



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN



“PROGRAMACION FETAL Y DESARROLLO DE ENFERMEDADES CRONICO  
DEGENERATIVAS EN EL ADULTO”

**GUIA DEL MAESTRO**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Licenciada en Nutrición

**Presenta:**

Lourdes Verónica Olivares García

**Dirigido por:**

M en C Diana Beatriz Rangel Peníche

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
21 de junio de 2011  
**México**

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.

## INDICE

- I. Introducción
- II. Justificación
- III. Objetivo
- IV. Hipótesis sobre Programación Fetal
  - a. Hipótesis del origen fetal.
  - b. Hipótesis de Barker: Origen del desarrollo de la enfermedad del adulto.
  - c. Hipótesis de la “plasticidad del desarrollo”
  - d. Hipótesis del fenotipo ahorrador.
- V. Cambios metabólicos en el organismo debidos a la programación fetal (macronutrientes).
  - a. Lípidos.
  - b. Hidratos de Carbono.
  - c. Proteínas.
- VI. Programación fetal y desarrollo de obesidad
- VII. Programación fetal y desarrollo de hipertensión arterial
- VIII. Programación fetal y desarrollo de Diabetes Mellitus
- IX. Programación fetal y desarrollo de enfermedades cardiovasculares
- X. Discusión y Conclusiones
- XI. Evaluación
- XII. Bibliografía.

## **I. INTRODUCCIÓN**

Los factores nutricionales durante los primeros estadios del desarrollo tienen efectos importantes e inmediatos sobre el crecimiento, composición y funciones corporales; en consecuencia la nutrición desempeña un papel decisivo y de vital importancia en el periodo prenatal y neonatal. El impacto sobre la salud en la edad adulta que puede tener la alimentación de la embarazada durante la gestación y lactancia, así como el tipo de alimentación posnatal que recibe el lactante, se han relacionado a largo plazo con el desarrollo de diferentes patologías tales como diabetes, obesidad, hipertensión arterial, entre otras (Tojo, 2001).

Debido a que el aporte materno de sustratos cesa bruscamente, el neonato tiene que superar un breve periodo de ayuno antes de recibir nuevo alimento (leche materna) con elevado contenido de grasa y bajo aporte de hidratos de carbono (Tojo, 2001). Durante la lactancia las reservas de nutrimentos que se acumulan en el cuerpo en el último trimestre del embarazo tienen gran relevancia sobre la homeostasis posterior al nacimiento (Casanueva y col 2008).

La alimentación durante el primer año de vida, probablemente sea la más cambiante, si se compara con otras etapas de la vida, dado que el infante pasa por diferentes periodos, como es la lactancia, ablactación, destete e incorporación a la dieta familiar. Por lo anterior, la alimentación en las primeras etapas de la vida debe ser óptima, con objeto de mantener los tejidos corporales y una adecuada composición corporal, al igual que proveer energía para el depósito de nuevos tejidos, considerando siempre las variaciones individuales en los requerimientos (Cueva, 2001).

Para lograr una alimentación correcta, es necesario que esta cubra con las siguientes características: suficiente en cuanto al aporte energético, completa en cuanto a que cubra los nutrimentos, equilibrada en cuanto a aportar la cantidad necesaria de macronutrimentos y adecuada al estado fisiológico o fisiopatológico (Cueva, 2001).

La desregulación en la disponibilidad de sustratos energéticos tanto en la vida prenatal como postnatal, predisponen al desarrollo de procesos de adaptación metabólica y hormonal que persisten a lo largo de la vida y se relacionan con el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas (Garibay y col. 2008).

El crecimiento y desarrollo normal en un niño es esencial para prevenir y detectar enfermedades, si los lactantes se mantienen sanos y reciben un aporte adecuado de energía y nutrimentos esenciales, desarrollarán sus potenciales de crecimiento (Lorenzo y col. 2005). Por otro lado, una ganancia importante de peso en el primer año de vida o un acelerado crecimiento posterior a una desnutrición, incrementan el riesgo de obesidad, debido al desvío desproporcionado de energía hacia el tejido adiposo, principalmente en el abdomen, incrementando el riesgo metabólico, convirtiéndose en factor de riesgo para el incremento de la adiposidad y obesidad en el adulto (Garibay y col. 2008).

En las últimas décadas ha habido un gran interés en la nutrición por su impacto en la salud, como es el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas, cáncer y funciones cognitivas. De manera más reciente, se ha dado importancia al estudio de los periodos críticos en el desarrollo, tanto pre como postnatales, refiriéndose al tiempo en el cual una inadecuada nutrición puede tener consecuencias de por vida al favorecer el desarrollo de enfermedades en la edad adulta (Lucas, 1998).

*Impronta metabólica*, concepto que se modificó a *programación metabólica*, es el término utilizado para describir los cambios ocurridos en la etapa postnatal y que tienen influencia en la vida adulta. Se propuso como marco de referencia para el desarrollo de diferentes hipótesis, con las cuales se pretende incluir a las respuestas adaptativas frente a situaciones específicas y transitorias relacionadas con las condiciones de nutrición en las primeras etapas de la vida (Waterland y col. 2006).

En las últimas décadas se han realizado diversos estudios que se enfocan a la importancia de estos cambios en los primeros años de la vida humana. Resultado de éstos, surge la hipótesis del “origen fetal” la cual sugiere que un tamaño

desproporcionado al nacer debido a un ambiente intrauterino adverso durante el embarazo, aunado a desnutrición (energético-proteínica), está altamente relacionado con el incremento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión durante los periodos de vida posteriores (Mulchand *et al.* 2005). Esta hipótesis establece que si existen influencias adversas durante las primeras etapas de la vida, que se manifiesten como déficit del crecimiento *in útero* y durante el periodo postnatal inmediato, ocurrirá una programación metabólica o fisiológica como forma de adaptación que, sin embargo, favorece el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (Joseph, 2006).

Actualmente es parte de una estrategia dentro de la medicina preventiva, el conocer los mecanismos por medio de los cuales el cuerpo modifica su metabolismo en la niñez a consecuencia de los hábitos deficientes, en específico los alimentarios, que ha adoptado la sociedad actual y que tienen un impacto en el incremento de generaciones de adultos enfermos.

El interés en este tema debe promoverse, dado el aumento en el porcentaje de sobrepeso y obesidad en la población mexicana adulta, de un 24 a un 30% del año 2000 al 2006, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (Olaiz y *col.*, 2006).

Se debe de conocer el alcance que pueden tener los beneficios, especialmente a largo plazo, de inculcar desde el nacimiento buenos hábitos alimentarios y de salud en general, tanto en la elección como en el consumo de alimentos; sin olvidar que los niños de hoy serán los adultos del mañana y de los padres o responsables depende en gran medida la calidad de salud que se desee heredarles.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

La presente guía del Maestro tiene como objetivo apoyar la asignatura de Dietética, en la cual se aborda el tema de programación fetal. Con base en la revisión de artículos de los últimos 10 años, se plasmarán los conocimientos que se tienen en torno al impacto de la alimentación sobre el metabolismo y la programación fetal, y que favorecen el desarrollo de obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta.

### **III. OBJETIVO**

Desarrollar un trabajo documental que aborde la programación fetal y su impacto a futuro en el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas.



#### **IV. HIPÓTESIS SOBRE PROGRAMACIÓN FETAL**

Uno de los patrones epidemiológicos emergentes de la actualidad es la incidencia del sobrepeso y la obesidad junto con el desarrollo de enfermedades crónicas y desordenes metabólicos asociados, lo cual ha provocando una mayor preocupación en la importancia que tienen los nutrimentos en la salud (Lucas, 1998; Solomons, 2009).

La relación entre el crecimiento fetal y postnatal, en el riesgo de desarrollar alguna enfermedad en la edad adulta aún es un tema controversial. No hay duda que diferentes factores en la etapa temprana de la vida son predictivos de la salud, del tamaño y de la composición corporal y del riesgo de desarrollar enfermedades en la vida adulta (Wells, 2007).

El desarrollo ontogénico que involucra la plasticidad del desarrollo humano, implica que un genotipo puede pasar por diferentes estados fisiológicos o morfológicos en respuesta a un ambiente adverso durante el crecimiento, lo que predispone al individuo a ciertos problemas de salud a lo largo de su vida. Información experimental sugiere que el periodo de vida en el que el entorno llega a tener mayor influencia en el organismo, es desde la concepción (inclusive pre concepción) hasta la infancia, dependiendo del órgano o sistema involucrado (Gluckman et al. 2005; Guilloteau et al. 2009).

El primer estudio realizado para comprobar esta influencia fue en 1962 por McCance, donde observó que al modificar la ingestión energética o de nutrimentos, resultaba en una alteración de la trayectoria del crecimiento (Lucas, 1998).

Programación, término establecido por Alan Lucas en 1991, describe el proceso en el que un estímulo o agresión en una ventana crítica del desarrollo, periodo en el cual el organismo es maleable y sensible al ambiente, tiene efectos a largo plazo (Osmond y col. 2000). La programación es definida como la inducción o restricción del desarrollo de una estructura somática permanente o sistema fisiológico con efectos a largo plazo en su función, causados por un estímulo,

hormonas, metabolitos, neurotransmisores, factores agresores que afectan un periodo sensible; también se especifica como la línea de eventos consecutivos que afectan la calidad del crecimiento fetal (Garibay y col. 2008; Guilloteau et al. 2009)

En la etapa fetal, tanto los tejidos como los órganos del cuerpo pasan por estos periodos críticos del desarrollo, los cuales coinciden con una rápida división celular (Osmond y col. 2000). Los eventos sucedidos en la etapa temprana de la vida, pueden generar consecuencias a largo plazo de tres maneras:

1. Por daño directo.
2. Por inducción, delección o desarrollo impar de una estructura somática.
3. Situación fisiológica por estímulo o agresión, generando modificaciones en sus funciones (Lucas, 1998)

Este fenómeno también ha sido nombrado programación nutricional, del desarrollo o metabólico, y frecuentemente implica un retraso en el crecimiento intrauterino o insuficiencias nutricionales durante los primeros años de vida, lo anterior no lleva a una enfermedad directamente sino que cambia puntos fisiológicos del organismo que permiten manejar los retos ambientales postnatales (Gluckman et al. 2005; Guilloteau et al. 2009)

Es importante hacer notar que un factor importante en la programación fetal es el periodo en el cual la madre realiza algún tipo de modificación en cuanto a nutrimentos o energía en la dieta. Una mala nutrición materna durante el crecimiento máximo de la placenta influye en el crecimiento fetal y peso corporal de los bebés (Guilloteau et al. 2009)

El crecimiento fetal se encuentra ampliamente influenciado por el suministro de nutrimentos, por tal motivo la desnutrición durante el segundo o tercer trimestre de gestación se identifica como factor significativo en el crecimiento restringido que genera consecuencias a largo plazo. Varios estudios epidemiológicos sustentan la idea que una desnutrición en la vida fetal puede favorecer la programación y

causar cambios metabólicos, modificación en la distribución del flujo fetal, alteraciones en la producción hormonal del feto y de la placenta, en fin toda una serie de adaptaciones que conducen a un fenotipo metabólicamente ahorrador (Osmond y col. 2000; Neu, 2007; Cota y col. 2010).

El tamaño al nacer ofrece una oportunidad temprana de evaluar la tasa de crecimiento y la composición corporal a detalle, por lo que es usado como índice de crecimiento fetal, siendo el bajo peso un factor predictivo de incremento en el riesgo de enfermedad futura (Wells, 2007).

Evidencia acerca de la programación del desarrollo corporal durante la etapa fetal comprende el seguimiento de los individuos expuestos a una desnutrición in útero. Como fue el caso de poblaciones durante la segunda guerra mundial, en las que hubo ingestas sustancialmente bajas de energía durante ciertos periodos. Tanto el estudio realizado de “La hambruna Holandesa” como el del “sitio de Leningrado” proveen evidencia de que una desnutrición durante el embarazo se asocia a un déficit de peso de 300 a 500g aproximadamente. Se encontró también que el periodo en el que se presentó el déficit de nutrimentos ocasionó diferentes modificaciones en la composición corporal, remarcando que el último trimestre del embarazo es importante para la programación de la masa corporal (Wells, 2007).

Muchos mecanismos han sido propuestos para explicar la programación del desarrollo. Estudios realizados en ratones han demostrado que el riesgo de enfermedades como obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, o bien síndrome metabólico, aumenta si un inadecuado crecimiento fetal es seguido de un rápido crecimiento compensatorio postnatal (Neu, 2007). Pero, ¿cómo es que la “memoria” de un evento en la edad temprana logra almacenarse y permanecer a lo largo de las generaciones? (Lucas, 1998).

Diferentes hipótesis, relacionadas a la programación del desarrollo, han surgido para dar una explicación al fenómeno ocurrido durante el periodo pre y posnatal, tales como la hipótesis del origen fetal, la hipótesis del origen del desarrollo de la

enfermedad del adulto o hipótesis de Barker, la hipótesis del “Fenotipo ahorrador”, la hipótesis de la “plasticidad del desarrollo” y la respuesta adaptativa predictiva (Guilloteau *et al.* 2009).

a. HIPOTESIS DEL ORIGEN FETAL

Esta hipótesis propone que la alteración de la nutrición fetal y el estado endocrino, conllevan a adaptaciones en el desarrollo, que cambian permanentemente la estructura, fisiología y metabolismo del sujeto, por lo tanto, se predispone al individuo al desarrollo de enfermedades en la etapa adulta (Guilloteau *et al.* 2009).

Plantea que se aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades en la edad adulta debido a las respuestas fetales ante la exposición a ambientes adversos, como puede ser un estado nutricional materno inadecuado, cambios en su metabolismo o incluso en su producción hormonal que llegan a afectar el desarrollo de diferentes órganos del cuerpo (Jaddoe, 2008).

La asociación entre el bajo peso al nacer y el riesgo de desarrollo de enfermedad se interpreta como reflejo de las consecuencias a largo plazo de las respuestas adaptativas del feto. Principalmente en ésta hipótesis, el bajo peso en si no es el factor causal, sino más bien el marcador de las respuestas adaptativas que pueden resultar en enfermedad en la edad adulta (Jaddoe, 2008).

b. HIPOTESIS DE BARKER (ORIGEN DEL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DEL ADULTO)

La hipótesis del origen del desarrollo de enfermedades en la vida adulta, o, comúnmente llamada hipótesis de Barker, se presenta como un interesante y complejo modelo explicativo de la participación de condiciones de privación durante la vida intrauterina en el desarrollo de obesidad, enfermedad cardiovascular y diabetes en la edad adulta (Duran, 2004; De Boo y col. 2006).

Plantea que la nutrición durante el periodo intrauterino y la exposición a infecciones luego del nacimiento así como otras influencias adversas en el

desarrollo, pueden desencadenar cambios permanentes de la fisiología y metabolismo, que llevan a un riesgo incrementado de enfermedad en la edad adulta (De Boo y col. 2006; Duran, 2004)

Para que ocurran los cambios, identifica tres etapas:

1. ETAPA INICIAL: Caracterizada por trastornos en la nutrición fetal que desencadenan cambios estructurales y funcionales en diferentes órganos y sistemas.
2. SEGUNDA ETAPA: cambios bioquímicos y clínicos que constituyen variables, en la evolución de la enfermedad.
3. ULTIMA ETAPA: Presencia de la enfermedad.

Para lograr explicar esta hipótesis, Barker y colaboradores, incorporaron el concepto de programación, establecido previamente por Lucas, el cual implica que la desnutrición durante el periodo fetal provoca cambios estructurales, fisiológicos y metabólicos, en los que los mecanismos principales que conducen a cambios tanto del peso al nacer como del peso de la placenta son: la expresión genética afectada por déficit de nutrientes particulares, reducción de número de células que conduce a limitaciones funcionales y selección de clones (Duran, 2004; De Boo y col. 2006).

#### c. HIPOTESIS DE LA “PLASTICIDAD DEL DESARROLLO”

Es englobada dentro de la *programación* y se define como la habilidad del genotipo para producir más de una alternativa de estructura, estado fisiológico o comportamiento, en respuesta a las condiciones ambientales ocurridas en un periodo particular de vida y que modifica las características de un organismo para garantizar una mejor sobrevivencia (Bateson et al. 2004; McMillen y col. 2005).

La alimentación junto con el estado metabólico y endocrinológico de la madre es el factor principal en la provisión de nutrientes al feto; de manera que modificaciones importantes en la dieta materna tienen poco impacto en la

nutrición del fetal, ya que la capacidad de abastecimiento fetal tiene un gran margen de seguridad, lo que le permite continuar con su crecimiento. Por el contrario, si existen causas clínicas como la hipertensión arterial en la madre, asociada a un flujo intrauterino reducido, se reduce la capacidad de transferencia placentaria lo que puede limitar severamente el suministro de nutrimentos al feto, provocando un cambio en el organismo (Harding, 2001).

#### d. HIPOTESIS DEL FENOTIPO AHORRADOR.

Cuando el ambiente fetal es pobre, se genera una respuesta adaptativa, la cual optimiza el crecimiento de los órganos clave a costa de otros, provocando un metabolismo postnatal alterado destinado a mejorar la sobrevivencia después del nacimiento, bajo condiciones de una nutrición inadecuada, que en caso de no continuar bajo las mismas circunstancias de carencia sino al contrario existen excesos puede generar consecuencias adversas durante la etapa adulta (McMillen y col. 2005).

La hipótesis propone que el feto se programa para la vida metabólica que la madre espera que viva, siendo la enfermedad el resultado del conflicto entre la programación prenatal y la realidad postnatal (Newnham et al, 2002).

Ejemplo sucede cuando una mujer embarazada, envía al feto de manera inconsciente, señales que le hacen creer que el ambiente al cual está a punto de entrar es difícil, lo cual ocasiona que el bebé nazca con adaptaciones para lograr sobrevivir al entorno (cuerpo pequeño y un metabolismo apropiado para enfrentarse a una alimentación precaria). Sin embargo, si al nacer crece en una sociedad industrializada y no se encuentra preparado para ello, se llegan a generar consecuencias debido a que nace con cuerpo y metabolismo adaptados a un nivel de nutrición limitado, es decir posee un “fenotipo ahorrador” (Bateson, 2007).

Las consecuencias observadas con esta hipótesis es que los individuos y las comunidades se encuentran en mayor riesgo de desarrollar enfermedades en la

etapa adulta, al hacer una transición entre una vida tradicional “ahorrativa” a una sedentaria de “plenitud” (Newnham et al, 2002).

Los mecanismos que actúan en el fenotipo ahorrador son indudablemente multifactoriales y llevan al desarrollo de un producto de menor tamaño. La evidencia actual refiere que uno de los disparadores prenatales que interactúa, es una nutrición fetal insuficiente, lo que lleva tanto a una desnutrición materna como a una alteración de la función placentaria, influenciando el peso al nacer y los niveles de insulina, en especial el factor de crecimiento dependiente de insulina. (Newnham et al, 2002).

## **V. CAMBIOS METABÓLICOS EN EL ORGANISMO DEBIDOS A LA PROGRAMACIÓN (MACRONUTRIMENTOS).**

Durante los periodos críticos de la vida, el organismo tiene la habilidad de responder a situaciones ambientales ajenas al desarrollo normal, y se adapta a nivel celular, molecular y bioquímico. Estas adaptaciones cambian la fisiología y metabolismo del cuerpo y se continúan presentando aun en ausencia del estímulo disparador (Patel y col. 2002).

Investigadores demostraron que la cantidad de alimento ingerido durante el periodo postnatal tiene consecuencias a largo plazo en el crecimiento. Las consecuencias de una desnutrición materna, tanto por baja ingestión de proteínas como por restricción energética durante la gestación y lactancia causan grandes cambios en la estructura y función de varios órganos (Patel y col. 2002).

Sin embargo, el bajo peso al nacer no es el causante de los problemas posteriores de salud, sino lo que éste representa. El feto depende de la transferencia de nutrimentos de la madre y se adapta a una inadecuada nutrición de diferentes maneras, priorizando el crecimiento cerebral a expensas de otros tejidos (como los órganos del espacio abdominal), altera la secreción y sensibilidad de las hormonas de crecimiento (insulina y factor de crecimiento dependiente de insulina IGF-1), afecta la regulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), sacrifica tejidos que requieren estructuras de alta calidad (músculos o huesos) y en su lugar se enfoca en tejidos menos demandantes (tejidos grasos) (Fall, 2009).

Aunque los cambios ocurren en respuesta a la desnutrición, se pueden convertir en daños permanentes ya que se presentan durante un periodo crítico en el desarrollo. Dentro de los mecanismos que pueden ocurrir se encuentran:

- Falta de crecimiento
- Desarrollo impar de órganos y estructuras (disminución del número de células pancreáticas, nefronas y neuronas)
- Alteración en el sistema endócrino (disminución en la secreción y sensibilidad de la insulina)



- A nivel celular ocurren alteraciones en características epigenéticas (cambios en las proteínas y otras moléculas unidas al ADN) (Fall, 2009).

Los bebés de bajo peso tienden a tener un crecimiento compensatorio y el rápido crecimiento puede indicar la severidad del retraso al nacer. El proceso de crecimiento compensatorio puede ser desventajoso, puede imponer exceso de demanda en otros tejidos que no son capaces de una hiperplasia compensatoria, como puede ser el caso del páncreas (Fall, 2009).

Igualmente consumos hiperenergéticos después del destete, han mostrado tener efectos deletéreos en la salud cardiovascular (estudiado en animales) cuando se superponen a una restricción prenatal de nutrientes (Armitage *et al.* 2005).

En estudios realizados en animales, se ha encontrado que éstos, pueden acumular gran cantidad de grasa, si se les ofrece gran cantidad de alimentos después de un periodo temprano de desnutrición. En el plano humano, lo anterior se ha sugerido que enfatiza el desarrollo de tejidos como grasa, los cuales mantienen la capacidad de crecimiento pero no permiten recuperar tejidos como el músculo (Fall, 2009).

Se han realizado diversos estudios en animales, principalmente ratas, para observar las consecuencias que tienen lugar en el organismo tras una modificación en las proporciones de macronutrientes (proteínas, lípidos e hidratos de carbono) así como en la densidad energética de la dieta, tanto de la madre como de la descendencia ya que el crecimiento fetal depende de la ingestión de nutrientes que ocurre al final de la línea materno-fetal (Zhang *et al.* 2005; Fall, 2009).

Si durante el embarazo, existe una restricción proteínica en la dieta de la madre, ésta puede desarrollar problemas como hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y alteración en la estructura y función del hígado, siendo resultado de:

- RESISTENCIA A INSULINA E INTOLERANCIA A GLUCOSA: una disminución del gen para enzimas en la ruta de señalización de insulina.
- HIPERTENSIÓN ARTERIAL: cambios epigenéticos los cuales pueden ser prevenidos si la madre es suplementada con folatos.

Si además de una restricción proteínica existe restricción energética. Hay asociación a un retardo en el crecimiento intrauterino (Fall, 2009)

En el 2006, Srinivasan y col., realizaron un estudio en el que se demostró que un exceso de alimentación durante la lactancia causa efectos de programación metabólica al generar cambios en niveles plasmáticos de insulina y leptina (medios de señalización periférica cuyo objetivo es la regulación del apetito), modificando de esta forma el peso corporal e ingestión de alimentos en la edad adulta. Igualmente se encontraron niveles alterados de actividad neuronal en varios centros reguladores del hipotálamo en respuesta a la insulina, leptina y otros neuropéptidos generando así un mecanismo base para la persistencia de hiperfagia y por lo tanto de sobrepeso en la etapa adulta, debido a una activación de la ruta orexigénica e inhibición de la ruta anorexigénica (Armitage et al. 2005; Srinivasan y col 2007). Concluyendo que los cambios tempranos en niveles hormonales pueden ser los responsables de las alteraciones existentes en la ingestión de alimentos en los adultos (Srinivasan y col. 2007)

#### a. LIPIDOS

La dieta materna durante la lactancia es crucial porque la maduración de ciertos órganos del cuerpo humano, termina en la etapa temprana de la vida. Sin embargo, una alimentación al seno materno prolongada lleva a un elevado consumo de leche alta en grasa, lo que puede producir un incremento en el riesgo cardiovascular en la etapa adulta. También se ha observado que se genera un fenotipo similar al presente en el síndrome metabólico (hipertensión arterial, alteración sérica de lípidos, aumento de adiposidad, hiperleptinemia, etc.) (Armitage *et al.* 2005).

Se han llevado a cabo estudios para conocer las consecuencias de una dieta alta en lípidos durante el embarazo así como en los primeros años de vida, uno de ellos realizado en 1997, demostró que bebés nacidos de madres con hipercolesterolemia tienden a un acelerado acumulo de grasa en la aorta, sin embargo no se determinó si la causa era una hipercolesterolemia familiar, por lo que se asumió que el factor desencadenante era la alimentación (Armitage *et al.* 2005).

Una alimentación alta en grasa durante el embarazo produce hiperinsulinemia que puede contribuir al estímulo programador. Esta hiperinsulinemia e hiperglucemias se acompaña de una reducción en la sensibilidad a la insulina, alteraciones en la secreción de las células  $\beta$  y cambios pancreáticos estructurales, que sugieren un agotamiento en las células del islote debido a una demanda secundaria por la insensibilidad existente en el músculo esquelético (Armitage *et al.* 2005).

Tanto una ingestión elevada de grasa como de algún ácido graso específico, pudieran ser responsables del desarrollo del fenotipo en la descendencia. Una ingestión elevada de ácidos grasos saturados en la dieta materna resulta en crías con pérdida de células  $\beta$  e intolerancia a la glucosa, a diferencia de un elevado consumo de ácidos grasos poliinsaturados (provenientes de pescado), los cuales no modifican de manera alguna el fenotipo (Armitage *et al.* 2005).

Lo anterior apoya que una dieta materna rica en grasa durante la lactancia favorece la elevación de la presión arterial, altera las funciones endoteliales y causa variación en la homeostasis de la glucosa, también la ingestión energética de la madre es mayor, lo que muestra una alteración en el mecanismo de la homeostasis de la energía. Por ello se considera a la lactancia un periodo sumamente importante, en el que en caso de que la madre lleve una alimentación alta en grasa y el bebé tenga una mayor disponibilidad de leche, se aumentará el riesgo de desarrollar dislipidemias, hiperinsulinemia, aumento del IMC y masa grasa, que conducen a una alteración en la trayectoria del crecimiento (Armitage *et al.* 2005).

## b. HIDRATOS DE CARBONO

Un cambio en el equilibrio de los nutrientes, ya sea un aporte elevado en grasa o de hidratos de carbono, sin modificar el aporte total de energía, resulta en hiperinsulinemia crónica y predisposición a obesidad en el adulto, alteraciones que pueden ser heredadas a las siguientes generaciones (Srinivasan y col, 2007).

Se han realizado varios estudios para confirmar estos cambios. En uno de ellos, se evaluaron las consecuencias de modificar la calidad de la dieta, aportando una alta cantidad de hidratos de carbono durante el periodo de lactancia. Se observaron 24 horas después elevaciones en la insulina, misma que persistió hasta la edad adulta, aún cuando la alimentación tuviera proporciones normales de cada macronutriente. (Patel y col. 2002)

Otro estudio, realizado por Patel, en ratas de 12 días de nacidas, con las mismas modificaciones en hidratos de carbono, reportaron cambios hipotalámicos, tales como alteraciones en las rutas orexigénicas y anorexigénicas. La hiperinsulinemia persistente observada es debido a la alteración funcional en los islotes, sugiriendo que una modulación de hidratos de carbono en la dieta durante la etapa posnatal, programa la hiperinsulinemia en el adulto (Srivisan y col, 2007).

Otras adaptaciones como hiperfagia, que se induce en ratas recién nacidas al aportarles una fórmula alta en hidratos de carbono, persiste hasta la edad adulta, a pesar de la ausencia del estímulo debida al destete (Srivisan y col, 2007).

Cabe aclarar que este estudio describe un efecto generacional en los modelos donde se han modificado las proporciones de hidratos de carbono. La descendencia adquiere el mismo fenotipo que aquellos con modificaciones en la alimentación sin realmente haber tenido alteración alguna en la dieta. Lo que indica que los cambios en la cantidad de hidratos de carbono no solo transforman su salud, sino la de las siguientes generaciones al modificarse el ambiente intrauterino (Srivisan y col, 2007).

Se concluye por lo tanto, que el traslape de un período crítico y el desarrollo pancreático con una intervención nutricional alta en hidratos de carbono, sugiere que el páncreas es el órgano blanco para las adaptaciones metabólicas más significativas (Patel y col. 2002).

### c. PROTEINAS

El modelo de restricción proteínica en ratas ha sido estudiado junto con una desnutrición presente en varias etapas de desarrollo. La desnutrición proteínico - energética dirigida a una recuperación acelerada de grasa corporal contribuye a un rebote de obesidad después de una pérdida o ganancia de peso excesiva durante el crecimiento compensatorio (Berleze et al 2009).

La capacidad metabólica del hígado, musculo y tejido adiposo se ven comprometidas por la restricción proteínica de la madre en la gestación y lactancia (Patel y col. 2002).

El profesor Robert A. McCance investigó los efectos presentados al modificar concentraciones de nutrimentos en la dieta, realizó estudios en ratas alimentadas con una dieta baja en proteínas (8% del valor energético total), observando, en los cachorros, alteraciones en los islotes pancreáticos: baja vascularización, número reducido de células  $\beta$ , disminución en el tamaño del islote, baja capacidad proliferativa de células  $\beta$ , así como baja secreción y alteración de la sensibilidad de la insulina en el músculo. Sin embargo, durante la etapa adulta, los cachorros de madres con dieta baja en proteína presentaron una mejor tolerancia a los grupos control. Lo que ha sugerido que la homeostasis de la glucosa se mantiene aún con modificaciones de proteína en la dieta. (Patel y col. 2002; Berleze et al 2009).

Otros autores usando el mismo modelo de restricción proteínica durante el embarazo y la lactancia y continuando hasta la semana 20 de crecimiento, demostraron que los cachorros presentaban un incremento en la sensibilidad de la insulina comparado con el grupo control (con 20% proteína en la dieta). Concluyendo que una restricción proteínica en la edad temprana, conlleva a una

resistencia relativa a la insulina y una hiperinsulinemia en la edad adulta, además modifica el comportamiento de la alimentación al establecer una preferencia hacia los alimentos altos en grasa en la etapa temprana adulta (Bellinger et al. 2004; Berleze et al 2009)

## **VI. PROGRAMACIÓN FETAL Y DESARROLLO DE OBESIDAD**

El alarmante aumento de la prevalencia de la obesidad ha llevado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a considerarla como uno de los problemas más serios de salud del siglo XXI. El incremento en la prevalencia es importante, no solo porque genera una forma de discriminación social, sino también por ser un gran factor de riesgo en la morbimortalidad por hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias, enfermedad coronaria, infarto al miocardio, apnea del sueño y problemas respiratorios, entre otras (Salmón y col. 2008; Sirimi, N y col. 2010).

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial compleja que se desarrolla por la interacción del genotipo con el medio ambiente. Puede definirse como una enfermedad en la que el exceso de grasa corporal con respecto al sexo, talla y edad se ha acumulado a un grado en el que la salud puede ser afectada (Salmón y col. 2008).

La obesidad antes y después del embarazo constituye un gran riesgo para el desarrollo de complicaciones tanto maternas como fetales, debido a que se ha mostrado que los hijos de madres obesas tienen mayor predisposición de desarrollar obesidad en la infancia y síndrome metabólico en la edad adulta (Sirimi y col. 2010).

Una de las complicaciones asociada con la obesidad materna es la macrosomía fetal. El peso materno y la resistencia a la insulina en la madre afecta el crecimiento fetal, de igual forma se alteran las funciones placentarias las cuales incrementan la disponibilidad de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos en el feto. Por tanto la hiperglucemia materna induce la hiperglucemia fetal y como consecuencia la hipertrofia/hiperplasia del páncreas que conlleva a una hiperinsulinemia, la insulina tiene un efecto directo en la división celular resultando en macrosomía del feto (Sirimi y col. 2010).

La dificultad de una efectiva intervención en la obesidad se relaciona en parte con la complejidad del sistema regulador del balance de energía. Diferentes estudios

han mostrado la asociación entre el ambiente temprano nutricional, los patrones de crecimiento posnatal y la cantidad y distribución del tejido adiposo en la edad adulta (McMillen et al 2006).

La relación entre el peso al nacer y la adiposidad en niños y adultos generalmente es positiva, aunque el mecanismo es aún desconocido. Sin embargo, existen dos blancos principales para la programación de la obesidad:

- a) El desarrollo de adipocitos y la síntesis y secreción de adipocinas como la leptina.
- b) La red neuroendocrina que regula el apetito y balance de energía en el adulto (McMillen et al 2006).

La composición corporal de la madre, tanto al inicio como durante el embarazo, puede determinar la capacidad del tejido adiposo materno y fetal para sintetizar y secretar leptina, existiendo una relación entre la cantidad de lípidos almacenados y la síntesis y secreción de leptina (McMillen et al. 2004).

La leptina, hormona derivada del adipocito, es sintetizada y secretada por el tejido adiposo y actúa como señal de la masa grasa existente en la edad fetal, neonatal y adulta, a través de la unión a receptores específicos en sitios periféricos y centrales, favorece la disminución en la ingestión de alimentos y aumenta la utilización de energía (McMillen et al. 2006).

La resistencia a la leptina resulta en una incapacidad, aún teniendo altas concentraciones circulantes en el organismo, de inhibir el apetito y aumentar el uso de energía. Por lo que la tendencia a aumentar de peso se relaciona con altas concentraciones en estado basal, que muestran el papel esencial de la resistencia a la leptina presente en la obesidad (McMillen et al. 2006).

El rol de la leptina en la programación de la obesidad se ha estudiado principalmente en roedores, las investigaciones reportan que un incremento en la leptina materna asociado a un aumento en la grasa corporal, programa la habilidad de la descendencia de responder mejor a una dieta alta en grasa en el



periodo posnatal. En cambio una desnutrición durante la gestación lleva a un aumento en la adiposidad y concentración de leptina en el adulto, por lo que la combinación de una desnutrición prenatal con una nutrición híper energética posnatal lleva a una hiperleptinemia la cual en presencia de hiperinsulinemia junto con una dieta híper energética sugiere que habrá resistencia a la leptina por parte del hipotálamo y el páncreas (McMillen et al. 2006).

Así mismo, se ha mostrado que periodos prolongados de hipoglucemia e hipoinsulinemia fetal en el último trimestre de gestación resultan en la supresión de la expresión del RNAm de leptina en el tejido adiposo. Mientras que el aumento de glucosa e insulina en el plasma del feto no conlleva a un incremento de la concentración de leptina sino que las infusiones de glucosa resultan en hiperglucemia e hiperinsulinemia crónica que aumentan la masa grasa fetal, lo que indica que la insulina más que la glucosa puede regular la síntesis de leptina en el tejido adiposo fetal (McMillen et al. 2004).

Aunque aun no es completamente claro a cuál es el estímulo prolongado in útero, ya sea hipoleptinemia o hiperleptinemia, puede resultar en la programación de los sistemas reguladores de energía que resultan en un aumento de ingestión de energía y/o decremento del gasto de la misma. Se ha sugerido que una concentración elevada de leptina resulta en una alteración de su acción en los receptores del hipotálamo, por lo que se interrumpen las señales necesarias para la supresión del apetito (McMillen et al. 2004; McMillen et al. 2006).

La presencia de receptores funcionales de leptina en las células  $\beta$  pancreáticas y la observación que la leptina inhibe directamente la secreción de insulina también lleva al concepto de la existencia de un “eje adipoinsular” en el que la insulina estimula la adipogénesis y la síntesis de leptina, y la leptina inhibe la producción de insulina en el páncreas, explicando que una resistencia a la insulina puede ser el mecanismo por el que la hiperinsulinemia se asocia frecuentemente a la obesidad, contribuyendo a las consecuencias posteriores (McMillen et al. 2006).

Por tanto, mientras que la leptina juega un papel crucial en modular las características regulatorias y estructurales del desarrollo del adipocito en el útero, es posible que la exposición a altas o bajas concentraciones de leptina durante las ventanas críticas del desarrollo de la regulación el apetito, puedan tener consecuencias a largo plazo como la regulación del balance de energía después del nacimiento (McMillen et al. 2006).

La alteración de la síntesis, secreción o acción de leptina en los adipocitos por una modificación nutricional temprana puede ser uno de los mecanismos clave que lleva al desarrollo de la obesidad en los siguientes años de vida, debido a que no se basa en defectos genéticos sino en alteraciones en la expresión genética (leptina, insulina, glucosa) como consecuencia de una adaptación a los cambios ambientales durante el desarrollo fetal (McMillen et al. 2006; Vickers et al. 2007).

## **VII. PROGRAMACIÓN FETAL Y DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La hipertensión arterial es reconocida como uno de los principales factores de riesgo de daño vascular y, como consecuencia, también orgánico: cardíaco, renal y cerebral. En escala mundial, la OMS, la ha identificado como la principal causa de muerte y uno de los mayores problemas de salud pública incluso en países en vías de desarrollo (Orte, 2010).

En México se han encontrado cifras de prevalencia para la hipertensión en niños que van del 1 al 10%. El aumento de las tasa de obesidad en los niños y adolescentes mexicanos predice el aumento de las tasas de hipertensión (Alcocer et al. 2006). Dentro de su etiología intervienen factores genéticos, ambientales que involucran mecanismos hemodinámicos, neurales, humorales y renales siendo en la mayoría de los casos el resultado del estilo de vida de una persona (Castillo y col. 2009).

Tanto los factores ambientales como la dieta se cree que son los causantes de una aceleración en la aparición de la obesidad y la hipertensión, sin embargo no son la causa principal. A finales de los ochentas un estudio en Suecia reportó que el riesgo de un aumento en la presión diastólica era mayor en un grupo de soldados que habían sido pequeños al nacer, concluyendo que ser pequeño para la edad gestacional puede ser un predictor para el aumento de la presión sanguínea en la edad adulta (McMillen y col. 2005).

Estas observaciones han sido confirmadas por numerosos estudios realizados a través del tiempo y del mundo, sin embargo la relación entre el bajo peso y la presencia de aumento en la presión sistólica continúa causando controversia. Los hallazgos comúnmente encontrados son una relación inversa entre el peso al nacer y la presión arterial sistólica la cual es independiente pero a su vez incrementada por el acelerado crecimiento en la infancia (Bagby, 2006).

Los mecanismos relacionados con el bajo peso y un aumento en la presión arterial sistólica son aún desconocidos, pero una disminución en el número de

nefronas, la activación fetal del sistema renina/angiotensina II y el incremento de la reactividad vascular a la presión y estrés podrían estar involucrados. En los humanos aun no está claro a qué edad comienza la manifestación de los efectos de la programación fetal en relación a la presión arterial sistólica, especialmente desde que la relación peso corporal/presión arterial sistólica se encuentra disminuida en la infancia y más aún en la adolescencia, sin embargo esta relación comienza a tomar importancia con los años, lo que indica que se requieren de otros factores para la programación del desarrollo de la hipertensión (Bagby, 2006).

Estudios realizados en Estados Unidos, en el Reino Unido y en Holanda han mostrado que la presión arterial en la infancia es un predictor del desarrollo de hipertensión en la edad adulta, volviéndose más fuerte durante la adolescencia, lo que llevó a los investigadores Lever y Harrap a proponer que la hipertensión es un desorden del crecimiento relacionado al catch up posnatal el cual amplifica los cambios ocurridos in útero (Osmond y col. 2000).

Aunque no se sabe que inicia la hipertensión arterial parece estar relacionado con un aumento de cortisol durante la etapa fetal. La desnutrición en el feto se presenta a consecuencia de la existencia de la desnutrición materna, que a su vez se encuentra asociada con la sobre estimulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) que conlleva a un incremento en la producción de cortisol, provocando un aumento de su ingreso a la circulación fetal a consecuencia de la disminución de acción de los receptores placentarios de cortisol. Mientras tanto, la sensibilidad del eje HPA del feto está aumentada, el incremento de la exposición fetal junto con una concentración plasmática elevada de cortisol causa al momento del nacimiento, una disminución en el número de nefronas, disfunción endotelial a nivel vascular, menor distensibilidad arterial y menor número de miocitos a nivel cardiaco (Moreno y col. 2001; Forrester, 2004)

Brenner y colaboradores sugirieron que la reducción del número de nefronas, consecuencia del crecimiento fetal retardado, conduce a un aumento en la presión arterial en los capilares glomerulares desarrollando esclerosis glomerular,

incrementando la pérdida de nefronas y aumentando la retención de sodio (Osmond y col. 2000; McMillen y col. 2005).

¿Cuáles son los factores que asocian el desarrollo intrauterino y la hipertensión en la etapa adulta? Los factores causales de riesgo para la hipertensión también se encuentran programados. Tanto la obesidad como la ingestión de sal están asociados con la hipertensión, aparentemente son los conductores principales de la hipertensión en las poblaciones estudiadas a nivel mundial por lo que también es importante tenerlos en cuenta (Forrester, 2004).

La desregulación del apetito contribuye a un aumento de la adiposidad. Esta adiposidad modula la presión renal de la natriuresis y por lo tanto la presión arterial por medio de dos mecanismos:

- La leptina, secretada de forma directamente proporcional a la masa grasa, actúa centralmente para incrementar el flujo del sodio hacia el riñón.
- La actividad del nervio simpático renal, así como el nivel vascular aumenta la reabsorción de sodio (Forrester, 2004).

Ahora bien para entender el rol de la sal en la regulación de la presión arterial es importante conocer el mecanismo renal que controla el balance de agua y sal. El camino final de la salida de la sal del riñón es la excreción tubular de agua y sal para establecer un equilibrio, logrando de ésta manera un estado de homeostasis que es regulado de manera dual por mecanismos humorales y neurales. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es el que opera para mantener el balance de fluidos aumentando o disminuyendo la reabsorción de sal y agua a través de la nefrona (Forrester, 2004).

El tejido adiposo también se encarga de aumentar la regulación del RAAS, es por eso que la adiposidad y la ingestión de sal junto con la edad pueden aumentar el riesgo y prevalencia de una presión elevada (Forrester, 2004).

Por tanto, el peso materno antes y después del nacimiento junto con los hábitos alimentarios, se encuentra directamente relacionado con el crecimiento fetal y

peso al nacer. Una talla pequeña se relaciona con un mayor riesgo de presión arterial elevada y este aumento del riesgo está mediado por la programación susceptible a la adiposidad y la sensibilidad a la ingestión de sal (Forrester, 2004).

## **VIII. PROGRAMACIÓN FETAL Y DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS**

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad de gran prevalencia, caracterizada por concentraciones elevadas de glucosa y defectos en la secreción y sensibilidad de la insulina. Afecta a 200 millones de personas en el mundo, sobretodo a países en desarrollo (Alpízar, 2008).

Actualmente México cuenta con alrededor de 6.5 millones de personas con diabetes, y se estima que estas cifras se duplicarán en el año 2025. Es la principal endocrinopatía donde la resistencia a la insulina y el defecto de la secreción de ésta por parte de las células  $\beta$  son las condicionantes para el desarrollo de la misma (Alpízar, 2008; Gómez, 2008).

De acuerdo a la hipótesis del origen de la enfermedad adulta, la desnutrición que ocurre en las ventanas críticas del desarrollo causa cambios permanentes en la estructura y/o función del estatus endocrino-metabólico del feto. Esta reprogramación consiste principalmente en el desarrollo de resistencia a la insulina la cual permite un limitado uso de energía en épocas de privación nutricional lo que puede facilitar a largo plazo el desarrollo del síndrome metabólico (Kanaka, 2010).

En el organismo existen órganos más propensos a la programación y posterior desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, siendo uno de los principales afectados el páncreas en el cual las alteraciones nutricionales producen consecuencias a largo plazo, tanto en la estructura como en su funcionamiento (McMillen y col. 2005). Por tanto los niños pequeños para la edad gestacional tienen menor cantidad de células  $\beta$ , a consecuencia (posiblemente) de los factores nutricionales que influyen el tamaño y función de las células pancreáticas generando repercusiones en la edad adulta (Osmond y col. 2000).

Los mecanismos exactos por los cuales se logra esta programación son desconocidos, existe evidencia en modelos animales y estudios en humanos que sugieren que los eventos adversos en la vida fetal influyen en el desarrollo

neuroendocrino temprano teniendo como resultado una alteración en la capacidad de regulación de los diferentes ejes hormonales. Sin embargo, existe una idea general de los cambios que ocurren en el cuerpo a través de los cuales puede llevarse a cabo la programación de la diabetes mellitus tipo 2 en caso de un insuficiente suministro fetal de nutrientes (Parra et al. 2003; Kanaka, 2010).

La desnutrición fetal y/o la excesiva exposición intrauterina a glucocorticoides tienen impacto en diferentes sistemas:

- a) Páncreas: existe una reducción en las células  $\beta$  así como en su capacidad secretora.
- b) Hígado: existe reducción en la captación de glucosa e incremento de gluconeogénesis.
- c) Musculo: existe un incremento en la oxidación de lípidos y disminución en la sensibilidad de la insulina.
- d) Adipocitos: existe una disminución de la inhibición de lipólisis por acción de la insulina.

Todos estos factores conllevan a una intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (Kanaka, 2010).

La insulina tiene un rol central en el crecimiento fetal, por tanto los desordenes en el metabolismo de la glucosa e insulina son un posible vinculo entre el crecimiento temprano y la aparición de enfermedades, y aunque la obesidad y la vida sedentaria son importantes en el desarrollo de la diabetes mellitus, parece ser que aumentan el riesgo de desarrollar esta enfermedad solo en individuos predispuestos (Osmond y col. 2000).

Por otro lado, en niños con retraso en el crecimiento intrauterino, se ha observado que el mantenerse delgados durante la niñez y no tener obesidad durante la vida postnatal los “protege” del riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2, siendo esta asociación entre la exposición prenatal y la ingestión postnatal determinante en el



nivel de resistencia a la insulina. En cambio, el retraso en crecimiento in útero se ha asociado con un aumento en la acumulación de tejido adiposo durante el desarrollo y que puede resultar en un aumento acelerado de peso durante la infancia predisponiendo a la acumulación de grasa, obesidad y finalmente diabetes mellitus tipo 2 (Kanaka, 2010).

Lo descrito anteriormente se conoce como principio de coincidencia-no coincidencia. De acuerdo a esto, si los ambientes prenatales y posnatales coinciden entonces los ajustes físicos logrados durante el proceso de plasticidad dejarán al organismo preparado para su entorno y lograrán adaptarse adecuadamente, mientras que una falta de coincidencia entre estos dos entornos hará al organismo más susceptible a enfermedades posteriores (Kanaka, 2010)

Otros factores que pueden predisponer a la aparición de la diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta son:

- La prematurez, ya que se ha asociado con la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en niños pre-púberes.
- Antecedentes genéticos que pueden predisponer a una discapacidad en la secreción o función de insulina resultando en una capacidad limitada de su acción (Kanaka, 2010).

Existe evidencia que sugiere que el feto puede llegar a desarrollar anormalidades metabólicas debido a la nutrición materna, más aún por la sobrealimentación fetal que predispone a la resistencia a la insulina y diabetes. El desequilibrio en la dieta o composición corporal influencia de manera negativa la respuesta del feto a los diversos retos como alimentación obesogénica e inactividad física que incrementan el riesgo de la enfermedad, por lo que la prevención debe iniciar in útero y continuar toda la vida (Kanaka, 2010).

## **IX. PROGRAMACIÓN FETAL Y DESARROLLO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado, siendo la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares las dos que ocupan los primeros lugares en la lista de causas de muerte en países occidentales. En México las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en morbilidad y mortalidad de los adultos (Moreno y col. 2001; Salmon y col. 2008).

Los factores de riesgo son principalmente causas exógenas específicas, asociadas a diferentes estilos de vida que actúan sobre un individuo genéticamente susceptible. En la última década se han desarrollado teorías sobre el impacto de las condiciones de vida intrauterina sobre la aparición de esta enfermedad en la vida adulta, en la que los factores de riesgo ambientales actuarían sobre los condicionantes aparecidos en los primeros estadios de vida (Moreno y col. 2001).

David Barker planteó que la enfermedad isquémica del corazón se asocia con determinados patrones de retraso en el crecimiento fetal, debido a la desnutrición fetal en las etapas media y final de la gestación. Señaló que el organismo conserva la memoria de esa desnutrición temprana y eso puede conducir a cambios y alteraciones metabólicas y endocrinas persistentes, tal como lo planteó Rose en 1964 donde mencionó que la enfermedad isquémica el corazón tiende a ocurrir en individuos que provienen de una población constitucionalmente débil (Barker y col. 2005; Regidor, 2006).

En 1987, Barker y colaboradores encontraron relación entre un bajo peso al nacer y el peso al año de edad con un alto riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular en la edad adulta. La importancia que tienen las influencias ambientales que provocan un crecimiento fetal alterado, se vio incrementada cuando se reportó que hombres con bajo peso al nacer presentaban al año de

edad los rangos más altos de muerte por enfermedad isquémica. Por lo que se sugirió que la promoción de un buen crecimiento fetal e infantil podría reducir las muertes por enfermedad cardiovascular haciendo énfasis en niños que los niños deberían de pesar menos de 3.5kg al nacer (McMillen y col, 2005).

Más tarde Barker y Osmond mostraron que las tasas de mortalidad por enfermedades coronarias en diferentes áreas de Inglaterra y Gales coincidían con las de mayor mortalidad neonatal en la primera década del siglo XX lo que sirvió para postular la hipótesis de que un crecimiento intrauterino pobre, manifestado como un bajo peso al nacer, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en la edad adulta (Moreno y col. 2001).

Por otra parte, en un estudio en Hertfordshire, se encontró que los hombres que presentaban talla baja al año de edad, presentaban mayor predisposición a la enfermedad cardiovascular, independientemente de su peso al nacer. Postularon que al parecer existen 2 vías que llevan al desarrollo de la enfermedad cardiovascular (Barker y col. 2005).

1. Se inicia con un lento crecimiento in útero bajo peso al nacer, por lo que se piensa en una desnutrición fetal.
2. Se inicia con un incremento de peso deficiente durante la infancia y que ocurre en niños nacidos en condiciones precarias de vida.

En el caso de las mujeres, se observaron los mismos resultados, con la diferencia de que ellas presentaban tallas pequeñas más que bajo peso al nacer. . Por lo tanto, en ambos casos el riesgo de la enfermedad se ve relacionado al tiempo en el que se gana peso durante la infancia, más que al tamaño corporal en cualquier etapa de la vida (Barker y col. 2005).

La interacción del bajo peso al nacer con algún factor posnatal sugiere que el daño a la salud como consecuencia de una exposición durante un periodo crítico es poco probable ya que el riesgo asociado con el peso al nacer se modifica por el desarrollo y el crecimiento posterior. Una teoría alternativa señala que el peso al

nacer, el crecimiento en la infancia y los factores de riesgo en la etapa adulta están relacionados unos con otros, debido a que tienden a agruparse en torno a una serie de exposiciones socioeconómicas adversas a lo largo de la vida. Estas influencias tienen efectos importantes en el riesgo posterior del desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Las personas con un crecimiento deficiente in útero e infancia pueden continuar expuestas a un entorno adverso siendo este ambiente el detonante de consecuencias posteriores (Regidor, 2006).

Aunque los factores de riesgo presentados en la edad temprana de la vida, no han restado importancia a los factores de riesgo clásicos, datos indican que la asociación entre un bajo peso al nacer y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular posterior son independientes de factores como fumar, ingestión de alcohol, ejercicio y empleo, sin embargo, se encuentran presentes en el estilo de vida adulta por tanto se suman a aquellos cambios producidos en la etapa temprana de la vida y no hay que perder de vista su importancia (Barker, 1997; Barker y col. 2005; Regidor, 2006).

Otra explicación de la relación entre el peso al nacer y el desarrollo de la enfermedad isquémica del corazón, es la presencia de un mecanismo genético común que determina el crecimiento fetal y el riesgo de insulinoresistencia y enfermedad isquémica en el adulto. La patogénesis de la enfermedad cardiovascular depende de una serie de interacciones en las diferentes etapas del desarrollo, es decir, la presencia de un factor intergeneracional relacionado con el peso al nacer y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular o un crecimiento acelerado en el primer año de vida que incrementa el riesgo de aparición de la enfermedad isquémica del corazón, sobre todo en los sujetos que nacieron con bajo peso (Barker y col. 2005; Regidor, 2006). Realmente el desarrollo de la enfermedad cardiovascular no se puede entender como un modelo en el que a los riesgos existentes se le añaden diferentes factores en las distintas etapas de la vida. Más bien, la enfermedad es producto de una serie de vías del desarrollo producidas por alteraciones en el ambiente que determinan la vulnerabilidad de cada individuo (Barker y col. 2005).

Las enfermedades cardiovasculares se pueden originar por un lento crecimiento fetal a consecuencia de desnutrición o un pobre crecimiento en la infancia debido a condiciones de vida precarias aunadas a factores determinantes como la ganancia de peso en la infancia, las condiciones de vida y otros aún desconocidos (Barker y col. 2005).

## X. **DISCUSION Y CONCLUSIONES**

La nutrición materna comúnmente se ha visto solamente como aquella alimentación que sigue la mujer durante el embarazo, sin embargo es importante remarcar que la habilidad que posee una madre para alimentar al feto depende de las reservas de nutrientes que posea, su capacidad metabólica y el estado nutricional que ha mantenido a través de los años (Barker y col 2005).

La cantidad o cualidad de la nutrición en las diferentes etapas de la vida (desde la concepción) tiene impacto en la adolescencia y la edad adulta, que puede tener efecto a corto plazo (bajo peso al nacer) o largo plazo (desarrollo de enfermedades) (Guilloteau et al 2009).

La desnutrición o bajo peso durante la gestación puede producir defectos persistentes como: la reducción del número de células de los tejidos o modificación de ejes hormonales clave. Estas modificaciones a largo plazo dependerán del momento en el que se produzca la desnutrición, de su intensidad y duración ya que cada órgano y tejido tiene un periodo crítico o sensible durante el cual se verá afectado (Moreno y col 2001).

La “programación in útero” enmarca las adaptaciones fisiológicas o metabólicas que adquiere el feto en respuesta a un microambiente adverso con un pobre aporte de nutrimentos en una etapa crítica del desarrollo estructural o funcional de ciertos órganos que influyen de manera permanente en las condiciones en las que el individuo se enfrentará a la vida extrauterina (Garibay y col 2008).

La forma en que estos cambios en la estructura y metabolismo del organismo influyen en el desarrollo de enfermedades como obesidad, diabetes, hipertensión o enfermedad cardiovascular, dependen de pequeñas pero significantes modificaciones en la alimentación (proporciones de nutrimentos), el periodo de gestación en el cual se presenta la desnutrición pero principalmente del ambiente después del nacimiento en el cual se desarrollarán.

Diferentes estudios, principalmente en animales, se han llevado a cabo para conocer el impacto del bajo peso al nacer y la desnutrición en el aumento de la prevalencia de enfermedades de la vida adulta, sin embargo, actualmente, existe poca evidencia para soportar la teoría de que el disminuir la ingesta de alimentos durante la infancia ayude a reducir el riesgo de enfermedades para que logre implementarse como una forma de intervención (Cottrell y col 2007).

Entender los mecanismos involucrados así como el periodo en el que se llevan a cabo es crucialmente importante para lograr un plan de salud para la prevención y/o tratamiento, por tal motivo se debe investigar la forma en que cada órgano y sistemas se desarrolla en relación a las alteraciones en el crecimiento y los mecanismos que contribuyen a la adaptación del cuerpo en cuanto a los nutrimentos que recibe (Guilloteau et al 2009; Cottrell y col 2007).

No hay que olvidar que un factor determinante a lo largo de la vida es el entorno en el que el individuo se desarrolla, debido a que en la época actual las personas se enfrentan al proceso de industrialización y modernización que provoca un cambio en los hábitos alimentarios y por tanto en la calidad de los alimentos, presentándose las dos caras de la malnutrición (desnutrición y sobrepeso) en la población, lo que podría resultar como un factor determinante de la aparición de la enfermedad en el adulto.

El estudio del desarrollo de enfermedades desde la edad fetal o la programación continúa en la actualidad. Es importante tomar en cuenta todos los factores que afectan al individuo tanto la alimentación y factores externos así como también la raza y genética familiar, por lo que se deben realizar más estudios para lograr entender la acción de la programación en el organismo y buscar las mejores estrategias de abordaje.

Es nuestra labor como nutriólogos, tener un excelente registro de los antecedentes heredofamiliares, peso y talla, así como de los hábitos alimentarios de la madre antes y durante el embarazo ya serán las herramientas principales que están al

alcance para conocer si puede existir una “programación” y se convierta en herramienta más que en factor de riesgo para su vida futura.



## **XI. EVALUACIÓN**

- a. ¿Por qué no es posible utilizar el término “impronta metabólica” para describir los cambios ocurridos en el organismo a causa de una desnutrición fetal?
- b. ¿Qué es la programación fetal?
- c. ¿Cuáles son los factores que predisponen al feto a una programación?
- d. ¿Quién fue de los precursores en la investigación de la programación y qué teoría formulo?
- e. Sabiendo la forma en que afecta la proporción de macronutrientes de la dieta en el desarrollo de una programación, como nutriólogo(a), ¿Qué manejo nutricional le darías a tu paciente de 6 meses si tiene antecedentes familiares de colesterol y triglicéridos elevados?
- f. ¿Cuáles son las principales hormonas o metabolitos involucrados en la programación y desarrollo de enfermedades?
- g. Menciona como afecta la resistencia a la leptina en el desarrollo de la obesidad.
- h. De acuerdo a lo mencionado en el texto cual es el mejor abordaje nutricional para un niño con alteración en el crecimiento intrauterino.

## **XII. BIBLIOGRAFIA**

- Alcocer D.B.L., Gordillo A. R., Zamora G.C. y L. M. Fernández. 2005. Circunstancias especiales Hipertensión arterial en niños, hipertensión arterial en el adulto mayor, hipertensión en el embarazo. *Rev Med Cardiol.* 16(1):35 – 41.
- Armitage J.A., Taylor P.D. y L. Poston. 2005. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol.* 565(1): 3-8.
- Bagby, S.P. 2006. Developmental origins of hypertension: Biology meets statistics. *J Am Soc Nephrol.* 17: 2356 – 2358.
- Barker D. J. P. 1997. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. *Br Med Bull.* 53(1): 96 – 108.
- Barker D.J.P. y S. P. Bagby. 2005. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol.* 16: 2537 – 2544.
- Bateson P. 2007. Developmental plasticity and evolutionary biology. *J Nut.* 137: 1060 – 1062.
- Bateson P., Barker D., Clutton-Brock T., Debal D., D'Udine B., Foley R.A., Gluckman P., Godfrey K., Kirkwood T., Lahr M.M., McNamara J., Metcalfe N.B., Monaghan P., Spencer H.G. y S.E. Sultan. 2004. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 430: 419- 421.
- Bellinger, L., Lilley , C. y S.C. Langley-Evans. 2004. Prenatal exposure to a maternal low- protein diet program a preference for high-fat foods in the young rat. *Br J Nutr.* 92: 513 – 520.
- Berleze, K.J., Müller, A.P., Schweigert, I.D., Longoni, A., Sordi, F., De Assis, A.M., Rotta, L. N., De Souza, D.O. y M.L.S. Perry. 2009. Gestational and

- postnatal low protein diet alters insulin sensitivity in female rats. *Exp Biol Med.* 234(12): 1437-1444.
- Casanueva E., Kaufer M. y A.B. Pérez. 2008. *Nutriología Médica*. Editorial Médica Panamericana. México D.F. Pag. 42.
- Castillo J.A. y O. Villafranca. 2009. La hipertensión arterial primaria en edades tempranas de la vida, un reto a los servicios de salud. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 28(3): 1 – 9.
- Cota B.M. y P.J. Allen. 2010. The developmental origins of health and disease hypothesis. *Primary Care Approaches.* 36(3): 157 – 164.
- Cottrell E.C. y S. E. Ozanne. 2007. Developmental programming of energy balance and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc.* 66: 198- 206.
- Cueva J.C. 2001. Alimentación en el primer año de vida postnatal. *Acta Pediatr Méx.* Pp. 1- 22
- De Boo H.A. y J.E. Harding. 2006. Developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 46:4 – 14.
- Dorantes C.A.Y., Martínez S.C. y B.A. Guzmán. 2008. *Endocrinología clínica*. Ed. Manual Moderno. 3ra edición. México, DF..
- Duran, P. 2004. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la “hipótesis de Barker”. *Arch argent pediatr.* 102(1): 26 – 32.
- Fall, C. 2009. Maternal Nutrition: effects on health in the next generation. *Indian J Med Res.* 130: 593 – 599.
- Fomon, J.S. 1995. *Nutrición del lactante*. Ed. Mosby/Doyma libros. Madrid, España. P. 36.
- Forrester T. 2004. Historic and early life origins of hypertension in Africans. *J Nutr* 134: 211 – 216.

- Garibay N. N. y Miranda L.A.L. 2008. Impacto de la programación fetal y la nutrición durante el primer año de vida en el desarrollo de obesidad y sus complicaciones. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 65:451-464.
- Gluckman P.D., Hanson M.A. y C. Pinal. 2005. The development origins of adult disease. *Maternal and Child Nutrition.* 1: 130 – 141.
- Guilloteau P., Zabielskf R., Hammon H.M. y C.C. Metges. 2009. Adverse effects of Nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. *J Physiol Pharmacol.* 60(Suppl 3): 17 – 35.
- Harding J.E. 2001. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol.* 30: 15 – 23.
- Jaddoe V. 2008. Fetal nutritional origins of adult disease: challenges for epidemiological research. *Eur J Epidemiol.* 23: 767- 771.
- Joseph K.S. 2006. Validación de la hipótesis acerca del origen fetal: un desafío epidemiológico. *Anales Nestlé Nutrition.* P.p. 52-54.
- Kanaka C. 2010. Fetal origins of adult diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 1205: 99 – 105.
- Lorenzo J., Guidoni M.E., Díaz M., Marenzi M.S., Jorge J., Isely M.B., Lasivita J., Lestigi M.E., Bustomarolt M.I., y L. Neira. 2005. *Nutrición pediátrica.* Ed. Corpus. Argentina. Pág. 15.
- Lucas, A. 1998. Programming by early Nutrition: an experimental approach. *American Society of Nutritional Sciences. J Nutr.* 128:401S-406S.
- McMillen C y J.S. Robinson. 2005. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity and programming. *Physiol Rev.* 85: 571 – 633.

- McMillen I.C., Edwards, L.J., Duffield, J. y B.S. Muhlhauster. 2006. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*. 131: 415 – 427.
- McMillen I.C., Muhlhauster, B.S., Duffield, J.A. y B.S.J. Yuen. 2004. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc*. 63: 405 – 412.
- Moreno J.M. y J. Dalmau. 2001. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis?. *Acta Pediatr Esp*. 59(10): 573 – 581.
- Mulchand S.P., Malathi S. y S.G. Laychock. 2005. Nutrient-Induced maternal hyperinsulinemia and metabolic programming in the progeny. The impact of maternal nutrition on the offspring: Nestlé Nutrition Workshop Series Pediatric Program. 55:137-151.
- Neu J. 2007. Early postnatal nutritional programming: the effect of early postnatal nutrition on long-term outcomes. *HK J Paediatr*. 12: 101 – 104.
- Newnham J.P., Moss J.M.M., Nitsos I., Sloboda D.M. y J.R.G. Challis. 2002. Nutrition and the early origins of adult disease. *Asia Pacific J Clin Nutr*. 11(Suppl):S537-S542.
- Olaiz G., Rivera J., Shamah T., Rojas R., Villalpando S., Hernández M. y J. Sepúlveda. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública.
- Orte L.M. 2010. Hipertensión en una encrucijada: a la búsqueda de una definición operativa. *Nefrología*. 30(4): 394 – 402.
- Osmond C. y D.J.P. Barker. 2000. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary disease, diabetes and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 108 (suppl 3): 545 – 553.

- Parra L., Reyes, J. y C. Escobar. 2003. La desnutrición y sus consecuencias sobre el metabolismo intermedio. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 45(1): 32-36.
- Patel M.S. y M. Srinivasan. 2002. Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem*. 277(3): 1629 – 1632.
- Regidor E. 2006. Exposición a factores de riesgo a lo largo de la vida y enfermedad cardiovascular. *Gaceta Sanitaria*. 20(5): 339 – 341.
- Sirimi N y D.G. Goulis. 2010. Obesity in pregnancy. *Hormones*. 9(4): 299 – 306.
- Solomons, N.W. 2009. Developmental origins of health and Disease: concepts, caveats, and consequences for public health nutrition. *Nutrition Reviews*. 67(suppl. 1):S12-S16.
- Srinivasan, M. y M.S. Patel. 2007. Metabolic programming in the immediate postnatal period. *Trends Endocrinol Metab*. 19(4): 146- 152.
- Tojo R. 2001. Tratado de nutrición pediátrica. Ed. Doyma. Paraguay.
- Vickers M.H. Krechowec S.O. y B.H. Breier. 2007. Is later obesity programmed in utero?. *Curr Drug Targets*. 8(8): 923 – 932.
- Waterland R.A. y C. Garza. 2006. Potencial de generación de improntas metabólicas a través de la perturbación nutricional de la regulación epigenética de los genes. *Anales Nestlé Nutrition*. P.p 55-57.
- Wells, JCK. 2007. Environmental quality, developmental plasticity and the thrifty phenotype: a review of evolutionary models. *Evolutionary Bioinformatics*. 3: 109 – 120.
- Zhang J., Wang C., Terroni P.L., Cagampang F.R.A., Hanson M. y C.D. Byrne. 2005. High-unsaturated-fat, high protein, and low carbohydrate diet during pregnancy and lactation modulates hepatic lipid metabolism in female adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 288: R112 – R118.

