



Universidad de Carabobo
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Bioanálisis



Departamento de Investigación y Desarrollo Profesional

Asignatura: Trabajo de investigación

**Leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en embarazadas normoglicémicas que asisten al Hospital materno infantil Dr. José María Vargas del Estado Carabobo
2011 - 2012**

Autores:

Rojas B, Danielys
Rojas R, Janys

Tutora:

Prof. Carlana Navas

Co-Tutora:

Prof. Dora González

Asesora:

Prof. Aura Palencia

Valencia, Octubre del 2012

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Yo, Carlina Navas, por medio de la presente hago constar que he aceptado la Tutoría del Proyecto de Investigación que lleva por título: **“Leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en embarazadas diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional que asisten a la Maternidad del Sur de Valencia Estado Carabobo, durante el periodo 2011 – 2012”**. El cual será desarrollado en el quinto año de la carrera de Bioanálisis como Trabajo Especial de Grado por los bachilleres Danielys Rojas y Janys Rojas. Asimismo certifico que he tenido conocimiento del proyecto desde su inicio hasta su culminación, y considero que reúne los requisitos suficientes para ser sometido a evaluación.

Nombre del tutor Carlina Navas R C.I. 16424185

Firma 

Fecha 30-06-2011

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Yo, Dora González, por medio de la presente hago constar que he aceptado la Tutoría del Proyecto de Investigación que lleva por título: "Leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en embarazadas diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional que asisten a la Maternidad del Sur de Valencia Estado Carabobo, durante el periodo 2011 – 2012". El cual será desarrollado en el quinto año de la carrera de Bioanálisis como Trabajo Especial de Grado por los bachilleres Daniclys Rojas y Janys Rojas. Asimismo certifico que he tenido conocimiento del proyecto desde su inicio hasta su culminación, y considero que reúne los requisitos suficientes para ser sometido a evaluación.

Nombre del tutor Dora González C.I. 12772876

Firma [Firma manuscrita]

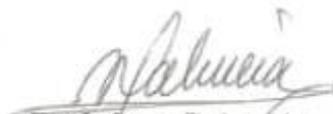
Fecha 20/6/2011



ACTA DE EVALUACIÓN

Quienes suscriben, miembros del Jurado designado por la Coordinación de la Asignatura Trabajo de Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Carabobo, para evaluar el trabajo titulado: **“Leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en embarazadas normoglicémicas que asisten al Hospital materno infantil Dr. José María Vargas del Estado Carabobo 2011 - 2012”**, realizado por las estudiantes: **Danielys Rojas y Janys Rojas**, titulares de la Cédula de Identidad No. V- 19.772.070 y V- 17.841.348, respectivamente; bajo la tutoría de la Profesora: **Carlina Navas** y cotutoría de la Profesora: **Dora González**, titulares de la Cédula de Identidad No. V- 16.424.185 y V- 12.772.876 respectivamente. Hacemos de su conocimiento que hemos actuado como jurado evaluador del informe escrito, presentación y defensa del citado Trabajo. Consideramos que reúne los requisitos de mérito para su **APROBACIÓN**.

En fe de lo cual se levanta esta Acta, en Valencia a los veintidós días del mes de Octubre del año dos mil doce.


Prof. Aura Palencia
C.I. 11.147.392
Jurado Principal


Prof. Nelina Ruiz
C.I. 9.680.781
Jurado Principal




Prof. Vita Calzolaio
C.I. 8.611.413
Jurado Principal

AGRADECIMIENTOS

Después de haber pedido tanto a Dios la sabiduría necesaria para culminar satisfactoriamente este arduo trabajo solo me resta agradecerle de manera infinita pues frente a muchas adversidades el es mi guía, agradezco a mis Padres y Hermano pues me llenan de fuerzas cuando parecen agotadas dándole sentido a cada meta alcanzada, a la asesora Aura Palencia quien por tener siempre la palabra adecuada y suficiente paciencia fue un pilar fundamental en este trabajo de investigación.

Danielys Rojas

Primeramente a Dios por darme la sabiduría y paciencia necesarias para seguir adelante hasta el final a pesar de las dificultades, también agradezco a mis padres y esposo por su apoyo incondicional a lo largo del camino, por nunca perder la fe en mí y brindarme toda la ayuda que estaba a su alcance, a nuestra asesora Aura Palencia quien con sus conocimientos y esfuerzos ayudo a darle forma a este trabajo y a mis hijos por ser la luz al final del túnel, la fuerza que me impulsa a ser cada vez mejor.

Jany's Rojas

INDICE

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR.ii
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL COTUTOR.iii
ACTA DE EVALUACIÓN.iv
AGRADECIMIENTOS.v
INTRODUCCIÓN.1
SUJETOS Y MÉTODOS.3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.5
CONCLUSIONES.	10
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	11

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valores promedios de los parámetros bioquímicos y evaluados durante el segundo y tercer trimestre de gestación.	5
Tabla 2. Correlación entre los valores de leptina, estado nutricional y parámetros bioquímicos evaluados.	8

INDICE DE GRÁFICOS

Figura 1. Comparación entre los valores de Leptina obtenidos en el segundo y tercer trimestre de gestación.	6
Figura 2. Frecuencia del estado nutricional de las pacientes evaluadas.	7

Leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en embarazadas normoglicémicas que asisten al Hospital materno infantil Dr. José María Vargas del Estado Carabobo 2011 - 2012.

Autores: Danielys Rojas
Janys Rojas

Tutora: Prof. Carlina Navas

Co-Tutora: Prof. Dora González
Año 2012

RESUMEN

La leptina es una adipocina sintetizada y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo, dicha hormona parece ser un importante regulador del peso y del crecimiento fetal además de cumplir un posible papel en el organismo materno. El objetivo de la investigación fue comparar los niveles de leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal (IMC) en embarazadas normoglicémicas y correlacionar dichos parámetros durante el segundo y tercer trimestre de gestación. De tal forma el presente estudio tiene un diseño no experimental de tipo longitudinal aplicado a una muestra no probabilística e intencionada, constituida por 30 gestantes. Se obtuvo en ayunas muestra sanguínea a partir de la cual se determinó glicemia, leptina y perfil lipídico asimismo se tomaron medidas como peso y talla para el cálculo del IMC. Las concentraciones promedio de colesterol total, LDL-c, triglicéridos se encuentran por encima de los valores referenciales en ambos trimestres, sin embargo, solo HDL-c y triglicéridos mostraron diferencias estadísticamente significativas; siendo las concentraciones de triglicéridos superiores durante el tercer trimestre. La leptina presentó concentraciones ligeramente menores durante el tercer trimestre, siendo muy homogéneas. Caso contrario en el segundo trimestre donde eran valores más dispersos, teniendo una distribución relativamente equitativa. Los datos fueron procesados y analizados con el programa Statistix, versión 11.0. En conclusión solo se evidenció una correlación significativa ($p < 0,05$) tanto en el segundo como tercer trimestre entre los valores de leptina y el estado nutricional, cuyo resultado muestra que aquellas mujeres con obesidad tienen una tendencia elevada a presentar niveles aumentados de leptina.

Palabras clave: Leptina, embarazo, normoglicemia, estado nutricional, IMC

INTRODUCCION

El tejido adiposo está formado por adipocitos, células redondeadas con un tamaño de 10 a 200 micras que contienen una vacuola lipídica que desplaza al resto de las organelas hacia la periferia y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. Entre las proteínas secretadas por dichas células se puede destacar a la leptina la cual es un péptido que circula en la sangre y actúa en el sistema nervioso central, regulando parte de la conducta alimenticia y el balance de la energía. Se sabe que es secretada como respuesta a la alimentación para suprimir el apetito a través de una acción hipotalámica ^(1,2).

La proteína madura comprende una secuencia de 167 aminoácidos, tiene un peso molecular de 16 kD, puentes disulfuros fundamental para su funcionamiento y presenta una estructura terciaria similar a la de las citocinas clásicas, de esta manera la leptina es una adipocina sintetizada y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo y la cantidad liberada es directamente proporcional a la masa de dicho tejido; algunas células inmunocompetentes y endoteliales también secretan leptina, aunque en menor proporción ⁽²⁾.

La expresión y secreción de leptina están altamente relacionadas con la grasa corporal y el tamaño del adipocito, es por esto que es necesario estudiar la correlación de la concentración de leptina sérica con el índice de masa corporal (IMC), ya que éste es un indicador mixto, elaborado a partir de variables que miden dimensiones corporales globales como son el peso y la talla siendo según muchos autores, un buen indicador de grasa corporal total ⁽³⁾.

Anteriormente se pensaba que esta hormona estaba únicamente relacionada con la obesidad, hoy se conoce que el tejido placentario también expresa leptina la cual es molecularmente idéntica a la del tejido adiposo, por lo

que dicha hormona parece ser un importante regulador del peso y del crecimiento fetal además de cumplir un posible papel en el organismo materno ⁽⁴⁾.

Es necesario resaltar que durante el embarazo por acción de la hormona de crecimiento placentaria se acelera la transición de almacenamiento de lípidos a lipólisis y resistencia a la insulina⁽⁵⁾, además diversos estudios han demostrado la influencia que tienen valores aumentados de la leptina en el sistema cardiovascular produciendo una amplia gama de complicaciones entre las cuales están la enfermedad aterosclerótica, en el caso de las madres con gran aumento de la masa corporal, descenso del colesterol HDL, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial con aumento de factores protrombóticos que de persistir durante el embarazo producirían en la madre un estado conocido como preeclampsia ⁽⁶⁾.

Asimismo dada la perfecta homeostasis que existe entre leptina e insulina, una hiperleptinemia causaría la ruptura del balance existente entre ellas, trayendo como consecuencia un aumento en la secreción de insulina y una resistencia a la misma presentándose un estado conocido como Diabetes gestacional (DG) ⁽²⁾ que aunque es una enfermedad multifactorial diversos estudios han demostrado su relación con la leptina y la aparición de numerosas complicaciones en el neonato como consecuencia de la hiperglicemia materna ⁽⁴⁾.

Los hallazgos aportados por diferentes investigaciones dejan en claro que la leptina está implicada en una serie de procesos tanto fisiológicos como patológicos teniendo influencia sobre la morbi-mortalidad perinatal y dado que es necesario profundizar en las investigaciones en torno a esta hormona fueron evaluados además de ésta otros parámetros como perfil lipídico e IMC en gestantes normoglicémicas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo de acuerdo al estado nutricional de las pacientes en estudio.

SUJETOS Y MÉTODOS

El presente estudio tiene un diseño no experimental de tipo longitudinal ⁽⁷⁾. La población estuvo conformada por mujeres embarazadas que asistieron a la consulta de control prenatal del Hospital materno infantil Dr. José María Vargas del Estado Carabobo durante el periodo 2011 - 2012, mientras que la muestra, seleccionada mediante un muestreo intencionado o dirigido, no probabilístico, estuvo constituida por 30 gestantes normoglicémicas con edades comprendidas entre 15 y 35 años, entre el segundo y tercer trimestre del embarazo. El estudio fue realizado de acuerdo a la declaración de Helsinki y las participantes firmaron el consentimiento informado.

En cuanto a los criterios de inclusión, la edad gestacional se determinó mediante fecha de última regla (FUR) y ecografía en caso de desconocer la misma, y la normoglicemia se corroboró mediante la realización de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG) ⁽⁸⁾ en donde la medición de los niveles de glucosa se realizaron por el método de glucosa-oxidasa. Valores de glucosa plasmática a las dos horas postcarga de 140mg/dl o más permitieron catalogar a una paciente como diabética gestacional. Dicha prueba se practicó a las pacientes únicamente al inicio del estudio

Se recolectaron datos como peso y talla de cada una de las pacientes, a partir de los cuales se obtuvo el IMC, dividiendo el peso corporal (kilogramos) entre la talla expresada en (m²) obteniéndose un cociente en (kg/m²). Para clasificar a las gestantes en estudio según su estado nutricional se utilizaron los puntos de corte según Átalah, 1997 siendo estos: bajo peso, normal, sobrepeso u obesa ⁽⁹⁾.

Asimismo, a cada paciente se le extrajo muestra sanguínea de la vena antecubital, en horas de la mañana, previo ayuno de 10-12 horas, dicha muestra

fue trasvasada a 1 tubo de ensayo sin anticoagulante para la determinación del perfil lipídico que incluyó Colesterol total por método colesterol-esterasa colesterol-oxidasa (GOD/POD), HDL Colesterol y LDL Colesterol a través de la técnica colorimétrica sin precipitación (monofase AA de wiener), para el Triglicérido se utilizó el método colorimétrico enzimático (GPO/PAP), y el VLDL colesterol se obtuvo por la aplicación de la fórmula de Friedewald⁽¹⁰⁾ Colesterol total – (HLDc +LDLc).

Las concentraciones séricas de leptina se determinaron utilizando el método de ELISA tipo sándwich en fase sólida empleando para ello el kit de ELISA de alta sensibilidad de la marca BioVendor International (BioVendor, Inc., Alemania). Siendo los valores referenciales empleados (2-15,09 ng/mL). La absorbancia se midió espectrofotométricamente a 450 nm en un lector de placas de ELISA SLT Spectra I.

Una vez alcanzado el tercer trimestre de gestación las pacientes fueron sometidas nuevamente a toma de muestra sanguínea y recolección de datos para la evaluación del perfil lipídico, leptina e IMC correspondiente a este trimestre.

A los parámetros clínicos y bioquímicos estudiados se les evaluó su comportamiento paramétrico o no, mediante las pruebas de normalidad de Wilk-Shapiro y homogeneidad de varianzas de Levene, resultando como variables paramétricas las concentraciones de HDL y VLDL colesterol; es por ello, que para las pruebas comparativas se utilizó la prueba T de student pareada para estas variables y para el resto se aplicó la prueba de Wilcoxon. La correlación entre dichos parámetros fue realizada mediante la prueba de correlación de Spearman.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fueron evaluadas 30 mujeres durante su segundo y tercer trimestre de embarazo cuyas edades oscilaban entre 15 y 35 años ($24,17 \pm 5,38$ años). Ninguna de ellas refirió tener hábitos tóxicos tales como el consumo de alcohol, drogas o tabaquismo; además de no presentar ninguna patología crónica subyacente al momento del estudio o durante la etapa de crecimiento. Cabe destacar, que 9 de las mismas (30%) presentó antecedentes familiares de hipertensión arterial, 6 (20%) de diabetes mellitus y 2 (6,7%) de enfermedad cardiovascular. Además ninguna refirió realizar actividad física regular.

El 99% de las evaluadas habían tenido para el momento del estudio por lo menos una gesta previa, siendo el promedio de las mismas de $2,2 \pm 1,2$ gestas. Durante la investigación, ninguna de las mujeres mostró ser hipertensa, teniendo como valores promedios $98,4 \pm 6,7$ mmHg y $66,2 \pm 8,6$ mmHg, correspondientes a la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Los valores promedio y resultados de las pruebas comparativas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Valores promedios de los parámetros bioquímicos evaluados durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

Variable	Segundo trimestre	Tercer trimestre	p valor
Colesterol total (mg/dL)	$233,5 \pm 48,6$	$228,5 \pm 43,0$	0,3695
HDL colesterol (mg/dL)	$61,3 \pm 9,1$	$57,2 \pm 9,3$	0,0016[‡]
LDL colesterol (mg/dL)	$148,3 \pm 44,6$	$145,8 \pm 38,5$	0,7639
VLDL colesterol (mg/dL)	$23,9 \pm 7,3$	$25,5 \pm 13,1$	0,4237
Triglicéridos (mg/dL)	$176,8 \pm 54,1$	$208,5 \pm 79,6$	0,0005*
Leptina (ng/mL)	$27,2 \pm 16,6$	$19,2 \pm 12,2$	0,0009*
Índice de masa corporal (kg/m ²)	$27,9 \pm 5,3$	$29,8 \pm 5,2$	0,0001*

***significativo $p < 0,05$**

En la Tabla 1 se puede apreciar que los valores promedio de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos se encuentran por encima de los valores

referenciales tanto en el segundo como en tercer trimestre, resultados similares observaron Ywaskewycz y col.⁽¹¹⁾ en un estudio que evaluaba el perfil lipídico por trimestre de gestación, quienes destacan que en el embarazo se producen variaciones hormonales muy marcadas y estas se asocian con grandes modificaciones del perfil lipídico, sin embargo, encontraron que el c-HDL no presentó diferencias, en contraposición a esto, el presente trabajo evidenció diferencias estadísticamente significativas en los niveles de HDL colesterol entre los dos trimestres pero sin obtener valores por debajo del rango referencial (30-85 mg/dl), como es el caso del estudio de Landázuri y col.⁽¹²⁾ en donde dichos valores descendieron trimestre a trimestre.

Otro de los parámetros cuya diferencia entre trimestre mostró significancia estadística es el de triglicéridos siendo notable que los valores del tercer trimestre fueron ligeramente superiores, lo que coincide con los resultados aportados por Valdés y col.⁽¹³⁾ quienes detectaron una fuerte tendencia a la hipertrigliceridemia durante el embarazo, la cual se hizo más frecuente a medida que progresaba la gestación. El caso contrario fue obtenido con los niveles de leptina puesto que disminuyeron significativamente al tercer trimestre. El comportamiento más detallado de ésta última variable se muestra en la figura 1.

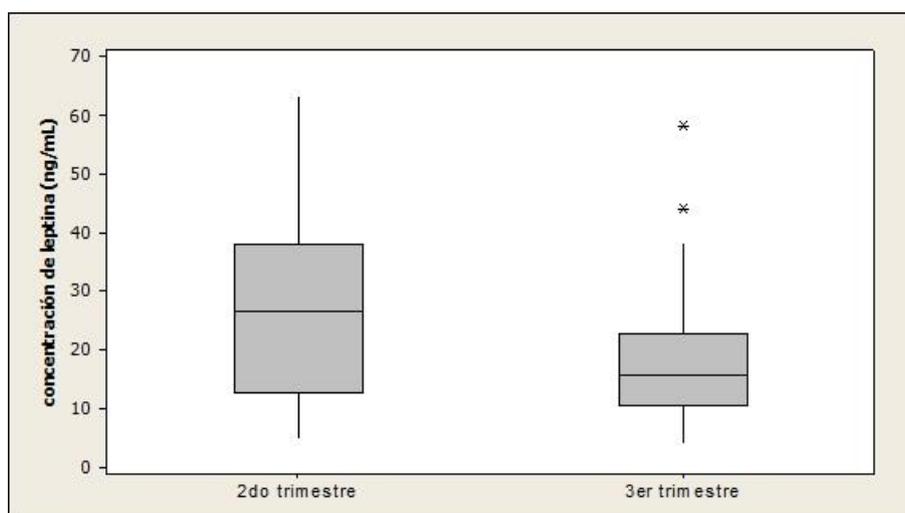


Figura 1. Comparación entre los valores de Leptina obtenidos en el segundo y tercer trimestre de gestación.

En la figura 1 se visualiza como la mayoría de los valores de leptina durante el tercer trimestre de gestación eran ligeramente menores a los del segundo trimestre, siendo gran parte de los valores muy homogéneos y concentrados alrededor de la mediana, aún cuando se muestra la presencia de dos datos atípicos en el nivel superior. En cambio, las concentraciones en el segundo trimestre eran más dispersas, teniendo una distribución relativamente equitativa y con ausencia de valores atípicos, dichos resultados difieren con los hallados por Sanchez J. ⁽¹⁴⁾ quien describió que durante el embarazo el nivel circulante de leptina materna aumenta progresivamente y alcanza un máximo durante el segundo trimestre, permaneciendo a partir de ese momento elevado hasta el momento del parto. Si bien es cierto que las concentraciones de leptina permanecieron por encima del rango referencial no siguió un patrón de aumento progresivo de la misma sino un pico de producción en el segundo trimestre lo cual puede verse influenciado por la producción de leptina placentaria la cual es mayor al inicio del embarazo y va disminuyendo conforme este avanza.

Dada la significativa diferencia hallada en el IMC mostrado en la tabla 1, se realizó una evaluación del estado nutricional de las pacientes en estudio, cuyos resultados se muestran en la figura 2.

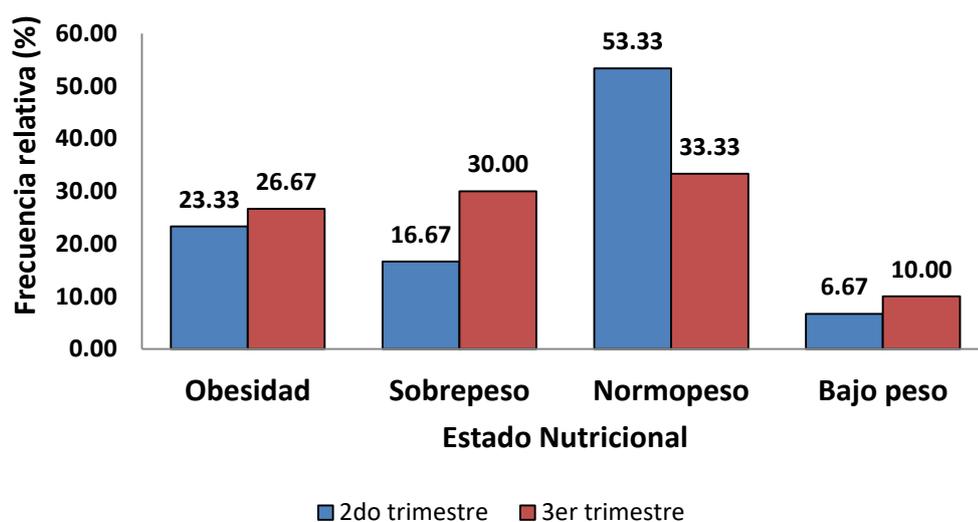


Figura 2. Frecuencia del estado nutricional de las pacientes evaluadas.

En la figura 2, se muestra que tanto en el segundo como en el tercer trimestre, existe un mayor porcentaje de pacientes en normopeso, sin embargo esta frecuencia fue mayor en el segundo trimestre. Llama la atención la asiduidad de mujeres con obesidad y sobrepeso en el tercer trimestre. Salinas y col.⁽¹⁵⁾ estudiaron el impacto que tiene el incremento del IMC durante el embarazo y dentro de los resultados obtuvieron que 10,48% de las pacientes evaluadas no incrementaron su categoría de IMC y 89,51% lo aumentaron en 1 o más categorías asociando este hallazgo a un aumento del riesgo de complicaciones obstétricas, enfatizando el impacto negativo que tiene la obesidad materna previa o una ganancia excesiva de peso, en la evolución del embarazo, el parto y el recién nacido.

Tabla 2. Correlación entre los valores de leptina, estado nutricional y parámetros bioquímicos evaluados.

Variable	Segundo trimestre		Tercer trimestre	
	Coefficiente de correlación	P valor	Coefficiente de correlación	P valor
Colesterol total (mg/dL)	-0.0725	0.7016	-0.0058	0.9756
HDL colesterol (mg/dL)	0.0045	0.9813	0.3916	0.0331
LDL colesterol (mg/dL)	-0.0705	0.7103	-0.1736	0.3570
VLDL colesterol (mg/dL)	0.1313	0.4870	-0.0174	0.9270
Triglicéridos (mg/dL)	0.2571	0.1692	0.8307	0.8307
Estado nutricional	0.4824	0.0075	0.4828	0.0075

***significativo p<0,05**

La tabla 2 muestra la prueba de correlación de Spearman, evidenciándose que la única correlación con significancia estadística tanto en el segundo como en el tercer trimestre es la presentada entre los niveles de leptina y el estado nutricional. Cabe destacar que para realizar la correlación, la variable estado nutricional fue transformada a una escala ordinal mediante el siguiente esquema:

1) bajo peso 2) normopeso 3) sobrepeso 4) obesidad. De tal manera el resultado muestra una correlación positiva, lineal o directa entre ambas variables, traduciéndose en que aquellas mujeres con obesidad tienen una tendencia elevada a presentar niveles aumentados de leptina, correspondiendo de esta manera con los hallazgos de Salas y col.⁽¹⁶⁾ que indicaron que la concentración de leptina es mayor durante el embarazo, lo cual ha sido atribuido al aumento de tejido adiposo presentando así una relación positiva con el IMC, el cual fue utilizado en el presente trabajo para la categorización de las pacientes según estado nutricional. Por su parte Sanchez J.⁽¹⁴⁾ sugiere que este aumento en la producción de leptina es independiente de la aparición de nuevos depósitos de grasa, debido a la producción de leptina a partir de tejido placentario.

CONCLUSIONES

Conforme a todo lo antes expuesto aun cuando durante el tercer trimestre de gestación existe un mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso y obesidad, la concentración promedio de leptina fue mayor durante el segundo trimestre de gestación, por lo que a pesar de que existe una evidente relación entre el estado nutricional y esta adipocina deben existir otros tejidos además del adiposo que contribuyan con la concentración de la misma durante el embarazo.

Otros factores que pudieron influir en la evidente disminución de los valores séricos de leptina en el último trimestre, son el estado fisiológico de hemodilución producido por la expansión del volumen intravascular y la eficiencia con la que algunas moléculas pasan hacia el feto. Dado que no hay estudios que aporten técnicas que permitan obtener valores corregidos de leptina tomando en consideración dicho proceso, es necesario profundizar en su estudio.

En cuanto al perfil lipídico no se obtuvo una relación entre sus concentraciones y los niveles séricos de leptina, por lo que las alteraciones de éste no son relevantes en cuanto a los incrementos de dicha hormona.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brandan N, Llanos I, Miño C, Piccardo A, Ragazzoli M, Ruiz D. El tejido adiposo como órgano endocrino. Argentina; 2008.
2. Almanza J, Blancas G, García R, Alarcón F, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Méd Méx.* 2008; 144 (6).
3. Rached I, Henriquez G, Azuaje A. Efectividad del índice de masa corporal en el diagnóstico nutricional de gestantes. *ALAN*, ene. 2005; 55(1): 42-46.
4. Osorio J. Embarazo y metabolismo de los carbohidratos. *Rev Col Obstet Ginecol* 2003; 54 (2): 96-106.
5. Garcia C. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex.* 2008; 24(2): 148-56. Disponible en: http://www.artemisaenlinea.org.mx/acervo/pdf/medicina_interna_mexico/8%20Diabetes%20mellitus.pdf
6. Frühbeck G, Salvador J, Díez J. Implicaciones de la leptina en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares. *Clin Invest Arterioscl.* 2000; 12 (2): 93-105. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es/revistas/clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15/implicaciones-leptina-fisiopatologia-las-enfermedades-cardiovasculares-9997-revisiones-2000>
7. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. Editorial Mc Graw Hill. Mexico; 1991.
8. Faingold M, Lamela C, Gheggi M, Lapertosa S, Di Marco I, Basualdo M y col. Conclusiones del Consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD. 2008.
9. Atalah E, Castillo C, Castro R, Aldea A. Propuesta de un nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. *Rev Med Chil* 1997; 125: 1429-36.

10. Bernard J, Davey F, Herman C, McPherson R, Pincus M, Threatte G y col. El laboratorio en el diagnóstico clínico. MARBÁN LIBROS S.A. España 2007.
11. Ywaskewycz L, Bonneau G, Castillo M, López D, Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(4): 227 – 233.
12. Landázuri P, Restrepo B, Trejos J, Gallego ML, Loango-Chamorro N, Ocampo R. Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. *Rev Col Obstet Ginecol* 2006; 57: 256-263.
13. Valdés L, Rodríguez B, Márquez A, Santana O, Robaina M, Lang J. Hiperlipidemias asociadas al embarazo en diabéticas y no diabéticas. *Rev Cubana Endocrinol* 2000; 11(3): 153-9.
14. Sánchez J. Perfil fisiológico de la leptina. *Colomb Med.* [online] 2005 enero-marzo. [citado 08 de junio del 2011]; 36 (1): 50-59. Disponible en: http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342005000100009&lng=en&nrm=iso
15. Salinas H, Naranjo B, Valenzuela C, Maistoa J, Andrighettia S, Zamorano A y col. Resultados obstétricos asociados al incremento del índice de masa corporal durante el embarazo en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Clin Invest Gin Obst* 2008; 35(6): 202-6.
16. Salas A, Velazquez-Maldonado E, Villaroel V, Arata-Bellabarba G. Relación entre la concentración de leptina, insulina, norepinefrina y presión arterial en embarazadas sanas. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2004; 2 (3): 10-14.