

La alimentación al inicio de la vida y su repercusión en la edad adulta.

Autor: | **Dr. Luis F. Barrios Saavedra**¹

Objetivos

Al finalizar la lectura debemos comprender los siguientes objetivos:

- La importancia de programar nuestra alimentación desde el inicio mismo de la vida.
- La forma en que esta programación nos prepara para la edad adulta.
- Intervenciones basadas en el conocimiento actual, desde edades tempranas, para ser saludables en la edad adulta.

Concepto central

La alimentación a edades tempranas en la vida del ser humano, determina: El patrón de alimentación, la respuesta a los nutrientes y las enfermedades relacionadas a la mala nutrición, en la edad adulta.

Introducción

El concepto central propuesto a usted, lector, indica que muchos patrones de comportamiento, de respuestas metabólicas y de susceptibilidad al entorno (enfermedades), tienen su origen en los primeros momentos de la vida, entiéndase en orden de mayor a menor impacto: la vida fetal, el periodo neonatal, la lactancia y el periodo de introducción al patrón de dieta familiar.

La conclusión por adelantado es que, nuestro organismo, tal y como en una analogía con una computadora, se "programa" desde muy temprano en la vida, para luego funcionar con este "sistema operativo", al cual le podremos corregir algunas inconsistencias ("bugs") y agregar alguna información nueva (nuevo "software" o aplicaciones) en edades posteriores, pero que será muy difícil de re-programar por completo.

Pasemos ahora a justificar y comprender el concepto, para luego proponer las intervenciones necesarias en aras de mejorar la programación temprana y lograr más adultos sanos con el consecuente mejoramiento social que corresponda a un modelo de país con recursos considerables y con una economía boyante.¹⁻³

Los 1,000 primeros días de la vida, una ventana de oportunidades.

Cuando observamos los patrones de alimentación de adultos hoy en día, en nuestra sociedad, nos percatamos de que muchas decisiones sobre como alimentarse son tomadas sin un análisis profundo, parecen más momentos de inspiración, o llevadas por el deseo, "deseo algo dulce", "deseo algo rico", "deseo algo saludable", "deseo..." La realidad es que el plano inconsciente guía la mayoría de nuestras decisiones sobre cómo, cuánto, qué y por qué comemos. El control que ejerce nuestro cerebro primitivo (hipotálamo, sistema límbico, amígdala, etc.) es total, la corteza cerebral se entera de nuestra decisión y la hace consciente varios milisegundos después. Creemos que somos dueños de nuestras decisiones sobre nuestra dieta, ciertamente, tenemos escaso control consciente sobre las mismas.

¿Cuándo se programaron estas respuestas al cómo, cuánto, qué y por qué comemos?

Los pediatras fuimos los primeros en percatarnos que desde el periodo neonatal se reconocen gustos, preferencias y patrones en la alimentación del ser humano. Por lo que una propuesta sería, que nacemos con ellos. En realidad, tiene mucho de cierto esta apreciación, tenemos una especie de programación "heredada" o "congénita" en nuestra forma de comer. Sin embargo, más que una carga genética buena o mala, como pudimos sugerir en cierto momento ha alguna madre o padre, la forma en que se expresan nuestros genes (activos o inactivos) se ve influida desde la vida fetal, y depende del entorno que rodee al individuo en formación, este entorno es controlado completamente por la madre, por lo que se le ha llamado, el ambiente intrauterino. En este ambiente controlado, el ser humano recibe la información inicial que guiará, en base a los recursos metabólicos disponibles (glucosa, aminoácidos, lípidos, vitaminas y minerales) la síntesis de tejidos y órganos, es decir, su composición corporal. En un momento explicaremos las diferencias que implican la disposición excesiva, normal o disminuida de uno o varios de estos recursos. Antes permítanos añadir que la expresión o modulación de las actividades de nuestros genes se estudia hoy en día bajo el concepto de epigenética, que será desarrollado en lo sucesivo.

¹ Pediatra Neonatólogo. Departamento de Neonatología. Hospital del Niño DRJRE. Panamá, Rep. de Panamá. Correo electrónico: lfbarríos@cableonda.net

Las modificaciones epigenéticas tienen su clímax en la vida fetal, pero continúan produciendo cambios hasta el fin de la madurez de los principales órganos y sistemas que controlarán las conductas de alimentación y las respuestas a nutrientes (hipotálamo, sistema endocrino, hígado, tejido adiposo y otros). Se ha estimado que las principales modificaciones epigenéticas se producirán durante las etapas de maduración más rápidas en la vida del ser humano, asociadas a periodos de crecimiento acelerado, incluyéndose la gestación, el primer año de la vida y quizás hasta el segundo o tercer año de la vida. Si sumamos los días de gestación (280) y los dos primeros años de la vida (365 + 365), el resultado será de alrededor de 1,000 días. El periodo de los 1,000 primeros días de la vida ha sido propuesto como clave en la programación debido a los fenómenos que se desarrollan, tales como, desarrollo cerebral, maduración de los sistemas enzimáticos digestivos y hepáticos, pero sobre todo, porque en estos periodos de crecimiento ultra-rápido (feto) y rápido (lactante) predominan los estímulos mitogénicos y en los tejidos la norma es la hiperplasia (aumento de la masa celular) más que la hipertrofia (aumento del tamaño celular). Comprenderemos entonces que los 1,000 primeros días de la vida para el ser humano corresponden a un momento clave a la hora de prepararnos o programarnos para el resto de la vida. Cualquier intervención favorable o desfavorable en esta etapa, tendrá consecuencias difíciles de equipar a las que se realicen tiempo después, es decir, si permitimos que se "cierre esta ventana" sin una programación favorable, será una "oportunidad perdida"¹⁻⁴.

Programación temprana. ⁶⁻⁷

Programación conductual.

Para comprender los conceptos de programación temprana conductual nos plantearemos cuatro interrogantes con sus respectivas respuestas:

¿Cómo se programa al niño para que decida qué quiere comer?

El desarrollo de la conducta en el niño tiene dos componentes más o menos definidos. Por un lado, existe una conducta "heredada", con la que nacemos, que nos ayuda a reaccionar frente a los estímulos ambientales en defensa de la supervivencia; esta depende más bien del instinto y es muy similar en todos los miembros de la especie y quizás también este orientada por una variedad de aprendizaje temprano del tipo imitación. Esta conducta instintiva permite empezar el proceso de selección de los alimentos que comeremos el resto de nuestra vida. Sin embargo, un impacto mayor puede tener la orientación inculcada al niño desde edades tempranas en lo que quiere comer.

Esta orientación que proveen los padres, abuelos y/o cuidadores motivará al niño a elegir los alimentos que por tradición se consumen, ya que siempre estarán presentes en el menú y su consumo será reforzado de forma positiva (premios) o negativo (castigos).

¿Cómo se programa lo que me gusta comer?

Uno de los aspectos más interesantes de la programación en edades tempranas lo es, la capacidad para elegir, cuando se nos brinda la oportunidad. De toda la oferta de alimentos disponibles, cuál o cuáles preferimos consumir. Para intentar comprenderlo debemos integrar una serie de conocimientos de varias áreas. A nivel de nuestra lengua se constituyen una serie de estructuras especializadas con células dedicadas a reconocer diferentes moléculas que en conjunto se denominan el sentido del gusto; sin embargo, la sensación agradable de sabor que nos transmite un alimento no depende solamente del sentido del gusto, sus señales se integran en igual medida con las que se reciben del sentido hermano, el olfato. En ambos sistemas sensoriales existen patrones genéticos de expresión de receptores de gusto y olores, diferentes en cada individuo. Por otra parte, las respuestas sensoriales agradables se integran y refuerzan en el cerebro a través de lo que se conoce como "vías del placer" que involucran estructuras del cerebro y neurotransmisores muy similares a las que se activan cuando se consumen sustancias adictivas conocidas, produciendo neuroadaptación y requiriendo refuerzo continuo para mantener activa la sensación de placer y bienestar. Lo anterior cobra más interés cuando añadimos la información que tenemos del feto, quien después del primer trimestre de gestación, ya tiene actividad de botones gustativos y células olfatorias y se pueden observar respuestas fisiológicas distintas (frecuencia cardíaca, movilidad, otras) en presencia de diferentes moléculas disueltas en el líquido amniótico, mismas que proceden de la dieta materna. En definitiva, se puede sustentar que existe un "aprendizaje prenatal de sabores" que puede ser reforzado después del nacimiento, sobre todo desde el momento de la ablactación y la incorporación al patrón de alimentación de la familia, del lactante. Esta siguiente etapa de reforzamiento estará en parte supeditada por la disponibilidad de alimentos disponibles y el entorno donde se preparan y se consumen.

¿Cómo se programa cuánto comemos?

A primera vista esta cuestión se puede resolver asumiendo que la disponibilidad de recursos para alimentación define la cantidad que se consume de los mismos. De hecho, en épocas anteriores de escasez y en situaciones de pobreza extrema esta era la situación.

Hoy en día, ante la casi ilimitada oferta de alimentos accesibles, de alta densidad calórica y sabores agradables, la respuesta se orienta más a justificar las cantidades que se consumen en base a los valores culturales acostumbrados. Es interesante ver, como en una sociedad occidental típica, la cultura señala que se debe consumir el total de lo que se sirve en el plato, "dejar el plato limpio", es sinónimo de agradecimiento y se tiene en alta estima por quien provee la comida. Cuanto más se consume es porque más sabroso está y otras máximas de nuestra cultura de consumo de alimentos, hacen que la sensación de saciedad se pase por alto y se siga comiendo hasta la sensación de llenura para finalizar la ingesta. Si comparamos las costumbres mencionadas con las que se presentan por ejemplo en culturas orientales, donde la etiqueta exige consumir solo lo necesario para saciarnos y el resto de lo servido dejarlo en el plato; tendremos el panorama que nos permite comprender porque comemos más. En consecuencia, el centro hipotalámico de la saciedad, nuestro "termostato" para saber cuánto comer, recibe una programación distinta dependiendo del ámbito cultural que rodea al individuo.

¿Cómo se programa el por qué comemos?

En la evolución del ser humano distintas motivaciones han servido para que decidamos invertir en la búsqueda, preparación y consumo de alimentos. Los conocimientos que tenemos del estilo de vida del hombre desde el neolítico hasta el paleolítico nos indican que el único motivador para arriesgarse y salir en búsqueda de alimento era el hambre y que ante la escasez de recursos fáciles de obtener, la dieta tenía un patrón de bajo aporte calórico, relativamente alto en fibras y con un aporte muy variable de alimentos de origen animal.

A partir de la formación de aldeas y ciudades el hombre se encuentra con una mayor disponibilidad de recursos para la alimentación, aunque su palatabilidad es muy distinta a la que tenemos hoy en día, pues depende de la inversión en tiempo de cocción, condimentos y especies, que son bienes raros en esta época. Por lo tanto, el hombre come porque tiene hambre y hay comida. Su patrón de dieta es más regular, así como la presencia de alimentos de origen animal. Aún espera a tener hambre para consumir los recursos de alimentación disponibles.

Con la era industrial se inician los que serán nuestras costumbres de alimentación. Ahora los procesos de conservación (envasado, refrigeración, etc.), comercialización (tiendas, abarroterías, mercados) y preparación (estufas, calentadores, enfriadores) se han refinado para brindar la máxima experiencia culinaria que un alimento puede dar.

Como consecuencia, la degustación de alimentos pasa a ser una de las sensaciones más placenteras en la vida rutinaria del hombre moderno, que cada vez se enferma menos y vive más. Por lo tanto, los motivos principales para comer también se reorganizan, siendo la celebración (desde la más importante hasta la más banal) el principal motivador para consumir alimentos, seguido de la socialización (reunirnos para comer) y hasta la tristeza (comer porque estoy deprimido), dejando en último lugar al hambre. Hambre real, no la sensación de que hay que comer porque es la hora, porque el olor o el aspecto de la comida la producen o porque ha pasado determinado tiempo sin ingerir alimentos. Y es que el hambre no puede ser siempre la misma, ya que nuestro metabolismo no siempre es el mismo, ni las necesidades de nutrientes específicos tampoco. Hacer regular la ingesta calórica y la distribución de nutrientes en cada comida, no es más que un reflejo de lo rutinaria que se ha convertido nuestra existencia en la llamada sociedad moderna, pero de ningún modo se pueden justificar en base a la bioquímica de la alimentación en el ser humano.

Programación metabólica.

La programación temprana metabólica la vamos a detallar desde la perspectiva del papel que cumple el adipocito en el metabolismo, la expresión genética y la expresión epigenética.

Desde ya hace varios años se ha enfatizado en la función metabólica que puede adquirir un adipocito cuando se promueve su hiperplasia a edades tempranas. Con el conocimiento previo, la función del adipocito se resumía en el almacenamiento de energía en forma de triacilglicerol para su posterior utilización. Es cierto, el adipocito almacena lípidos, pero además produce una serie de moléculas con funciones endocrinas múltiples. Las denominadas adipocinas o adipocitoquinas, son capaces de establecer un nuevo orden en el control metabólico de un individuo. Se puede resaltar el rol de la resistina, nombre muy apropiado pues su producción tiene como consecuencia resistencia a la insulina; el adipocito también libera interleucina-1 e interleucina-6, ambas citoquinas pro-inflamatorias. En el adipocito se producen estrógenos y factor inhibidor del plasminógeno- tipo 1, que modulan funciones endocrinas propias de otros órganos. En definitiva, debemos reconocer al adipocito como un "órgano" más del sistema endocrino, con un impacto que se puede relacionar a la masa adipocitaria existente. Por lo tanto, cualquier intervención en favor de la promoción de la adiposidad a edades tempranas, resultará en un cambio de perfil metabólico, con la correspondiente programación negativa para la edad adulta.

Situaciones específicas como la macrosomía fetal, la ganancia ponderal rápida posnatal durante el periodo neonatal y en los dos primeros años, son ejemplos de inducción de hiperplasia del tejido adiposo.

Expresión genética.

Los genes codifican proteínas, por lo que la mayor o menor expresión de los mismos se traduce en una regulación de la síntesis proteica. Las enzimas, proteínas con actividad catalítica, controlan cada una de las reacciones bioquímicas del metabolismo. El control de las actividades enzimáticas implica el control mismo del metabolismo. La regulación enzimática depende en gran medida de la capacidad de síntesis proteica que tiene una célula, determinada por la expresión de sus genes. Cada individuo modula la expresión de enzimas, a través de la carga genética heredada de sus padres. Desde aquí se prepara el perfil metabólico con el que puede crecer, siempre y cuando los factores externos (epigenética) no afecten a favor o en contra la expresión de los genes.

Expresión epigenética.

Entiéndase por epigenética los cambios que se producen en la expresión de los genes debido a los factores externos, los que se traducen en cambios estructurales de la organización del ADN, como la metilación de las islas CG sobre la doble hélice; la metilación, acetilación, fosforilación y ubiquitinación de histonas. Apenas estamos comprendiendo el alcance de las modificaciones epigenéticas en la expresión genética. Lo cierto es, que estos cambios se producen por actividades enzimáticas que, como se anotó previamente, pueden ser reguladas por moléculas provenientes de otros sistemas u órganos. Lo interesante de las modificaciones epigenéticas es, que en los alimentos se encuentran las moléculas con capacidad de regular la actividad metabólica de otros tejidos, entendiéndose estimulación de la proliferación adipocitaria que a su vez incrementa la producción de adipoquinas que son estímulos para las vías de señalización molecular responsables de activar las enzimas metiladoras del ADN o de las modificaciones histónicas. Además de los alimentos, otros estímulos ambientales (temperatura) pueden inducir modificaciones epigenéticas. Con la línea de pensamiento epigenética se abre un panorama de oportunidades, para comprender fenómenos que no se pueden explicar mediante el modelo antiguo, donde la información contenida en los genes que heredamos de nuestros padres, es la única responsable de las características metabólicas que nos acompañarán el resto de la vida.

La encrucijada de la célula. Dividete o sobrevive.⁷⁻⁸

Ya hemos comentado lo importante que puede ser mantener el equilibrio entre la proliferación celular adecuada en edades tempranas y la inducción de hiperplasia adipocitaria. La cuestión se centra en mantener un aporte más o menos preciso de combustibles al metabolismo, que cuando se distribuyan, prioricen los tejidos y sistemas que deben tener mayor relevancia en el crecimiento, en edades tempranas. La exposición a un exceso de uno o varios nutrientes, induce regulaciones metabólicas negativas en vías de señalización celular que inducen la mitosis acelerada de tejidos como el adiposo. Esta idea se ha podido verificar mediante la determinación de niveles elevados de marcadores como el péptido similar a la insulina tipo I y de aminoácidos de cadena ramificada (leucina, isoleucina y valina) que a su vez inducen un estado de sobre producción de insulina, situación bioquímica que favorece la síntesis proteica y finalmente la proliferación celular. Sin embargo, la célula preserva una serie de reguladores metabólicos maestros como la AMP quinasa (AMPK) que, con el estímulo adecuado, pueden cambiar la dirección del ciclo celular hacia la quiescencia. Ya se han identificado algunas vías de señalización celular, como la de mTOR y sirtuinas, cuyo efecto neto es la detención de la división celular y la inducción de la reparación de ADN. El principal estímulo para la inducción de la actividad anti-proliferativa lo constituye la restricción calórica, que a nivel molecular se traduce como periodos de bajo contenido energético en la célula, reservas de ATP y coenzimas reducidas (NADH, NADPH) disminuidas.

En conclusión, desde edades muy tempranas en la vida del ser humano, nuestras células enfrentan la difícil decisión de dividirse o sobrevivir. Ambas situaciones son importantes y necesarias, en el momento correcto y en la célula correcta.

Intervenciones nutricionales en edades tempranas para evitar enfermedades en la edad adulta.⁹⁻¹⁵

En nuestra opinión quizás la intervención más importante para pediatras, puericultores y padres que desean guiar una alimentación desde edades tempranas saludable, con la subsecuente programación favorable para la edad adulta, es la desmitificación y la renuncia a la radicalización en muchos de los conceptos sobre nutrición neonatal y pediátrica que damos por ciertos hoy en día. La "defensa de lo indefendible" se ha convertido en la piedra angular de las recomendaciones de expertos en los consultorios, sitios web, las redes sociales y publicaciones pseudo-científicas. Es interesante saber, por ejemplo, que nuestros patrones occidentales de alimentación nunca han sido evaluados con el rigor del método científico.

Desayunar-almorzar-cenar; comer 5 veces al día; comida con entrada, plato fuerte, postre; son costumbres que datan del siglo XVII, donde como hemos expuesto, la disponibilidad de alimentos cambió de forma considerable. Patrones estrictos y excluyentes de alimentación (veganismo, lacto-vegetariano, paleo, otros) no han sido objeto de estudios científicos que avalen sus supuestas ventajas, mucho menos en las edades tempranas, motivos de esta revisión.

Parece más sensato dejar que el sentido común conduzca nuestras decisiones. Escuchar al niño para saber cuándo tiene hambre, dejar que el bebé o el niño sea quien limite las porciones, exponer al niño a una variedad de alimentos de fácil obtención y que incluyan todos los grupos de alimentos. Es fácil proponerlo, mucho más difícil escribirlo para dejar una guía de recomendaciones que, como receta de cocina, sirva a todos los niños.

Nuestro reto como cuidadores de las futuras generaciones incorpora nuevos elementos que nunca se habían considerado con anterioridad en el cálculo de las necesidades nutricionales. Una mayor sobrevivencia del ser humano, pero a la vez tasas de mortalidad infantil que en nuestro país no han variado de forma significativa en los últimos lustros; sedentarismo infantil; hambre oculta; sucedáneos de la leche materna; suplementos nutricionales de macro y micronutrientes de venta libre; entre otros, son los retos que el equipo de salud que atienden a la embarazada y al niño tienen que enfrentar cotidianamente.

Los siguientes puntos claves se basan en la mejor evidencia científica disponible en el momento actual:

Nutrición materna.

El cuidado del adulto sano inicia desde la vida intrauterina. Si preparamos y mantenemos un buen estado nutricional en la embarazada, logramos programar en positivo al feto, preparándolo para una selección y respuesta a los nutrientes más saludable.

Lactancia materna.

Sin duda alguna la principal intervención nutricional a favor de una vida larga y sana. Las estadísticas actuales no son muy alentadoras respecto a la cantidad de bebés que logran un periodo óptimo de lactancia. Por otra parte, las fórmulas infantiles que se utilizan en reemplazo de la leche materna han demostrado que debido a las diferencias en su composición, inducen un estado bioquímico a favor de la proliferación celular adipocitaria.

Ablactación. Introducción a la dieta familiar

Los momentos donde se introducen nuevos alimentos, diferentes a la leche materna, la forma, cantidad, sabor y variedad, constituyen un elemento clave en la programación de las conductas y del metabolismo que acompañará al individuo a lo largo de su vida.

Patrones de alimentación saludables

Los patrones de dieta en los lugares donde la gente presenta mayor longevidad y menos enfermedades en la edad adulta, tienen una composición variada. Cualquier patrón de alimentación restrictivo, donde se evite uno o varios grupos de alimentos, carece de evidencia científica que respalde su utilidad para mejorar la salud o evitar enfermedades.

Fluctuaciones en el peso

Aumentos rápidos en el peso promueven la adiposidad. La recuperación nutricional (catch up) se estableció como una intervención necesaria en los pacientes desnutridos graves, donde el riesgo de muerte es elevado. En ese escenario, la ganancia rápida de peso se relaciona a una disminución de riesgos de enfermedades infecciosas o carencias nutricionales que pueden ser graves (déficit de proteínas, vitamina A, hierro, zinc, otros).

En ningún otro momento de la vida una rápida ganancia de peso parece producir un beneficio comprobado. Fetos macrosómicos tienen riesgos metabólicos inherentes y mayores dificultades al momento del nacimiento. Neonatos prematuros "recuperados" rápidamente cambian su composición corporal hacia una mayor adiposidad. Lactantes con curvas de crecimiento que cruzan canales en ascenso se relacionan con mayor incidencia de problemas como la obesidad, diabetes mellitus, dislipidemias y síndrome metabólico en la edad adulta.

Medición de composición corporal más que peso

Desde que se describieron las relaciones existentes entre el indicador antropométrico, índice de masa corporal y la mortalidad, se ha utilizado como principal predictor de obesidad. La evidencia de su utilidad se ha confirmado en pacientes pediátricos. Pero más allá de la propuesta de relacionar un peso adecuado a cierta talla como indicador de la masa adipocitaria en el individuo; existe evidencia de que la cuantificación de las células adipocitarias desde edades tempranas podría ayudar a detectar e intervenir en los momentos donde la inducción de hiperplasia sucede.

Hacer accesibles y fáciles de interpretar a los métodos de determinación de la composición corporal es un reto actual que debemos enfrentar.

Restricción calórica

Sin duda una de las intervenciones nutricionales que tiene un acumulo de evidencia favorable en beneficios como en la longevidad, obesidad y enfermedades asociadas a la mala alimentación. Lo interesante es, que incluso desde edades tempranas se podrían aprovechar sus beneficios. La interpretación de un patrón de alimentación en base a restricción calórica es motivo de debate; pero de ninguna manera se traduce a periodos de ayuno prolongado con ingestas copiosas y descontroladas posteriores.

Para investigar localmente

Si ha llegado hasta aquí mi estimado lector, es de suponer que el tema le ha despertado el interés y el apetito de conocer más al respecto. No queda duda que para complementar la información expuesta hacen falta datos de nuestra población que, si somos parte del equipo de salud que atiende niños, nosotros mismos podemos proveer. Por lo que le exhortamos a empezar o sumar esfuerzos a los proyectos de investigación que contesten las dudas que surgen de este tema. Para ejemplificar lo señalado les dejamos unas preguntas que pueden servir como base de una investigación:

- ¿Cuál es el estado nutricional actual de sus pacientes? ¿En el consultorio? ¿En el hospital?
- ¿Cuántas madres de niños que usted atiende se preocuparon por su alimentación en el embarazo? ¿Recibieron educación apropiada?
- Lactancia materna. ¿Frecuencia? ¿Tiempo de destete?
- Fórmulas infantiles. ¿Frecuencia y cantidad?
- Ablactación. ¿Cuándo? ¿Con qué?
- ¿Cómo es el estado nutricional de los padres? ¿Padres y niños tienen un estado nutricional similar?
- Padres sobrepeso u obesos. ¿Patrones de alimentación? ¿Patologías asociadas?
- Niños sobrepeso u obesos. ¿Desde qué edad se diagnostican? ¿Cuáles son las intervenciones?

Referencias.

1. Pietrobelli A, Agosti M, MeNu Group. Nutrition in the First 1000 Days: Ten Practices to Minimize Obesity Emerging from Published Science. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec 1; 14(12). Epub 2017 Dec 1.
2. Dattilo AM. Modifiable Risk Factors and Interventions for Childhood Obesity Prevention within the First 1,000 Days. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017; 87:183-196. doi: 10.1159/000448966. Epub 2017 Mar 17.
3. Spencer L, Rollo M, Hauck Y et al. The effect of weight management interventions that include a diet component on weight-related outcomes in pregnant and postpartum women: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2015 Jan; 13(1):88-98.
4. Redsell SA, Edmonds B, Swift JA et al. Systematic review of randomised controlled trials of interventions that aim to reduce the risk, either directly or indirectly, of overweight and obesity in infancy and early childhood. *Matern Child Nutr*. 2016 Jan; 12(1):24-38. Epub 2015 Apr 20.
5. Lucas ES, Watkins AJ. The Long-Term Effects of the Periconceptional Period on Embryo Epigenetic Profile and Phenotype; The Paternal Role and His Contribution, and How Males Can Affect Offspring's Phenotype/Epigenetic Profile. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1014:137-154.
6. Upadhyaya B, Larsen T, Barwari S, Louwagie EJ, Baack ML, Dey M. Prenatal Exposure to a Maternal High-Fat Diet Affects Histone Modification of Cardiometabolic Genes in Newborn Rats. *Nutrients*. 2017 Apr 20; 9(4):E407. Doi: 10.3390/nu9040407.
7. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1): 1-11.
8. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *New England Journal Medicine*. 2008; 359(1):61- 73.
9. González E. Origen fetal de enfermedades expresadas en la edad adulta. *Actualización en nutrición*. 2010; 11 (4):303-314.
10. Wilson J. The Barker hypothesis. An analysis. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1999; 39(1):1-7.
11. Durán P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la Hipótesis de Barker. *Arch Argent Pediatr*. 2004;102(1): 26-27.
12. Labayen I, Moreno LA. Programación perinatal de la composición corporal. *Rev. Esp Obesidad*. 2006;4 (6):328-337.
13. Moreno Villares JM, Galliano Segovia MJ. La programación metabólica: cómo influye la alimentación en el período de lactante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del adulto. *Revista de Nutrición Clínica en medicina*. 2008; 3(3):109-121.
14. Setia S, Sridhar MG. Changes in GH / IGF-1 Axis in Intrauterine Growth Retardation: Consequences of fetal programming? *Horm Metab Res*. 2009; 41 (11): 791-8.
15. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic Syndrome. *The Lancet*. 2010; 375 (9710):181-183.