a la vasculatura tisular (Bouloumie *et al.*, 1998). Mientras que en otros estudios se encontró que la administración intravenosa de leptina incrementa tanto la presión arterial media como la frecuencia cardíaca, además de que la presencia de receptores en regiones cerebrales y órganos periféricos como el corazón, riñones y glándulas suprarrenales permiten sospechar que esta hormona participa en la regulación de la presión sanguínea (Fühbeck, 2002).

3.4 Metabolismo lipídico

Los adipocitos almacenan más del 90% de las reservas de energía en forma de triacilglicerol, que pueden ser hidrolizados, proceso al que se le conoce como lipólisis, por medio de una estimulación hormonal para liberar ácidos grasos y glicerol, que puede seguir dos vías, una es la β -oxidación para producir ATP y la otra es la reesterificación para volver a triacilglicerol (TAG). En la primera vía, los ácidos grasos libres (no esterificados y con grupo carboxilo) circulan por la sangre unida a la proteína portadora albúmina sérica en un enlace no covalente. Los procesos de lipogénesis y lipólisis se encuentran mediados principalmente por la disponibilidad de ácidos grasos libres, que son liberados al espacio intersticial y posteriormente a la circulación (Stich y Berlan, 2004). Los procesos de lipólisis y liberación de ácidos grasos libres se llevan a cabo para abastecer las demandas metabólicas del cuerpo, dependiendo de la situación fisiológica dada. Si este proceso falla, no sólo se afecta la compensación energética, sino que también puede haber un exceso de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, lo que puede provocar disturbios metabólicos como diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico. La lipólisis se origina por todas aquellas hormonas que al acoplarse a su receptor provoquen la activación de la proteína G_s , llevándose a cabo la cascada de señalización (estimulación de la adenilato ciclasa y formación de cAMP), mientras que será inhibida por las hormonas cuyo receptor esté asociado a la proteína G_i (menor concentración de cAMP) (Moreno y Martínez, 2002; Sánchez, 2006). A continuación se muestra un esquema general de la lipólisis (Fig. 2).

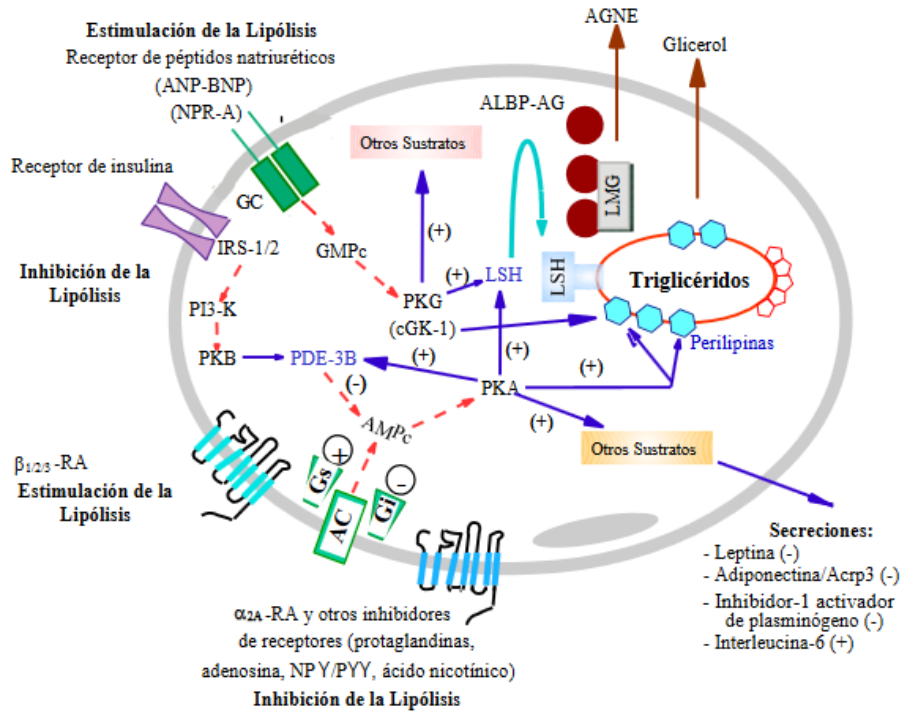


Fig. 2. La lipólisis en adipocitos se da bajo control nervioso y hormonal. La norepinefrina y la epinefrina son las responsables de la estimulación del metabolismo de grasas por medio de 3 subtipos de receptores β-adrenérgicos (β- y α_{2A}-Adrenérgicos) (RA). La lipólisis se origina principalmente por el incremento en los niveles de cAMP, activación de la proteína quinasa A (PKA) y la fosforilación activa de la lipasa sensible a hormonas (LSH) y de la perilipina A, siendo la LSH el enzima de mayor influencia en la regulación de la lipólisis estimulada por receptores adrenérgicos en el citosol de la célula. Adenilato Ciclasa (AC); proteínas G (Gs, Gi); Receptor de Insulina (IRS-1/2); Proteína Quinasa B (PKB); Quinasa (PI3 [PI3-K]); Fosfodiesterasa tipo 3B (PDE-3B); Guanilato Ciclasa (GC); Receptor de Péptidos Natiruréticos (NPR-A); Proteína Cinasa G (PKG, cGK-1); Lipasa de Monoglicéridos (LMG); Neuropeptido Y (NP Y) y Péptido YY (PYY); Proteínas que enlazan lípidos en adipocito (ALBP); Ácidos Grasos (AG); Ácidos Grasos No Esterificados (AGNE) (+ = estimulación; - = inhibición. (Adaptada de Sánchez, 2006).

3.5 Metabolismo lipídico regulado por leptina

Se han desarrollado una gran variedad de estudios para demostrar que la leptina tiene un modo de acción parácrina o autócrina en las tasas de síntesis y degradación de lípidos, el hecho de que estos experimentos han sido *in vitro*, nos sugiere que se debe de tener cuidado al extrapolar dichos resultados a condiciones *in vivo*, donde existen otro factores. Se ha sugerido que la leptina puede mediar el metabolismo de los ácidos grasos cambiando los niveles y concentración de algunos mRNA de ciertos enzimas; la presencia de leptina inhibe la expresión del enzima *acetilCoA carboxilasa* en adipocitos (enzima que

limita la velocidad de la síntesis de ácidos grasos de cadena larga y esencial para la conversión de carbohidratos en ácidos grasos libres y almacenamiento calórico como triacilglicerol); en ratones con altas concentraciones de leptina se aumentó la expresión del mRNA del enzima *lipasa sensible a hormonas LSH* (enzima lipolítica clave para la estimulación de la lipólisis), mientras que causa una disminución en la expresión del mRNA del enzima *sintasa de ácidos grasos* (enzima lipogénica). La *LSH* es una enzima controlada por los niveles de cAMP, y se sugiere que la leptina, junto con el glucagón y las catecolaminas, estimulan la lipólisis por medio del aumento de las concentraciones de cAMP (Reidy y Webber, 1999; Sánchez, 2006).

Por otra parte, se ha observado que el almacenamiento de triacilglicerol no es exclusivo del tejido graso, ya que también se ha encontrado que órganos como el páncreas, hígado y músculo esquelético también llegan a almacenar grasas. Existen estudios en los que al tratar con leptina a los islotes pancreáticos de ratas causa un incremento en la oxidación de ácidos grasos y una disminución en la reesterificación, dando como resultado concentraciones bajas de triacilglicerol, mientras que en las ratas carentes de la forma larga del receptor a leptina se muestra una expresión elevada del *acil-CoA sintasa* y el *glicerol fosfato aciltransferasa* (enzimas que participan en la síntesis de lípidos) y una expresión disminuida de la *acil-CoA oxidasa* y la *carnitina palmitoil transferasa I (CPT₁)* (enzimas involucradas en la β -oxidación) lo que sugiere que una de las funciones de la leptina es la de mantener el contenido de triacilglicerol bajo en las células no adiposas, limitando el almacenamiento de estas sustancias a los adipocitos, ya que concentraciones excesivas de triacilglicerol en estos tejidos puede provocar lipotoxicidad y apoptosis, condiciones que pueden conducir a diabetes y otras alteraciones metabólicas (Reidy y Webber, 1999; Frühbeck, 2002).

3.6 Metabolismo lipídico en el embarazo

El embarazo normal es una de las etapas (además de la lactancia) más activas del anabolismo controlado, que se caracteriza por alteraciones significativas en la composición corporal y metabolismo energético. La variación de peso va desde la pérdida

hasta el aumento de 23 kg, aunque hay diferencias entre individuos (Sattar *et al.*, 1998). Incluido en ese peso, se encuentran las reservas de grasas maternas que aumentan a partir del segundo trimestre y descienden al término del embarazo, movilizándose para soportar el crecimiento rápido del feto; esta grasa acumulada es almacenada principalmente vía subcutánea, en muslos y abdomen proveyendo de energía durante los últimos meses de gestación y durante la lactancia (Osorio, 2000).

Durante el ayuno, en mujeres embarazadas, existe un fenómeno conocido como “hambre acelerada” el cual consiste en el aumento en la lipólisis de tejido adiposo y el uso metabólico de sus productos, observándose altos niveles de ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y glicerol, en comparación con mujeres no embarazadas; mientras que los niveles de ácidos grasos en plasma fetal permanecen bajos, dando a suponer que el feto puede obtener energía de los cuerpos cetónicos, que atraviesan placenta libremente, además de que se benefician indirectamente de los altos niveles de glicerol materno, ya que este puede ser convertido a glucosa por la madre, por lo que incluso durante el ayuno, la madre provee de substratos necesarios al feto a expensas del metabolismo de los lípidos en sus propios tejidos (Osorio, 2000).

3.7 Perfil lipídico en el embarazo

Durante el embarazo normal, los niveles de lípidos aumentan, incluyendo los niveles de triglicéridos y colesterol total conforme la edad gestacional va avanzando. Estos componentes son importantes para ambos, para la madre a quién aportan una fuente de energía valiosa para el mantenimiento de su metabolismo basal y para favorecer el desarrollo del feto ya que son absorbidos por la placenta, metabolizados y transportados al nuevo individuo en varias formas para la construcción de sus membranas celulares. A pesar de ello, altos niveles de estos lípidos también se encuentran asociados con afecciones como parto prematuro y preeclampsia, mientras que bajos niveles de colesterol pueden provocar parto prematuro (Ywaskewycz *et al.*, 2010; Vrijkotte *et al.*, 2012).

El inicio del embarazo es considerado como una etapa anabólica, en la cual es necesaria la producción hepática de triglicéridos, mientras que el último trimestre de gestación es referido como una etapa catabólica para poder degradar los triglicéridos desde los adipocitos, por lo que el metabolismo de la gestante se ve en la necesidad de almacenar energía desde el primer trimestre para abastecer los requerimientos del último trimestre, teniendo como consecuencia cambios y adaptaciones en el metabolismo lipídico de la madre. Se sabe que el colesterol total aumenta de forma moderada, mientras que los niveles de triacilglicerol plasmático aumenta drásticamente, produciendo sensibilidad a la insulina (Osorio, 2000; Ywaskewycz *et al.*, 2010).

Existen diversos estudios donde se evalúa el perfil lipídico de la madre, como el realizado por Landázuri *et al.*, (2006) quienes realizaron un estudio con 422 mujeres gestantes durante los tres trimestres del embarazo con el fin de definir el comportamiento de los lípidos y lipoproteínas durante la progresión del embarazo. Encontraron que el colesterol total (CT) aumenta un 30.8% entre el primer y segundo trimestre y 49% entre el segundo y tercer trimestre; respecto al colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (c-LDL) entre el primer y segundo trimestre aumentó un 27.9% mientras que entre el segundo y tercer trimestre aumentó 49.4%; para el colesterol unido a lipoproteína de muy baja densidad (c-VLDL) entre el primer y segundo trimestre aumentó 85.5% mientras que entre el segundo y tercer trimestre aumentó 134%. El porcentaje de triacilglicerol (TAG) aumentó 86% entre el primer y segundo trimestre mientras que entre el segundo y tercer trimestre aumentó 137.8%. Los niveles de colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (c-HDL) mostraron un comportamiento opuesto ya que tendieron a disminuir, el porcentaje de disminución entre el primer y segundo trimestre fue de 3.2% mientras que entre el segundo y tercer trimestre fue de 16.8%. Este grupo de investigación asume que la hipertrigliceridemia es normal durante el embarazo, sin embargo en algunas gestantes se mostró de manera drástica por lo que mencionan que se debe a mutaciones genéticas, abuso de alcohol, diabetes o ganancia de peso.

Otro grupo de investigación en Amsterdam (Vrijkotte *et al.*, 2012), realizaron un amplio estudio de cohorte donde determinaron los niveles de TAG y CT en el primer trimestre de

gestación (aproximadamente a las 12 semanas) durante un año. El tamaño de la muestra fue de 4008 mujeres de las cuales el 56.4% eran nulíparas con una edad promedio de 30.9 años. Encontraron niveles de TAG más altos en mujeres mayores, de aproximadamente 35 años, mientras que el CT fue más bajo en mujeres jóvenes, de 25 años aproximadamente. Mencionan que los niveles plasmáticos de TAG en el primer trimestre se asocian positivamente con las aversiones del embarazo como preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo, esto debido probablemente a que los lípidos circulantes ejercen un efecto perjudicial directo sobre la vasculatura placentaria.

3.8 Leptina en el embarazo

Durante el embarazo normal se ha observado una ligera resistencia a la insulina, ya que conforme éste avanza el mantenimiento de la normoglucemia se asocia con el aumento progresivo de la insulina circulante (Sattar *et al.*, 1998), además se sabe que la resistencia a la insulina se encuentra relacionada con una elevada concentración de leptina sérica por lo que se ha sugerido que la hiperleptinemia (altas concentraciones de leptina sérica) es parte de la resistencia a la insulina (Laivouri *et al.*, 2000). Estas observaciones han permitido desarrollar estudios en los que se sugiere que en el embarazo normal uno de los cambios y adaptaciones metabólicas que debe sufrir la madre es la resistencia a la insulina junto con la hiperleptinemia. Por otra parte, hay estudios que sugieren que los altos niveles de leptina encontrados durante esta etapa llevan a un estado de resistencia a la leptina similar a la insulina propia de la gestación (Laivuori *et al.*, 2000; Ruiz-Hoyos *et al.*, 2014).

La leptina también puede ser considerada como una de las hormonas gestacionales, ya que sus niveles periféricos alcanzan su pico en el segundo trimestre del embarazo y se mantiene hasta después del parto (Domali y Messinis, 2002).

A partir del descubrimiento de la leptina y de sus principales funciones metabólicas, los estudios en relación al peso y enfermedades metabólicas son amplios, entre los que destacan aquellos relacionados con la obesidad y diabetes. Como se ha mencionado previamente, el embarazo es una etapa en la que la mujer sufre de aumento de peso así

como de aumento en los niveles de glucosa sérica ya que esta hormona se ha relacionado recientemente con estos sucesos.

Butte *et al.* (1997) realizaron un estudio con el fin de caracterizar la leptina sérica en mujeres embarazadas y lactantes e investigar los factores que influyen la expresión de la leptina en mujeres reproductivas. Se analizó la leptina sérica, composición corporal y gasto energético de 65 mujeres sanas (no fumadoras) con un promedio de edad de 29 años, a las 36 semanas de gestación y a los 3 y 6 meses posparto, con un aumento de peso gestacional de 15.9 ± 5.2 kg. Las mujeres dieron a luz a bebés sanos con un peso promedio de 3.46 ± 0.465 kg. Los resultados obtenidos en este estudio fueron niveles más altos de leptina sérica en ayunas durante la semana 36 de gestación (29.8 ± 17.0 ng/mL) que a los 3 (18.0 ± 15.2 ng/mL) y 6 meses (18.0 ± 15.8 ng/mL) posparto, además de una correlación positiva entre el peso corporal y el índice de masa corporal IMC ($r = 0.51, 0.53, 0.49$) en los tres periodos de estudio. También encontraron que la normalización de los elevados niveles de leptina durante el embarazo estuvieron asociados con los cambios en el peso corporal y grasa corporal, pero también con la insulina en ayunas a las 36 semanas de gestación (9.3 ± 3.9 mUI/mL) y a los 3 (7.6 ± 3.3 mUI/mL) y 6 meses (8.6 ± 3.9 mUI/mL) posparto ($r = 0.35, 0.41, 0.56$; $P = 0.001$). Por otra parte, la retención de peso después del parto (hasta 18 kg) se asoció con los niveles de leptina, apoyando el papel de la leptina como una señal aferente en un circuito de retroalimentación que regula la masa corporal (defectuosa en personas que presentan obesidad). Como se ha mencionado previamente, el embarazo se caracteriza por resistencia a la insulina conforme avanza la gestación, y como la obesidad en humanos también se caracteriza por este padecimiento (hiperinsulinemia), se observa una estrecha relación entre hiperinsulinemia e hiperleptinemia, sugiriendo que la expresión del gen *ob* puede estar mediada por la insulina (ambas se encuentran suprimidas durante el ayuno). A pesar de la estrecha relación entre insulina y leptina en ayunas, no se encontró un efecto independiente de la insulina sobre la leptina después de controlar la grasa corporal, además de que esta hormona no parece ser sensible a los cambios metabólicos agudos. Durante el embarazo, deben de existir factores aparte de la grasa corporal que regulen la expresión del gen *ob*.

En este estudio la relación entre la leptina y la grasa corporal no difirió entre el embarazo y el posparto.

Posterior a este estudio, Sivan *et al* (1998) realizaron un estudio en el que midieron la leptina y determinaron su relación con hormonas placentarias midiendo los niveles de leptina durante el embarazo y a los 3 meses posparto, tomando en cuenta dos grupos (55 mujeres), el primero de 29 gestantes sanas y el segundo de 18 mujeres que tuvieron cesárea, a ambos grupos también les tomó muestra los tres días postparto. En el primer grupo se observó que las concentraciones de leptina fueron aumentando conforme avanzaba el embarazo, entre las 12 y 24 semanas, y se mantuvo hasta el parto, mientras que a las 12 semanas posparto los niveles fueron más bajos que a las 36 semanas de gestación (7.72 ± 1.35 vs 13.33 ± 1.92 ng/mL, $P < .005$, $n = 27$). También observaron que los niveles de leptina plasmática en ayunas fueron más altos justo antes del parto que a los tres días posparto (34.12 ± 4.90 vs 7.33 ± 1.35 ng/mL), mientras que en las mujeres con cesárea no ocurrió de la misma manera (niveles antes de la cirugía= 13.5 ± 2.7 ng/mL vs niveles tres días después de la cirugía= 14.5 ± 2.4 ng/mL). La variación en los niveles de insulina no fue significativa entre el parto (41.2 ± 6.8 μ U/mL) y a los 3 días postparto (39.0 ± 10.0 μ U/mL), pero la relación entre insulina y leptina sí fue significativa a los tres días posparto. Con estos resultados demostraron que los niveles de leptina incrementan considerablemente durante la primera mitad de la gestación y disminuyen inmediatamente después del parto. La posible explicación a este fenómeno pueden ser los cambios en la grasa corporal, la producción de leptina por parte de la placenta, la hiperinsulinemia y la estimulación de hormonas gestacionales; aunque los autores del estudio hacen énfasis en la producción de leptina por la placenta, ya que la secreción de hormonas (estrógenos, progesterona, prolactina, lactógeno placentario humano) está relacionada con el incremento del tamaño de la placenta, por lo que los niveles altos de leptina al final del embarazo pueden estar asociados con el tamaño de la placenta, ya que esta dobla su tamaño entre las semanas 24 y 36 de gestación, aunque las tasas de secreción de leptina por parte de la placenta aún son desconocidas.

También, se ha observado que llegan a existir ciertas complicaciones asociadas con las altas concentraciones de leptina durante la gestación; cuando se llega a presentar hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia) las mujeres suelen mostrar niveles elevados de leptina hasta después del parto (Scoll *et al.*, 2000). En un estudio realizado en Helsinki, Finlandia, un grupo de investigadores (Laivouri *et al.*, 2000) examinaron los niveles de leptina sérica y su relación con el nivel de insulina y la sensibilidad a la insulina durante y después del embarazo con preeclampsia y embarazo normal. Analizaron a 38 mujeres nulíparas entre las 29 y 39 semanas de gestación, 22 eran preeclámpticas (presión arterial >140/90 mmHg) y 16 con embarazo normal (todas saludables antes del embarazo), posterior a esto se realizó una segunda toma de muestra las 12 semanas posparto. Los resultados fueron que las mujeres preeclámpticas presentaban niveles más altos de leptina que el control (34.6 ± 3.9 vs 20.0 ± 3.3 $\mu\text{g/L}$, $P = .002$), mientras que la relación entre leptina e insulina en ayunas fue positiva en ambos grupos, preeclámpticas ($r = .47$, $P = .03$) y embarazo normal ($r = .52$, $P = .04$); la sensibilidad a la insulina no estuvo relacionada con los niveles de leptina en ningún grupo. Estos resultados sugieren que la relación entre la leptina sérica y la proteinuria (presencia de proteína en la orina) están asociadas de manera directa o indirecta en la elevación de la leptina sérica y los cambios renales durante la preeclampsia, aunque es posible que los altos niveles de leptina durante esta etapa en mujeres preeclámpticas se deba a una liberación a partir de fuentes placentarias como respuesta a la hipoxia placentaria (Barber *et al.*, 2001). Por otra parte, aparentemente la preeclampsia conduce a un estado en el que se aumenta la resistencia a la insulina; el principal sitio de resistencia a la insulina es el músculo, aunque los adipocitos también llegan a ser afectados puesto que los niveles de ácidos grasos se encuentran aumentados durante esta etapa, mostrando una reducción en el efecto antilipolítico de la insulina, disminuyendo las tasas de lipólisis en la madre. Se hicieron estudios 3 meses después del parto, y se observó que los niveles de leptina habían bajado tanto en el grupo control como en el de las mujeres con preeclampsia previa, también se dedujo que la leptina sérica se encuentra estrechamente asociada con la sensibilidad a la insulina durante el puerperio de las mujeres preeclámpticas y asociado con el rol de la

glucosamina, que es un factor asociado con la resistencia a la insulina, como una señal de detección de nutrientes para estimular la producción de leptina (Laivouri *et al.*, 2000).

Otro grupo de investigación (Teppa *et al.*, 2000) realizó un estudio en el que midieron los niveles de leptina libre y unida en embarazadas preeclámpticas, embarazadas normales y en mujeres que nunca habían estado embarazadas con el fin de comprobar que la leptina en su forma circulante libre es la que incrementa en el embarazo y aún más en la preeclampsia. Tomaron muestra de sangre a 54 mujeres, 18 nulíparas con preeclampsia (a las 36.6 ± 0.4 semanas de gestación; 26.5 ± 1.5 años), 18 con embarazo normal (a las 38.2 ± 0.4 semanas de gestación; 21.1 ± 0.8 años) y 18 sin ningún embarazo (24.5 ± 1.2 años), con el fin de evaluar el efecto prolongado del embarazo sobre la concentración de leptina, con cambios en los niveles de leptina presentes hasta dos años posteriores al parto. Tanto la leptina total como la libre fue más alta en mujeres preeclámpticas (leptina libre = 41.8 ± 5.6 ng/mL) que en el grupo con embarazo normal y sin embarazo (leptina libre = 25.9 ± 4.1 ng/mL; 11.0 ± 2.0 ng/mL). Con estos resultados se piensa que el incremento en los niveles de leptina en mujeres preeclámpticas debe ser biológicamente relevante, y ya que en humanos los niveles de leptina se encuentran relacionados con el Índice de Masa Corporal (IBM), sin embargo durante la gestación esta correlación no se aplica ya que el IBM no se relaciona específicamente con los depósitos grasos sino con otros factores como mismo feto, placenta, fluido amniótico, entre otros. Este grupo de investigación propone que el incremento en la concentración de leptina durante la preeclampsia se debe a una posible respuesta adaptativa por parte del feto a la perfusión reducida, para abastecer las demandas metabólicas fetales, ya que un aumento en la liberación de leptina placentaria hacia la madre provocaría mayores tasas de lipólisis dando como resultado mayor cantidad de ácidos grasos libres y por lo tanto mayor disponibilidad de glucosa para el feto, compensando la reducción en la perfusión placentaria.

Ruiz-Hoyos *et al.* (2011) realizaron un estudio en el cual determinaron los niveles de leptina durante el embarazo con el fin de establecer la relación entre la leptina y las complicaciones del embarazo en Armenia, Colombia. Se tomaron muestras de sangre para

medición de leptina a 59 gestantes antes de las 15 semanas de embarazo, luego entre las 28 y 30 semanas. Cabe mencionar que 54 contaban con menos de 10 semanas de gestación al iniciar el estudio, 40 eran pacientes primigestantes y 3 presentaban obesidad a su ingreso. En la muestra del ingreso los niveles de leptina fueron en promedio 20.3 ng/mL y de las semanas 28 a la 30 fue de 39.3 ng/mL, lo cual marca una diferencia significativa. El peso promedio de los recién nacidos fue de 3.270 kg, aunque hubo dos neonatos con peso menor de 2.500 kg cuyas madres mostraban niveles de leptina por debajo del promedio de la población estudiada (11 y 13.5 ng/mL respectivamente). Con estos resultados se comprueba que la leptina aumenta significativamente en el segundo trimestre de gestación, con un pico y estabilización durante la semana 28.

La mayoría de los estudios en los que se relaciona a la leptina con el embarazo ha sido en mujeres adultas y poco se sabe sobre las afecciones que puede provocar en embarazadas gestantes. Scoll *et al.* (2000) han sido de los pioneros en este tema, ya que realizaron un estudio en el cual pretendían determinar si la leptina es un biomarcador para el crecimiento materno continuo. Analizaron las concentraciones de leptina en 162 adolescentes grávidas en crecimiento y sin crecimiento (≤ 18 años) y en grávidas maduras (19-29 años) en tres períodos: al inicio del embarazo, a la semana 28 y a las 6 semanas posparto. Los resultados que obtuvieron al inicio del embarazo mostraron poco cambio entre los grupos (adolescentes en crecimiento= 1.15 ± 0.10 nmol/L, adolescentes sin crecimiento= 1.27 ± 0.09 nmol/L y control= 1.21 ± 0.15 nmol/L). A la semana 28 de gestación hubo un aumento en los niveles de leptina principalmente en las adolescentes en crecimiento (1.72 ± 0.08 nmol/L, adolescentes sin crecimiento= 1.34 ± 0.07 nmol/L y control= 1.27 ± 0.09 nmol/L). Finalmente en la semana 6 posparto las adolescentes en crecimiento mostraron mayores niveles de leptina que al principio del embarazo (1.48 ± 0.08 nmol/L, adolescentes sin crecimiento 0.95 ± 0.07 nmol/L y control 1.00 ± 0.09 nmol/L). Por otra parte, el incremento en los niveles de leptina se asoció con menor peso al nacer de los neonatos y restricción del crecimiento intrauterino a pesar de los aumentos de las reservas grasas típicas del embarazo, esto en relación con el crecimiento materno, además de que los niveles de leptina en las adolescentes en crecimiento aumentaron

durante el embarazo manteniéndose incluso después del parto. Aparentemente el pico de leptina en la semana 28 de gestación determina el aumento en las reservas de grasa dirigidas al desarrollo de las adolescentes gestantes. Algunas hormonas placentarias como el lactógeno placentario humano, prolactina, progesterona y estrógeno desempeñan un papel como sustrato metabólico para el uso de energía; el lactógeno placentario humano tiene una acción antiisulina y lipolítica, por lo que estimula la liberación de ácidos grasos en los adipocitos maternos. Durante el último trimestre de la gestación, la oxidación de la glucosa se inhibe y se traslada a la oxidación de la grasa almacenada, preservando la glucosa materna para el feto. Si existe reducción en las tasas lipolíticas de las reservas de grasa materna se reduce la disponibilidad de ácidos grasos endógenos, restringiendo la glucosa para la madre y disminuyendo la disponibilidad para el feto, lo que puede provocar que el crecimiento de éste se vea restringido mientras que la madre adolescente sigue creciendo gracias a las reservas grasas.

De acuerdo con Aguilar-Moreno *et al.* (2015), la maternidad a edad temprana representa un modelo de deficiencia de energía. Este grupo realizó un estudio en el que sugieren que esta etapa representa un conflicto en la asignación de energía, ya que al no haber alcanzado su desarrollo corporal completo las adolescentes obtendrán depósitos de grasa más bajos (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga) en grasa mamaria y gluteofemoral afectando el estatus hormonal, peso y condición fisiológica neonatal. Tomaron muestras de sangre a 71 mujeres divididas en 4 grupos: 24 adolescentes nuligrávidas (18-19 años), 23 adultas nuligrávidas (20-24 años), 12 adolescentes primíparas (con embarazo a término antes de los 18 años) y 12 adultas primíparas (con embarazo a término a los 18 años o más). Los parámetros que utilizaron para integrarlas en el estudio fueron: ciclo menstrual regular con duración promedio de 28 ± 7 días, tener más de 6 meses después del último embarazo o lactación, que estuvieran clínicamente sanas con peso normal de acuerdo a su talla, entre otros. Los parámetros que midieron fueron el estatus hormonal (progesterona, estradiol y leptina) durante el ciclo menstrual, de los cuales obtuvieron que en ambos grupos (adolescentes y adultas) las concentraciones de leptina incrementaron en la fase folicular temprana y disminuyeron en

los días cercanos a la fase preovulatoria, manteniendo una mayor concentración en las adolescentes primíparas en comparación con las adultas, sin diferencias significativas entre la leptina folicular y la leptina lútea.

3.9 El síndrome metabólico

El diagnóstico del síndrome metabólico ha estado en controversia por años, desde que fue descrito hace más de 50 años, a pesar de esto la definición más usada incluye intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, obesidad central, dislipidemia e hipertensión en una misma persona. Los estudios entorno a esta enfermedad han sido más enfatizados en deficiencias metabólicas relacionadas con insulina y diabetes, por lo que Courten *et al.*, (1997) realizaron un estudio en donde exploraron la relación entre la leptina con los factores clave de las enfermedades vasculares y de ésta manera proponer a ésta hormona como un componente central del síndrome metabólico independiente de hiperinsulinemia y obesidad. Trabajaron con hombres y mujeres mayores (entre los 41 y 53 años). Sus resultados muestran que la leptina se asocia con las variables clave del síndrome metabólico y con la sensibilidad a la insulina independiente de obesidad, además de que sugieren que la leptina se puede relacionar con la masa de tejido graso, ya que puede servir como una medición de la obesidad en lugar de las medidas antropométricas.

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son considerados como predictores de la diabetes tipo 2, enfermedad que puede ser parte del grupo de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) que comprenden al síndrome metabólico. A pesar de ello, hay estudios en los que se han propuesto que la hiperleptinemia, en conjunto o separada a la hiperinsulinemia, puede ser un factor en el desarrollo de ECV que forman al síndrome metabólico. La hiperleptinemia podría ser un factor clave en la etiología del síndrome metabólico, ya sea directamente o a través de su influencia en la regulación de la sensibilidad a la insulina (Zimmet *et al.*, 1999),

Por otra parte, la prevalencia del síndrome metabólico en adolescentes (10-19 años) en México es de 9.4%, esto relacionado directamente con el peso y con antecedentes familiares de obesidad. Además, los factores de riesgo más comunes en el síndrome

metabólico son la hipertrigliceridemia, la obesidad abdominal y niveles bajos de colesterol unido a proteínas de alta densidad (cHDL), y se ha encontrado que en adolescentes con sobrepeso u obesidad son más propensos a desarrollar esta afección en un futuro (Cárdenas-Villareal *et al.*, 2010).

Como se puede ver, la leptina juega un papel importante en el metabolismo lipídico, su rol durante el embarazo indica que su regulación es primordial para no comprometer tanto a la madre como al feto. Sin embargo aún son escasos los estudios en los que se explore su relevancia en adolescentes embarazadas y su efecto en el metabolismo de los ácidos grasos. Por lo tanto, en este trabajo se describe cómo las concentraciones altas de leptina pueden alterar el metabolismo lipídico en adolescentes primíparas en comparación con las jóvenes primíparas.

4. HIPÓTESIS

Si los niveles de ácidos grasos durante el último trimestre de gestación en adolescentes primíparas son más elevados que en las jóvenes primíparas, entonces las concentraciones de leptina a los seis meses posparto serán más elevadas en adolescentes primíparas que en jóvenes primíparas.

5. OBJETIVOS

- * Evaluar las concentraciones de ácidos grasos en mujeres primíparas adolescentes y jóvenes antes y después del parto.
- * Evaluar las concentraciones de leptina en adolescentes y adultas primíparas durante el ciclo ovárico a los seis meses posparto.

6. MÉTODO

6.1 Población. 76 mujeres gestantes que se dividieron en dos grupos de acuerdo con la edad materna; grupo uno: 27 gestantes adolescentes menores de 20 años grupo dos: 49 gestantes jóvenes entre 20 y 28 años. Todas las mujeres tuvieron 38 semanas de gestación.

Las mujeres fueron reclutadas en el Hospital General de Atlacomulco pertenecientes al Sistema de Protección Social en Salud (Seguro popular), se excluyeron todas aquellas gestantes con desórdenes hipertensivos y tiroideos previos, diabetes, y diabetes gestacional. Todas las participantes eran residentes del municipio urbano de Atlacomulco, Estado de México y de estrato socioeconómico media-bajo, según la definición del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI, 2015). Para ser parte de la muestra las mujeres debieron de presentar parto normal considerando el comienzo del parto con la presencia de contracciones regulares y sostenidas a lo largo de la tarde y que el parto se dé antes de las 12 de la noche y el estado posterior al parto se consideró por la mañana.

6.2 Consideraciones éticas. Las mujeres participantes firmaron un formulario de consentimiento informado después de ser notificadas acerca de los objetivos, beneficios y requerimientos del estudio, con fundamento en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

6.3 Perfil lipídico. Se extrajeron 3 mL de sangre mediante punción venosa periférica en dos fases, la primera 3 horas previas al comienzo del parto y 12 horas posteriores al parto para medir la concentración de colesterol, ácidos grasos de alta (HDL) y baja densidad (LDL), para lo que se extrajeron 3 mL de sangre mediante punción venosa periférica en dos fases. Las mediciones se hicieron mediante el método de inmunoensayo.

6.4 Análisis de la concentración de leptina periférica. Se midió la concentración de leptina sérica durante un ciclo menstrual completo mediante el método de inmunoensayo, contemplando las fases folicular (leptina folicular en ng/mL, de -14 a -1 días) y lútea (leptina lútea en ng/mL, de +1 a +14 días) seis meses después del parto.

Siguiendo el método descrito por Aguilar-Moreno *et al.* (2015), el cual consiste en tomar una muestra de sangre de 3 mL cada tercer día por la mañana mediante punción intravenosa periférica. Las muestras de sangre se colocaron en un tubo sin coagulante, después de la coagulación natural se procedió a extraer el suero mediante centrifugación

6.5 Análisis estadístico. Se realizó un análisis t de student con $p \leq 0.05$ para comparar los parámetros de leptina, lipídicos y lipoprotéicos.

6.6 Colecta de datos personales y valoración del aporte energético. Se realizó la elaboración de un cuestionario (autoadministrado) a partir de documentos oficiales como la cartilla nacional de la salud de la mujer, la encuesta nacional de ingresos y gastos de los hogares (ENIGH, 2015) así como la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT), con el objetivo de recabar información sobre aspectos socio demográficos, datos de identificación personal, estilo de vida y la frecuencia del uso del tabaco y el alcohol.

La valoración cuantitativa de la ingesta energética a nivel individual se realizó por medio de la encuesta dietética denominada “Informe Recordatorio de 24 horas” tres veces por semana, que se basa en el auto registro de todos los alimentos y bebidas ingeridas en las 24 horas precedentes, para la transformación de los datos obtenidos en la encuesta se utilizó el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes (Pérez *et al.*, 2008) y los resultados se compararon con la tabla de Ingestión Diaria Recomendada por el Instituto Nacional de Nutrición Zubirán (INNSZ) de 1997.

La ingesta energética macro/micronutrientes se comparó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Estadísticamente significativo a un nivel $\alpha = \leq 0.05$.

7. RESULTADOS

7.1 Perfil lipídico y colesterol.

Las gestantes adolescentes tienden a presentar mayores niveles de triglicéridos, lipoproteínas de baja (LDL) y muy baja densidad (VLDL), mientras que sus niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son menores, sin embargo estos valores no son estadísticamente significativos en comparación con sus contrapartes jóvenes (Tabla 1).

Tabla 1. Concentraciones de ácidos grasos (μ en mg/dL) entre grupos de adolescentes y jóvenes

	Valor de referencia en mujeres embarazadas	Adolescentes	Jóvenes
Colesterol antes del parto (mg/dL)	152.0 – 167.6	215.37	208.94
Colesterol después del parto (mg/dL)	_____	230	201.0 (P = 0.02)
Triglicéridos (mg/dL)	81.7 – 190	171.0	159.8
HDL (mg/dL)	54.8 – 60.3	48.4	49.9
LDL (mg/dL)	71.7 – 84.4	160.7	148.7
VLDL (mg/dL)	20.9 – 27.4	34.9	31.9

Se muestran las concentraciones de ácidos grasos obtenidas en primíparas adolescentes y primíparas adultas. Los valores de referencia fueron tomados de Ywaskewycz *et al.* (2010).

Cabe destacar que en las gestantes adolescentes los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) son mayores que los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL). Este mismo patrón se repite con las gestantes jóvenes (Gráficas 1 y 2).

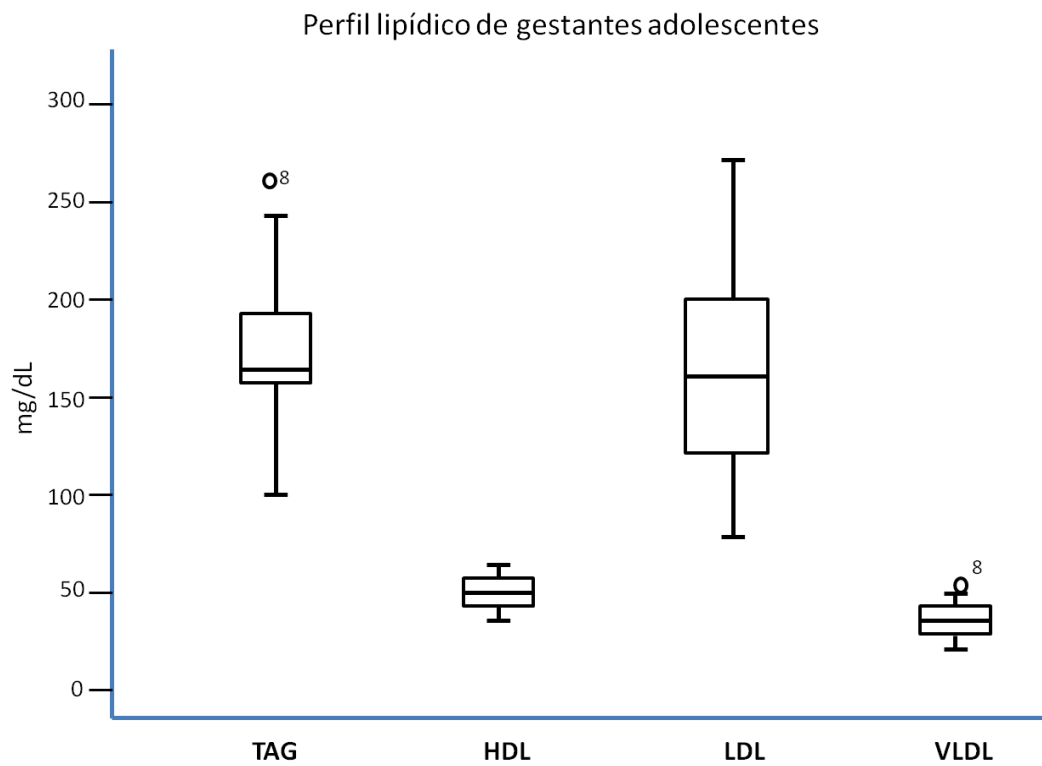


Fig 1. Perfil lipídico de mujeres gestantes adolescentes. En la gráfica se observa que los niveles de TAG y LDL son mayores que los niveles de HDL y VLDL.

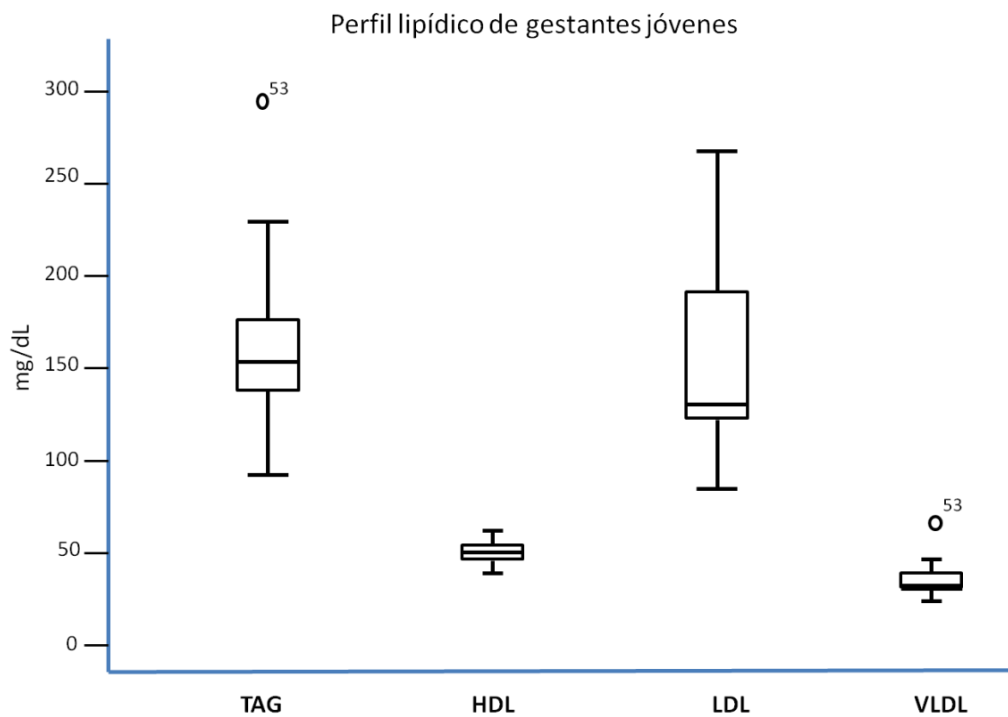


Fig 2. Perfil lipídico de mujeres gestantes jóvenes. En la gráfica se observa que los niveles de TAG y LDL son mayores que los niveles de HDL y VLDL.

Respecto a las concentraciones séricas de colesterol antes del parto, no se encontraron diferencias significativas entre adolescentes y jóvenes gestantes ($t = 1.05665$ $p = 0.294108$), sin embargo cabe destacar que los valores de ambos grupos sobrepasan a los valores de referencia (Tabla 1 y Fig 3).

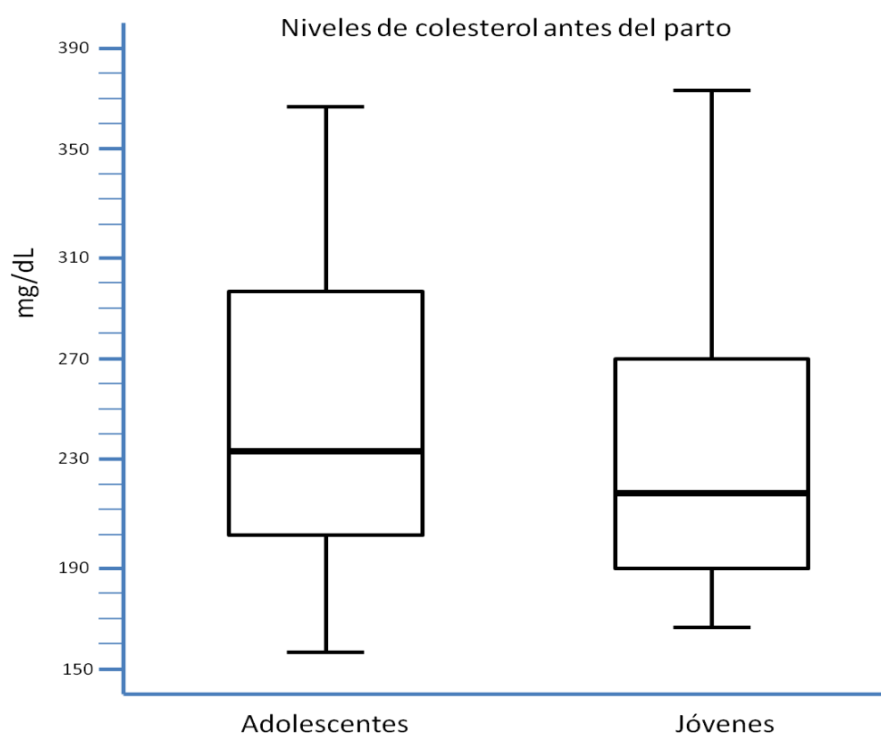


Fig. 3. Representación gráfica de las concentraciones séricas de colesterol total en adolescentes y jóvenes antes del parto ($t = 1.05665$, $p = 0.294108$).

En cuanto a las concentraciones séricas de colesterol después del parto las adolescentes presentaron mayores niveles que su contraparte joven, diferencia estadísticamente significativa ($t = 2$, $p = 0.02$) (Tabla 1 y Fig, 4)

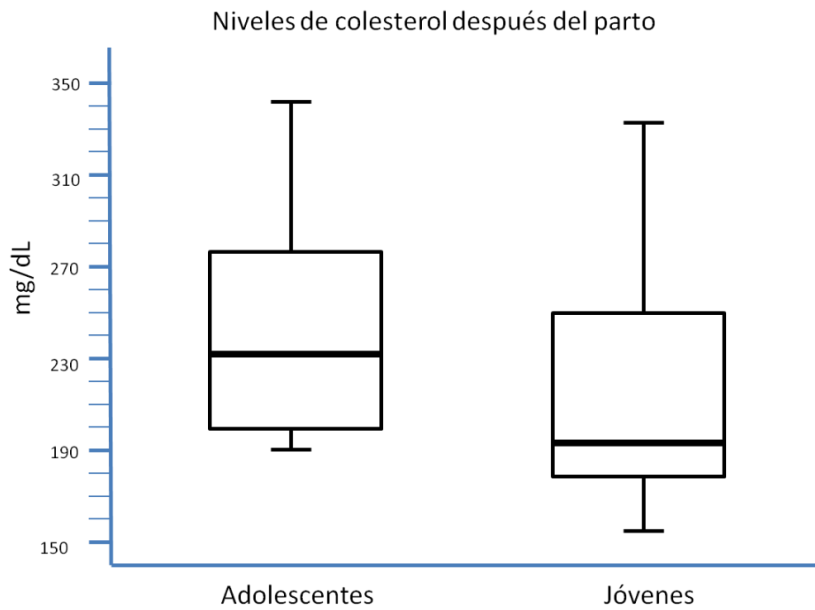


Fig. 4. Representación gráfica de las concentraciones séricas de colesterol total en adolescentes y jóvenes después del parto ($t = 2$, $p = 0.02$).

Leptina folicular y lútea

En cuanto a las concentraciones de leptina, éstas aumentaron a comienzos de la etapa folicular y disminuyeron en los días cercanos a la fase ovulatoria, tanto en primíparas adolescentes como en jóvenes, cabe destacar que se encontraron mayores niveles de leptina en primíparas adolescentes que en el grupo de primíparas jóvenes, pero sin diferencias entre ambos grupos durante la etapa folicular ($t = 2.75$; $p = 0.84$) y la fase lútea ($t = 1.03$; $p = 0.38$).

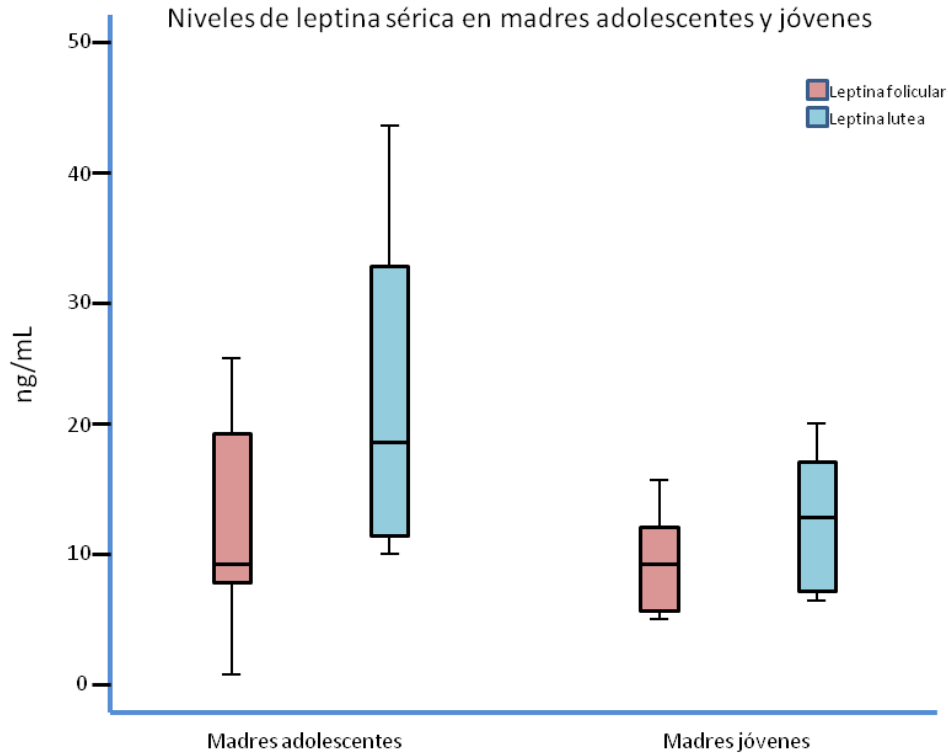


Fig. 5. Representación gráfica de las concentraciones séricas de leptina (ng/mL) en primíparas adolescentes y adultas. Se observa que las concentraciones de leptina fueron más elevadas en la etapa folicular y menores en la fase ovulatoria.

Respecto a la ingesta

Respecto a la ingesta energética y de macro y micronutrientes cabe resaltar que los resultados de las kcal fueron más altas en las adolescentes después del parto (426 kcal) mientras que en las jóvenes fueron más altas durante el parto (467.6). Por otra parte los niveles de las proteínas fueron más altos en el grupo de gestantes juveniles después del parto. Los niveles de lípidos fueron más altos en las adolescentes durante el embarazo mientras que en las juveniles fueron más altos después del parto, mientras que los niveles de calcio fueron más altos después del parto en ambos grupos.

Tabla 2. Evaluación cuantitativa de la ingesta de energía y macro/micronutrientes.

	Adolescentes antes del parto	Adolescentes después del parto	Juveniles antes del parto	Juveniles después del parto	P
Ingesta energética (kcal)	2061.0 292.7	2066.3 426.9	2099.8 467.6	2184.2 297.2	ns
Carbohidratos (g)	1249.7 57.18%	1103.8 60.3%	1254.6 60.11%	1149.4 51.31%	ns
Proteínas (g)	250.9 11.48%	217.9 11.9%	255.8 12.26%	345.0 15.40%	0.048
Lípidos (g)	684.6 31.32%	508.8 27.7%	576.45 27.72%	745.3 33.27%	ns
Calcio (mg)	497.40	512.75	502.79	525.96	ns

El requerimiento calórico diario recomendado para mujeres adultas sanas y con una actividad física moderada en México es de 2300 kcal donde los carbohidratos representan entre el 55% y 60 % del total energético, las grasas el 25%, las proteínas el 15 % y la dosis recomendada para calcio es de 1.000 mg al día de acuerdo a lo establecido por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en 1997. La ingesta energética de macro/micronutrientes se comparó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Estadísticamente significativos a un nivel alfa de ≤ 0.05 (NS= No Significancia).

8. DISCUSIÓN

El comportamiento de los ácidos grasos observado en este trabajo es similar a lo reportado por otros autores, incluido el trabajo de Casart *et al.* (2016), Landázuri *et al.* (2006) y Ywaskewycz *et al.* (2010), en el cual los niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) fueron más altos durante el tercer trimestre, aunque los valores del trabajo realizado en Colombia (Landázuri *et al.*, 2006) son aún más altos, probablemente porque no se tomaron en cuenta hábitos como el consumo de alcohol y tabaco.

Nuestros resultados muestran que los niveles de LDL son altos en ambos grupos (Tabla 1 y gráficas 1 y 2), aunque ligeramente mayores en adolescentes, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa. Landázuri *et al.* (2006) mencionan que a los altos niveles de triglicéridos en el tercer trimestre se le llama “hipertrigliceridemia del tercer trimestre” y es una condición propia del embarazo y parece ser que su principal función es el aporte energético para la maduración fetal y la preparación de la madre para la futura lactancia, asimismo mencionan que la elevación de los triacilglicerol (TAG) posiblemente se deba a la actividad de la *lipasa hepática* por los estrógenos, con el aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja y muy baja densidad (c-LDL y c-VLDL). Vrijkotte *et al.* (2012) sugieren que los lípidos plasmáticos elevados incluyendo los TAG o sus derivados, los ácidos grasos, pueden inducir disfunción endotelial, debido a que el aumento de la peroxidación de estos lípidos elevados provoca un mayor estrés oxidativo al producir progresivamente radicales libres y peróxidos lipídicos (Osorio, 2000), que son compuestos tóxicos que tienen el potencial de dañar las células endoteliales y muchas veces la disfunción endotelial en la placenta está relacionada con complicaciones maternas y retraso en el crecimiento fetal; de acuerdo con esto, las gestantes adolescentes pueden ser más propensas a presentar estas complicaciones durante el embarazo.

El estudio realizado por Sattar *et al.* (1999) refleja que durante el tercer trimestre en las madres con embarazos complicados por restricción de crecimiento intrauterino, no hay una síntesis apropiada del c-VLDL y del precursor de las LDL, el colesterol unido a

lipoproteínas de densidad Intermedia, ya que presentaron niveles bajos de este lípido, similar a lo encontrado en este trabajo, por lo que se piensa que la restricción de crecimiento intrauterino es una de las consecuencias que podría representar el embarazo a temprana edad.

Dukić *et al.* (2009) mencionan que durante un embarazo normal las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el CT y las LDL aumentan de en un 25% a 50%, sin embargo nuestros resultados muestran lo contrario ya que se observaron niveles más bajos de HDL incluso que los valores de referencia (Ywaskewycz *et al.*, 2010), además de que el hecho de que se encontraran niveles bajos de c-HDL en el último trimestre de gestación hace a las madres más propensas a presentar un riesgo aterogénico, debido a que la hipertrigliceridemia del tercer trimestre en condiciones normales se ve acompañada de un incremento en la fracción del c-HDL, condición que no se presentó en nuestros resultados (Basaran, 2009). A pesar de ello, los niveles bajos de HDL coinciden con lo reportado por Landázuri *et al.* (2006), quienes mencionan que bajos niveles de HDL son comunes en poblaciones Sudamericanas en comparación con poblaciones europeas o de América del Norte, aunque es un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares o gestacionales en las madres Sudamericanas.

Respecto al colesterol total (CT), el grupo de las gestantes adolescentes presentó mayores niveles de colesterol después del parto en comparación con las jóvenes, lo que indica que el catabolismo lipídico se mantuvo en aumento incluso después del parto (Dukić *et al.*, 2009; Ywaskewycz *et al.*, 2010). Estudios como el de Martin *et al.* (1999) sugieren que con el aumento de CT, TAG y c-LDL durante la gestación normal se desarrolla un perfil lipídico aterogénico, aunque se desconocen las consecuencias a largo plazo que esto podría ocasionar o si cierto grupo de mujeres está en mayor riesgo de manifestar una enfermedad cardiovascular posteriormente.

Vrijkkotte *et al.* (2012) sugieren que las diferencias entre los resultados de los diversos estudios se deben a las diferencias en el diseño experimental, ya que ellos al realizar un estudio de cohorte excluyeron a un gran número de participantes, procurando realizar el

estudio con mujeres relativamente sanas; algunos parámetros de exclusión fueron mujeres con más de un embarazo, mujeres que desconocían su edad gestacional, mujeres diabéticas y mujeres que tomaban medicamentos que alteran los lípidos como antiepilépticos, esteroides, insulina, antidepresivos, hormonas tiroideas y medicamento para dormir. Sus observaciones indican que los niveles de CT y TAG se asocian con preeclampsia durante el primer trimestre de gestación, debido a que es en esta etapa que se empieza a formar la placenta y durante el desarrollo de esta, la angiogénesis local está influenciada por diversos factores como los derivados de los TAG, los ácidos grasos, ya que paralelamente, niveles altos de TAG dan un aumento en los niveles de ácidos grasos libres.

Como se mencionó, durante el embarazo la mujer sufre de alteraciones metabólicas como hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (Fuh *et al.*, 1995; Laivouri *et al.*, 1996; Laivuori *et al.*, 2000), lo que podría manifestarse en la expresión del gen de la leptina ya que Wabitsch *et al.* (1996) demostraron que la insulina es un regulador importante de la expresión del gen *ob* en humanos y que actúa a nivel de la transcripción de mRNA, por lo que existe la posibilidad de que la hiperinsulinemia crónica puede causar y mantener una expresión elevada de leptina.

Los resultados observados en este trabajo nos dan pie a pensar que la hiperleptinemia se mantiene incluso después del parto, ya que existe cierta tendencia en las primíparas adolescentes a presentar niveles ligeramente más elevados de leptina en el ciclo ovárico en comparación con las jóvenes, por lo tanto, de acuerdo con la acción lipolítica de la leptina (Sánchez, 2005), esta observación nos permite sospechar que esta hormona afecta al metabolismo lipídico de las madres adolescentes, reflejándose en los niveles elevados de LDL y de CT después del parto y probablemente manteniéndose después del puerperio.

En cuanto a la ingesta de macro y micronutrientes (Tabla 2) se observó que en ambos grupos los niveles de lípidos consumidos fue mayor de lo recomendado; aunque esta observación no representó diferencia significativa, concuerda con lo reportado en Canarias, España (Ortiz-Andrellucchi *et al.*, 2009) donde encontraron que la dieta de las embarazadas presenta un elevado contenido de grasas (42.4%), con un predominio de

ácidos grasos saturados y una ingesta media de colesterol (14.7%; recomendado <10%); caso contrario con lo observado por Herrera-Suárez *et al.* (2008) en Guadalajara, quienes encontraron un consumo bajo de grasas en adolescentes tardías (17 a 19 años). Mientras que nosotros encontramos que la ingesta de hidratos de carbono se encontraba dentro de los parámetros en todos los grupos excepto en las madres jóvenes después del parto quienes presentaron niveles ligeramente bajos (51.3% del 55-60% recomendado), en el estudio de Ortiz-Andrelluchi *et al.* detectaron una ingesta inferior a lo recomendado (44.9%), a lo que se le atribuye a un bajo consumo de cereales y legumbres. En cuanto a la ingesta de proteínas, se encontraron diferencias significativas ($p=0.048$), ya que el consumo fue menor en las adolescentes gestantes antes y después del parto; este hallazgo concuerda con lo reportado por Flores *et al.* (1998) en su estudio donde evalúan la ingesta de las mujeres mexicanas (incluyendo embarazadas) en diferentes regiones de la República Mexicana, donde mencionan que las mujeres provenientes de áreas rurales y marginales son quienes manifiestan una dieta deficiente en cuanto a proteínas. Por otra parte, existen estudios que relacionan la baja ingesta de proteína con la deficiencia de hierro en mujeres embarazadas, haciéndolas vulnerables a padecer anemia (Villares *et al.*, 2006; Iglesias-Benavides *et al.*, 2009). Se ha observado que las dietas ricas en lípidos proporcionan un aumento significativo en la concentración de leptina sérica, en comparación con las dietas pobres en lípidos, manteniendo una fuerte relación entre la leptina y el porcentaje de ingesta lipídica, sin embargo, esta relación no se da con la ingesta de proteínas (Rosado *et al.*, 2006). Con estas observaciones, se puede deducir que la alimentación puede variar de acuerdo a diferentes factores como la zona, la cultura, el estrato socio-económico, el grado de escolaridad, entre otros; estas variables repercuten en los hábitos de alimentación.

De acuerdo con lo predicho, el embarazo adolescente puede ser considerado como una etapa de riesgo en la cual la madre adolescente al presentar niveles elevados de leptina se ve comprometida tanto en su metabolismo como en el del feto, ya que se ha observado que altos niveles de esta hormona puede conllevar a diferentes afecciones como **a) dislipidemia**, debido a los niveles más elevados de LDL y CT y más bajos de HDL, y **b)**

diabetes debido a que durante el embarazo se observa un estado de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (Fuh *et al.*, 1995; Laivouri *et al.*, 1996). Estas afecciones pueden ser determinantes para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, además, de acuerdo con la definición del Síndrome Metabólico (en la cual se considera la disminución de las concentraciones de HDL, elevación de TAG [incluyendo sus derivados LDL y VLDL], hipertensión, entre otros) (Rodríguez *et al.*, 2002; Zimmet *et al.*, 2005; Alberti *et al.*, 2006; López *et al.*, 2007) en este trabajo se propone que las madres adolescentes son un grupo vulnerable para el desarrollo a largo plazo de este síndrome.

Este trabajo es sólo una parte de la gran variedad de estudios que se pueden desarrollar entorno a los efectos directos e indirectos de la leptina durante el embarazo adolescente. Esta es una etapa crítica en el crecimiento en la cual se sabe que un embarazo puede provocar consecuencias no sólo fisiológicas, si no también consecuencias psicológicas a las que una madre adolescente se tiene que enfrentar.

9. CONCLUSIONES

Las concentraciones de leptina sérica en adolescentes y jóvenes primíparas son más elevados durante la etapa folicular y disminuyen en los días cercanos a la ovulación. Estos niveles son ligeramente mayores en las primíparas adolescentes, aunque sin diferencias significativas.

Los niveles elevados de leptina en las madres adolescentes tienden a provocar tasas lipolíticas elevadas, lo que conlleva a presentar niveles altos de LDL, CT y bajos niveles de HDL, situación que compromete metabólicamente a la gestante adolescente provocando dislipidemia, hiperleptinemia, resistencia a la leptina, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina; a su vez, este compromiso metabólico puede provocar afecciones como restricción de crecimiento uterino, diabetes gestacional, preeclampsia, entre otras.

Los niveles de leptina ligeramente elevados en adolescentes primíparas muestran una tendencia de que la hiperleptinemia se mantiene incluso después del puerperio, lo que podría provocar disturbios metabólicos a largo plazo.

10. LITERATURA CONSULTADA

- Aguilar-Moreno M., Galicia-Castillo O.R., Aguilera-Reyes U., Varea-González C., Bernis-Carro C., García-López G.I. 2015. Hormonal state comparison (progesterone, estradiol, and leptin) of body fat and body mass indices in Mexican women as a risk factor for neonatal physiologic condition. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 28: 149-156.
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. 2006. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*; 23: 469-480.
- Araújo-Vilar D., Guillín-Amarelle C., Sánchez-Iglesias S., Castro A., Casanueva F.F. 2014. Uso terapéutico de la leptina recombinante humana. *Rev. Esp. Endocrinol. Pediatr.*; 5: 27-42
- Baena-Rivero A., Alba A., Jaramillo M.C., Quiroga S.C., Luque L. 2012. Complicaciones clínicas del embarazo en adolescentes: una investigación documental. *Aten Fam.*; 19(4):82-85.
- Barber M.A., Reyes C., Eguiluz I., Alonso L., Hijano J.V., Narbona I., Larracochea J.M. 2001. Insuficiencia placentaria: concepto y causas. Visión actual. *CLIN. INVEST. GIN. OBST.*; 28(3): 107-109.
- Basaran A. 2009. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci*;16(5): 431-7.
- Bouloumie A., Drexler H.C., Lafontan M., Busse R. 1998. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*; 83: 1059-1066.
- Butte N. F., Hopkinson J. M., Nicolson M. A. 1997. Leptin in Human Reproduction: Serum Leptin Levels in Pregnant and Lactating Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 82(2): 585-589.

- Cárdenas-Villarreal V.M., López-Alvarenga J. C., Bastarrachea R. A., Rizo-Baeza M. M., Cortés-Castell E. 2010. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex*; 80(1): 19-26.
- Casart Y., Garrido D., Guevara C., Castillo R., Salas H., Hernández H. 2016. Perfil lipídico en embarazadas durante el tercer trimestre según índice de masa corporal y consumo de grasas. *Rev Cubana Obstet Ginecol*; 42(1).
- Cervero A., Horcajadas J.A., Domínguez F., Pellicer A., Simón C. 2005. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online*; 10(2): 217-223.
- de Courtena M., Zimmet P., Hodge A., Collins V., Nicolsonb M., Staten M., Dowsec G., Alberti K.G. 1997. Hyperleptinaemia: the Missing Link in the Metabolic Syndrome? *DIABETIC MEDICINE*; 14: 200–208.
- Díaz A., Sanhueza P., Yaksic N. 2002. Riesgos obstetricos en el embarazo adolescente: Estudio comparativo de resultados obstétricos y perinatales con pacientes embarazadas adultas. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.*; 67(6): 481-487.
- Domali E., Messinis I. E. 2002. Leptin in pregnancy. *The Journal of Maternal–Fetal and Neonatal Medicine*; 12: 222– 230.
- Dukić A., Zivancević-Simonović S., Varjacić M., Dukić S. 2009. Hyperlipidemia and Pregnancy. *Med Pregl*; 62(3): 80-4.
- Flores M., Melgar H., Cortés C., Rivera M., Rivera J., Sepúlveda J. 1998. Consumo de energía y nutrimentos en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Salud Pública Mex*; 40: 161-171
- Fuh M.M., Yin C.S., Pei D., Sheu W.H., Jeng C. Y., Ida Y.D., Reaven G.M. 1995. Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *American Journal of Hypertension*; 8(7): 768-771.

- Frühbeck G., Jebb S.A., Prentice A.M. 1998. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical Physiology*; 18(5): 399-419.
- Frühbeck G. 2002. Peripheral Actions of Leptin and Its Involvement in Disease. *Nutrition Reviews*; 60(10): 47-55.
- Herrera-Suárez C.C., Vázquez-Garibay E.M., Romero-Velarde E., Romo-Huerta H-P., García De Alba J.E., Troyo-Sanromán R. 2008. Hábitos de alimentación y factores culturales en adolescentes embarazadas. *Archivos Latinoamericanos de nutrición*; 58(1): 1-10.
- INEGI.2015.
<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/encuestas/hogares/especiales/ei2015/panorama/presentacion.aspx>
- Iglesias-Benavides G.L., Tamez-Garza L.E., Reyes-Fernández I. 2009. Anemia y embarazo, su relación con complicaciones maternas y perinatales. *Medicina Universitaria*; 11(43): 95-98.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [online]. Encuesta Nacional de Ingresos y gastos de los hogares (ENIGH). Consulta: 20 de Septiembre de 2016. Disponible en <http://www.inegi.org.mx>
- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) [online]. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Consulta: 20 de septiembre de 2016.
- Laivuori H., Kaaja R., Koistinen H., Karonen S.L, Andersson S., Koivisto V., Ylikorkala O. 2000. Leptin During and After Preeclamptic or Normal Pregnancy: Its Relation to Serum Insulin and Insulin Sensitivity. *Metabolism*; 49(2): 259-263.
- Laivuori H., Tikkanen M.J., Ylikorkala O. 1996. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*; 81(8): 2908-2911.
- Landázuri P., Restrepo B., Trejos J., Gallego M.L., Loango-Chamorro N., Ocampo R. 2006. Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*; 57(4): 256-26.

- López M.E., Sosa M.A., María N.P. 2007. Síndrome Metabólico. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*; 174: 12-15.
- López-Soriano J., Carbó N., López-Soriano F. J., Argilés J.M. 1998. Short-term effects of leptin on lipid metabolism in the rat. *FEBS Letters*; 431: 371-374.
- Martin U., Davies C., Hayavi S., Hartland A., Dunnes F. 1999. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science*; 96: 421–425
- Manuel L., Zárate A., Hernández-Valencia M. 2012. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles*; 10(3): 154-157.
- Minokoshi Y., Kim Y.B., Peroni O.D., Fryer L.G.D., Müller C., Carling D., Kahn B.B. 2002. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*; 415: 339-343.
- Moreno M. J., Martínez J. A. 2002. Tejido adiposo: órgano de almacenamiento y órgano secretor. *ANALES Sis San Navarra*; 25: 29-39.
- Muoio D.M., Dohn G.L., Fiedorek F.T., Jr., Tapscott E.B., Coleman R.A. 1997. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. *Diabetes*; 46(8): 1360-1363.
- Naeye R.L. 1981. Teenaged and pre-teenaged pregnancies: consequences of the fetal-maternal competition for nutrients. *Pediatrics*; 67:146.
- Ortiz-Andrellucchi A., Sánchez-Villegas A., Ramírez-García O., Serra-Majem L. 2009. Calidad nutricional de la dieta en gestantes sanas de Canarias. *Med Clin (Barc)*; 133(16): 615–621.
- Osorio J.H. 2000. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.*; 51(2): 113-7.
- Pérez A. B., Palacios B., Castro A. L. 2008. Sistema Mexicano de Alimentos y Equivalentes. Fomento de Nutrición y Salud. México, D. F.

- Reidy S.P., Weber J.M. 1999. Leptin: an essential regulator of lipid metabolism. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part A*; 125: 285-297.
- Rodríguez A. L., Sánchez M., Martínez L.L. 2002. Síndrome metabólico. *Rev. Cubana Endocrinol.*; 13(3): 238-52.
- Rosado E.L., Monteiro J.B., Chaia V., do Lago M.F. 2006. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutr Hosp*; 21(6): 686-693.
- Ruiz-Hoyos B. M., Giraldo-García A., Landázuri P. 2011. Niveles de leptina en la primera y segunda mitad del embarazo en gestantes de Armenia, Colombia, 2011. Estudio de cohorte. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*; 65(1): 41-46.
- Sagawa N., Yura S., Itoh H., Mise H., Kakui K., Korita D., Takemura M., Nuamah MA., Ogawa Y., Masuzaki H., Nakao K., Fujii S. 2002. Role of Leptin in Pregnancy – A Review. *Placenta* 23 Supplement A S80-S86.
- San Miguel A., del Campo F., Mazón M.A., Alonso N., Calvo B., Martín-Gil F.J., Aguado P., Arranz M.L. 2006. Estructura, funciones e importancia clínica de la leptina. *Química Clínica*; 25(1): 5-9.
- Sánchez B. 2006. Vías de señalización que participan en la regulación de la lipólisis en adipocitos. *REB*; 25(3): 80-84.
- Sánchez J.C. 2005. Perfil fisiológico de la leptina. *Colomb Med.*; 36: 50-59.
- Sattar N., Greer I.A., Galloway P.J., Packard C.J., Shepherd J., Kelly T., Mathers A. 1999. Lipid and Lipoprotein Concentrations in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction. *J Clin Endocrinol Metab*; 84:128 –130
- Sattar N., Greer I.A., Pirwani I., Gibson J., Wallace M. 1998. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*; 77: 278-283
- Scholl T.O, Stein T.P., Smith W.K. 2000. Leptin and maternal growth during adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr.*;72: 1542–7.

- Scholl T.O., Hediger M.L, Schall J.I., Khoo C.S., Fischer R.L. 1994. Maternal growth during pregnancy and the competition for nutrients. *Am J Clin Nutr.*; 60: 183-8.
- Schneider J. E., Zhou D., Blum R. 2000. Leptin and Metabolic Control of Reproduction. *Hormones and Behavior*; 37: 306–326
- Secretaría de Educación Pública (SEP). 2012. *Embarazo adolescente y madres jóvenes en México: una visión desde el Promajoven*. http://www.promajoven.sep.gob.mx/archivos/titulos/Embarazo_Adolescente.pdf, 15 de diciembre de 2016.
- Sivan E., Whittaker P. G., Sinha D., Homko C.J., Lin M., Reece E.A., Boden G. 1998. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol*; 179(5): 1128–1132.
- Stich V., Berlan M. 2004. Physiological regulation of NEFA availability: lipolysis pathway. *Proc Nutr Soc.* 63: 369-374.
- Teppa R. J., Ness R.B., Crombleholme W.R., Robers J.M. 2000. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increases in preeclampsia. *Metabolism*; 49(8): 1043–1048.
- Unger R.H. 1995. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes*; 44: 863-70.
- Unger R.H. 2000. Leptin physiology: a second look. *Regulatory Peptides*; 92: 87-95.
- Vázquez M. E. F. 2006. Señalización de la Leptina. *Revista de Educación Bioquímica*; 25(2): 50-54.
- Villares I., Fernández A., Avilés M., Mediaceja O., Guerra T. 2006. Anemia y deficiencia de hierro en embarazadas de un área urbana del municipio Cienfuegos. *Rev Cubana Obstet Ginecol*; 32(1): 1-8.
- Vrijkotte T.G.M, Krukziener N., Hutten B.A., Vollebregt K.C., van Eijsden M., Twickelr M.B. 2012. Maternal Lipid Profile During Early Pregnancy and Pregnancy Complications and Outcomes: The ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 97 (11): 3917-3925.

- Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F., Christoffersen C.T., Englaro P., Heinze E., Rascher W., Teller W., Tomqvist H., Hauner H. 1996. Insulin and Cortisol Promote Leptin Production in Cultured Human Fat Cells. *Diabetes*; 45: 1435-1438.
- Wang M.Y., Lee Y., Unger R.H. 1999. Novel Form of Lipolysis Induced by Leptin. *The Journal of Biological Chemistry*; 274(25): 17541-17544.
- Ywaskewycz L. R., Bonneau G. A., Castillo M. S., López D. L., Pedrozo W. R. 2010. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol*; 75(4): 227 – 233.
- Zanin L., Paez A., Cristian C., De Bortoli M. 2011. Ciclo menstrual: sintomatología y regularidad del estilo de vida diario. *Fundamentos en Humanidades*; 2(24): 103-123.
- Zimmet P., Alberti K.G., Serrano M. 2005. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev. Esp. Cardiol.*; 58(12): 1371-6.
- Zimmet P., Boyko E. J., Collier G. R., Courten M. D. 1999. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 892(1): 25-44.