



Revista Digital de Postgrado  
ISSN: 2244-761X  
revistadpgmeducv@gmail.com  
Universidad Central de Venezuela  
Venezuela

## Programación fetal

---

**Castro, María J.**

Programación fetal

Revista Digital de Postgrado, vol. 9, núm. 2, 2020

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

**DOI:** <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e214>

© Universidad Central de Venezuela, 2020

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

## Programación fetal

Fetal programming

*María J. Castro*

*Servicio de Neonatología. Hospital Dr. Miguel Pérez*

*Carreño. Caracas, Venezuela*

*chefacastro@gmail.com*

 <http://orcid.org/0000-0002-5367-0118>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e214>

Recepción: 04 Diciembre 2019

Aprobación: 16 Febrero 2020

Recepción: 04 Diciembre 2019

Aprobación: 16 Febrero 2020

### RESUMEN:

El término Origen Temprano de las Enfermedades del Adulto explica la aparición temprana de las condiciones anormales cardiovasculares y metabólicas en la vida adulta, mayor riesgo de morbilidad y muerte asociados a factores ambientales, especialmente nutricionales, que actúan en las primeras etapas de la vida. Estas respuestas programadas dependen de la naturaleza del estímulo o noxa, del tiempo de exposición y del momento de ocurrencia de la noxa, pudiendo un solo genotipo original varios fenotipos y estarían condicionadas por criterios críticos en los cuales se desarrollarían cambios a largo plazo pudiendo ser reversibles o no. La Programación Fetal explica que respuestas adaptativas embrionarias y fetales en un ambiente subóptimo genera consecuencias adversas permanentes. La desnutrición, así como la sobrenutrición fetal aumenta el riesgo de desarrollar alteraciones en el peso y composición corporal fetal, y posteriormente obesidad, síndrome metabólico, incremento en la adiposidad, alteración en el metabolismo de la glucosa y / o insulina, alteración del metabolismo lipídico, alteraciones hepáticas y de las cifras tensionales. La impronta genómica es esencial para el desarrollo y defectos en la misma puede originar alteraciones de la identidad parental transmisibles a las siguientes generaciones. Esta programación fetal puede ser explicada por la epigenética, definida como la serie de alteraciones hereditarias de la expresión genética a través de modificaciones del ADN y las histonas centrales sin cambios en la secuencia de ADN. Estas modificaciones epigenéticas alteran la estructura y condensación de la cromatina, afectando la expresión del genotipo y fenotipo. Este artículo desarrolla los aspectos involucrados en la Programación Fetal y los posibles mecanismos sobre la misma.

**PALABRAS CLAVE:** Programación Fetal, Programación Metabólica, Epigenética.

### ABSTRACT:

The term Early Origin of Adult Diseases explains the early onset of abnormal cardiovascular and metabolic conditions in adult life, increased risk of morbidity and death associated with environmental factors, especially nutritional factors, that act in the early stages of life. These programmed responses depend on the nature of the stimulus or noxa, the time of exposure and the moment of occurrence of the noxa, with a single original genotype being able to have several phenotypes and would be conditioned by critical criteria in which long-term changes could develop, reversible or not. Fetal Programming explains that embryonic and fetal adaptive responses in a suboptimal environment generate permanent adverse consequences. Fetal malnutrition as overnutrition increases the risk of developing alterations in fetal body weight and composition, and subsequently obesity, metabolic syndrome, increased adiposity, impaired glucose and / or insulin metabolism, impaired lipid metabolism, liver disorders and altered blood pressure. The genomic imprint is essential for development and defects in it can cause alterations of the parental identity and are transmitted to the following generations. This fetal programming can be explained by epigenetics, defined as the series of inherited alterations of genetic expression through modifications of DNA and central histones without changes in the DNA sequence. These epigenetic modifications alter the structure and condensation of chromatin, affecting the expression of the genotype and phenotype. This article develops the aspects involved in Fetal Programming and the possible mechanisms on it.

**KEYWORDS:** Fetal Programming, Metabolic Programming, Epigenetic.

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de los cambios metabólicos evidenciados en el ser humano en su evolución podrían estar asociados a modificaciones en su entorno. Un ejemplo de ello son los cambios en la composición corporal

humana asociados a modificaciones ambientales derivadas de cambios climáticos, migraciones y patrones conductuales de la población.

La población humana del Periodo Paleolítico solía practicar la cacería, recolección y vida nómada, lo cual condicionaría una dieta rica en fibra y proteína magra y baja en grasa y carbohidratos sin ningún tipo de procesamiento como cocción o molienda, además de alta actividad física derivada de la recolección, cacería y desplazamientos. La evidencia sugiere que la dieta estaba compuesta por 35% de grasas, en su mayoría ácidos grasos poliinsaturados, 35-50% de carbohidratos, 30% de proteínas, aproximadamente 100 gramos diarios de fibra, y casi el doble de vitaminas y fitoquímicos que en periodos posteriores. En el periodo Neolítico se inician los asentamientos con lo cual se integran a la dieta alimentos producto de la siembra y de la crianza de animales, y se inicia el procesamiento de alimentos, disminuyendo el contenido de fibra y aumentando el contenido de carbohidratos de alto índice glicémico y grasa, especialmente grasas saturadas. Estas modificaciones ambientales pudieron haber aumentado la grasa corporal, especialmente a nivel visceral, además del índice de masa corporal, porcentaje de masa muscular y depósitos corporales como calcio, hierro, etc. <sup>(1-5)</sup>.

El término Origen Temprano de las Enfermedades del Adulto es un concepto que aborda el impacto que tienen factores ambientales, especialmente nutricionales, que actúan en las primeras etapas de la vida programando cambios que llevan a aparición temprana de condiciones anormales cardiovasculares y metabólicas, entre otras, y que se manifiestan en la vida adulta, aumentando el riesgo de alteraciones en la calidad de vida y muerte prematura. Este tipo de entidades causan el 60% de la mortalidad general mundial <sup>(6,7)</sup>.

En 1962 James Neel, genetista y especialista en diabetes, formuló la hipótesis del Genotipo Ahorrativo definido por la presencia de genes seleccionados en tiempos de escasez que llevan a cambios metabólicos como liberación de Insulina y aumento de la capacidad de almacenaje de grasa, responsables de fenómenos homeostáticos con el objetivo de un mayor aprovechamiento energético dirigido a los periodos de hambruna. Este genotipo ahorrador, se caracteriza por presentar una tasa metabólica baja y termogénesis insuficiente por la deficiencia de mitocondrias subsarcolemales necesarias en la producción de calor. Esta condición aumenta el riesgo de resistencia a la insulina e Hiperinsulinemia sin inhibición de la gluconeogénesis <sup>(3,8,9)</sup>.

En 1989 David Barker evidenció el riesgo de cardiopatía isquémica en adultos con antecedente de bajo peso al nacer nacidos entre 1911 y 1930 en Hertfordshire (Inglaterra). Hallazgos similares fueron reportados con adultos nacidos luego de la segunda guerra mundial en lo que se denominó la "Hambruna Holandesa" <sup>(10-15)</sup>. Estos y otros estudios llevaron a plantear el concepto de Fenotipo Ahorrativo derivado de los cambios generados ante un ambiente fetal escaso de nutrientes que conlleva al crecimiento desigual de los órganos corporales beneficiando órganos clave sobre otros, como por ejemplo un bajo número de células beta pancreáticas fetales, con el fin de ofrecer un metabolismo postnatal que logre la supervivencia en adversidad. Estas modificaciones son nocivas si las condiciones postnatales mejoran, especialmente si ocurre crecimiento compensatorio posterior al nacimiento con la consiguiente resistencia a la insulina y supresión de la termogénesis muscular. Esto se demostró con el comportamiento en la adultez en niños nacidos durante la hambruna holandesa cuyas condiciones mejoraron posterior al nacimiento presentando mayor obesidad en la adultez, comparados con aquellos nacidos durante el sitio de Leningrado (1941-1944), en quienes se mantuvieron las condiciones de privación a lo largo de la infancia, evidenciándose menor prevalencia de obesidad en la adultez <sup>(12-16)</sup>. El crecimiento compensador rápido posterior a una malnutrición temprana está relacionado con el desarrollo de elevada adiposidad y síndrome metabólico. Todo esto es lo que se traduce en la Hipótesis de Barker, a la que se une la Hipótesis de la Respuesta Adaptativa de Gluckman, en la que el ambiente nutricional fetal anormal lleva a una adaptación a través de la programación para el ahorro que va a generar anomalías metabólicas si las condiciones ambientales son diferentes <sup>(15-22)</sup>.

Barker y Hales propusieron una línea del tiempo que correlaciona el momento en que ocurre la desnutrición intrauterina y el riesgo de muerte. Así, cuando la desnutrición fetal ocurre en el primer trimestre, obteniéndose recién nacidos pequeños y armónicos, es muy probable el bajo peso al año de vida, la hipertensión arterial en la adultez y el alto riesgo de eventos cerebrovasculares como causa de muerte. Si la desnutrición ocurre en el segundo trimestre, obteniéndose recién nacidos delgados con buena talla, es muy posible la recuperación del peso al año de vida, sin embargo, aumenta la probabilidad de hipertensión arterial y diabetes no insulino-dependiente en la adultez y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria. Si la desnutrición ocurre en el tercer trimestre, obteniéndose recién nacidos de buen peso con baja talla, es muy posible el bajo peso al año de vida e hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperfibrinogenemia en la adultez y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria o eventos cerebrovasculares tromboembólicos.

Las características de estas respuestas programadas dependen de la naturaleza del estímulo o noxa, del tiempo de exposición y del momento de ocurrencia de la noxa <sup>(3, 16-21)</sup>.

La Plasticidad del Desarrollo hace que un solo genotipo puede originar varios fenotipos en respuesta a condiciones ambientales <sup>(23-25)</sup>.

Existen períodos críticos en los cuales perturbaciones nutricionales específicas causan cambios a largo plazo en el desarrollo y evolución adversa en períodos posteriores de la vida. Si ocurre malnutrición precoz los efectos serán permanentes, mientras que, si ocurre malnutrición tardía, el efecto puede ser transitorio. Así, los fetos expuestos a la deprivación sólo durante la gestación tardía suelen ser pequeños y continúan siendo pequeños lo largo de sus vidas, con tasas más bajas de obesidad en la edad adulta. Sin embargo, aquellos expuestos durante la gestación temprana suelen tener mayor riesgo de obesidad, perfil lipídico alterado y enfermedad cardiovascular. En contraste, marcadores de la función renal reducida fueron específicos para los expuestos a mediados del embarazo mientras que los trastornos del neurodesarrollo son más frecuentes en aquellos expuesto a la hambruna durante la gestación temprana, probablemente porque las estructuras del sistema nervioso central se forman en el primer trimestre del embarazo y cambios subyacentes pueden repercutir en el origen de enfermedad mental, apetito alterado o noxas en los centros de regulación y la función cognitiva probablemente. Las principales alteraciones evidenciadas son mayor adiposidad, trastornos en el metabolismo de la glucosa, insulina y leptina, dislipemias, elevación de las cifras tensionales, alteración en el metabolismo de los glucocorticoides, afectación del sistema nervioso central y simpático, alteraciones en el desarrollo y diferenciación sexual y reproductiva <sup>(3, 8,9,17,23-26)</sup>.

Las modificaciones generadas en la placenta también tienen impacto sobre la salud fetal ya que es responsable del soporte nutricional y endocrino, además de fuente de oxigenación y perfusión, del feto. Por otra parte, cambios tan precoces como las condiciones preimplantacionales y preconcepcionales del ovocito están involucrados en modificaciones a largo plazo por modificaciones en los genes y su posterior expresión <sup>(9, 27)</sup>.

## DESARROLLO

### Mecanismos de programación fetal

El concepto de Programación Metabólica explicaría que respuestas adaptativas embrionarias y fetales en un ambiente subóptimo generen consecuencias adversas permanentes. Si las modificaciones permanentes se producen en periodos sensibles llevan a consecuencias a largo plazo. Así, tanto la desnutrición como la sobrenutrición fetal incrementan el riesgo de desarrollar alteraciones en el peso y composición corporal fetal, y posteriormente obesidad, síndrome metabólico, incremento en la adiposidad, alteración en el metabolismo de la glucosa y/o insulina, alteración del metabolismo lipídico, alteraciones hepáticas y elevación de las cifras tensionales <sup>(23,26-30)</sup>.

La Impronta Metabólica es un fenómeno que se presenta durante el período crítico del desarrollo y se genera ante respuestas adaptativas a condiciones nutricionales específicas con susceptibilidad limitada a una ventana ontogénica en el desarrollo temprano, con efecto persistente durante la vida adulta. Su evolución es medible y diferente entre individuos y la respuesta depende del umbral, susceptibilidad o exposición tanto en tiempo como en magnitud originando respuestas metabólicas a largo plazo. La impronta genómica es esencial para el desarrollo; defectos en la misma puede originar alteraciones de la identidad parental <sup>(31,32)</sup>.

La Programación Fetal es un proceso de adaptación por el que la nutrición y otros factores ambientales alteran las vías de desarrollo durante el período de crecimiento prenatal, induciendo con ello cambios en el metabolismo postnatal y la susceptibilidad de los adultos a la enfermedad crónica. Estas modificaciones se transmiten a siguientes generaciones Esta programación fetal puede ser explicada por la epigenéticos, definida como la serie de alteraciones hereditarias de la expresión genética a través de modificaciones del ADN y las histonas centrales sin cambios en la secuencia de ADN. Estas modificaciones epigenéticas alteran la estructura y condensación de la cromatina, afectando la expresión del genotipo y fenotipo <sup>(9,23,28)</sup>.

En 1942, Conrad H. Waddington acuña el concepto de epigenética como una rama de la biología que estudia las interacciones internas y externas causales entre el ambiente y los genes para generar el fenotipo. Actualmente se considera que la epigenética es el puente entre el genotipo y el fenotipo y considera los cambios heredables mitóticos y/o meióticos en la función genética sin cambiar la secuencia de nucleótidos del ADN, aunque modulan la expresión génica a través de modificaciones de la cromatina mediada por cambios sobre las histonas y el ADN <sup>(28,32, 33)</sup>.

El ADN genómico está empaquetado para formar la cromatina que, a su vez, está conformada por nucleosomas (unidad básica constituida por histonas H2A, H2B, H3 y H4 unidas a proteínas no histónicas). La organización correcta de la cromatina controla los estados activos e inactivo de las células embrionarias y somáticas y está regulada por proteínas con actividad enzimática que modifica las histonas a través de acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y sumoilación, causando efectos con acción sinérgica o antagónica que pueden llevar a la activación o silenciamiento transcripcional de los genes <sup>(32-34)</sup>.

El origen de la información epigenética radica en: <sup>(32-34)</sup>

1. Metilación de la Citosina del ADN en posición C-5 a través de la transferencia de un grupo metilo desde la S-adenosilmetionina mediante la acción de la ADN-5 metiltransferasa. Esta metilación del ADN ocurre en dinucleótidos llamados islotes CpG y sucede empleando proteínas de unión metil-CpG, caracterizados por la presencia de un residuo de citosina seguido de guanina en dirección 5'-3', teniendo un importante papel en la regulación de la expresión del gen
2. Modificaciones en la cola aminoterminal de las histonas, consisten en metilación en los residuos de lisina y arginina, acetilación o ubiquitinación y sumoilación en residuos de lisina, y fosforilación de treoninas y serinas. La acetilación y metilación de residuos de lisina son clave para la activación o represión de la transcripción.
3. Impronta genética: que se manifiesta solo en organismos superiores y se refiere a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio en su forma de manifestarse está generalmente ligado a su origen parental. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando proviene del gameto materno. Parece ser que existe un mecanismo celular que de algún modo "marca" o deja una impronta sobre todos los genes, de acuerdo al sexo del individuo

En presencia de abundantes metilaciones los factores de transcripción específicos tienen acceso restringido a la región promotora, mientras que la ausencia de éstas favorece la accesibilidad transcripcional

Así, la hipermetilación del ADN ocurre cuando las islas CpG de la región promotora están asociadas con la inactivación del gen y lleva a condensación de la cromatina y silenciamiento de genes supresores de tumores,

mientras que la hipometilación activa oncogenes y lleva a inestabilidad en el cromosoma y activación de transposones por lo que ha sido implicada en el desarrollo de cáncer<sup>(32-34)</sup>.

Por otra parte, la región amino terminal de las histonas es susceptible de modificaciones postraduccionales. Igualmente, el silenciamiento de elementos repetitivos garantiza el correcto ordenamiento de la cromatina manteniendo los patrones de expresión génicos, mientras que las mutaciones en citosinas metiladas alteran la expresión génica. Una forma de silenciar un gen es la metilación de residuos de lisina en la histona H3 en la posición K9 o K27, mientras que la activación del gen relacionado está asociada con su desmetilación<sup>(32-34)</sup>

Los microARNs son secuencias de ARN endógeno de aproximadamente 20 nucleótidos no codificantes, que juegan un papel clave como inhibidores de la expresión génica por bloqueo de la traducción o degradación del ARN mensajero. Estos microARN o ARN de interferencia, son secuencias de ARN no codificante que se unen a secuencias de ARN complementarias, silenciando la expresión de determinados genes por metilación de las histonas, estableciendo una regulación negativa de la expresión a nivel post-transcripcional

Todas estas modificaciones dan origen al epigenoma como patrón de marcas químicas realizadas sobre el ADN. Las primeras etapas de la vida parecen ser las más vulnerables a modificaciones epigenéticas, especialmente en la embriogénesis dada la alta síntesis de ADN y al establecimiento de los patrones de metilación del ADN para el desarrollo de tejidos, generándose un Epigenotipo que determina la expresión de genes que dan origen al fenotipo<sup>(3,32-35)</sup>.

## Efecto del ambiente materno sobre el feto

Uno de los periodos más vulnerables a modificaciones en la estructura y función en el feto es el primer trimestre ya que la mayor parte de los órganos quedan conformados antes de la décima sexta semana de gestación, de tal manera que modificaciones en este periodo, cuando muchas veces la mujer desconoce su condición de gestante, puede afectar seriamente al feto<sup>(25,35-37)</sup>.

Los factores ambientales que se han reconocidos por su impacto sobre el feto a corto y largo plazo incluyen factores nutricionales, toxicológicos, endocrinos y ambientales

Durante este primer trimestre los requerimientos calóricos no son tan importantes siendo prioritario el aporte proteico y de micronutrientes, cuyos requerimientos aumentan con la génesis del embrión y el feto y se mantienen así a lo largo del embarazo. Luego, en el segundo y tercer trimestre aumentan los requerimientos calóricos fetales a fin de crecer, cumplir sus funciones vitales y generar depósitos

Uno de los procesos más importantes es la génesis, crecimiento y desarrollo del sistema nervioso donde la adecuada ingesta calórica, proteica y de micronutrientes como hierro, folatos, yodo, zinc, selenio, cobre, vitamina A y colina, además de los ácidos grasos de cadena larga, son críticos para que se realice en forma óptima sin alteraciones permanentes e irreversibles que impactan en el comportamiento, cualidades sensoriales, capacidades cognitivas e incluso en las preferencias y conductas alimenticias<sup>(28, 33, 38-42)</sup>.

Durante las primeras fases de gestación existe un predominio circulatorio de Insulina, Factores de Crecimiento especialmente el Factor de Crecimiento Similar a Insulina 2 y Tiroxina, lo cual permite la génesis orgánica del feto y ganancia de tejido. Posterior y progresivamente van siendo sustituidos hacia el tercer trimestre por glucocorticoides, Leptina y triyodotironina permitiendo la maduración fetal y ganancia de depósitos fetales<sup>(28, 42)</sup>.

Las Consecuencias más frecuentes de la malnutrición durante la gestación<sup>(28,33,39,42)</sup>

- a) Reducción del número de células de los tejidos
- b) Modificación estructural de los órganos, la selección de ciertos clones de células
- c) Modificación en el ajuste de ejes hormonales clave
- d) Alteración de la producción hormonal

e) Alteración de la sensibilidad de los tejidos a las hormonas

Alteraciones en la dieta materna que comprometa la reserva de nutrientes y su capacidad de movilización y transporte hacen que la madre sea incapaz de proveer las demandas fetales, condicionando desnutrición fetal, agravada cuando ocurre afectación del flujo sanguíneo feto-placentario. Ante la deficiencia nutricional materna y deficiencia en transferencias de nutrientes al feto ocurre desnutrición fetal que amenaza su supervivencia llevando a adaptaciones para limitar el crecimiento priorizando el desarrollo de tejidos esenciales y acelerando la maduración, todo esto acompañando de una reducción en la secreción y sensibilidad de las hormonas del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal. Estos cambios permanecen en el feto y el lactante (3,6,8,17,28).

El impacto de estas alteraciones en el ambiente uterino conlleva a afectación en la estructura y función multiorgánica fetal teniendo como consecuencia reducción de nefronas, disminución de la sensibilidad a la Insulina y a la Leptina, disminución del número de células Beta del páncreas, alteración en la regulación del apetito, elevación del cortisol y aumento de la resistencia vascular sistémica, hiperglicemia y maduración precoz. Todos estos efectos están relacionados con enfermedades crónicas no transmisibles (3,6-8,17,22,23,28).

Es importante la influencia que ejercen adipocinas como la leptina y la adiponectina placentarias sobre el desarrollo fetal y de la placenta. Estas hormonas son secretadas principalmente por el tejido graso participando en la regulación del metabolismo, regulación energética y función cardiovascular, además la adiponectina incrementa la sensibilidad a la insulina y ejerce un efecto contrarregulador de los procesos inflamatorios. Se ha relacionado un aumento en la concentración de leptina en fetos y placentas de madres con ganancia de peso o diabetes durante la gestación con una disminución en los niveles de adiponectina en los recién nacidos, manteniéndose durante el primer año de vida e incluso a lo largo de la vida. Este aumento de leptina posterior al nacimiento se ha asociado a obesidad y síndrome metabólico en la adultez. En neonatos con restricción del crecimiento intrauterino se ha evidenciado descenso de ambas adipocinas. Igualmente, se ha asociado mayor porcentaje de grasa corporal en adultos con antecedente de extremos bajo peso y extremo alto peso al nacer (43-47).

Los grupos metilo son adquiridos a través de la dieta y son donados al ADN a través de la vía del folato y la metionina. Los cambios en la metilación del ADN pueden ocurrir como resultado de los niveles bajos de folato, metionina o selenio, provocando serias consecuencias clínicas como: defectos en el tubo neural, cáncer y arteriosclerosis. Tales desajustes en los nutrientes de la dieta pueden llevar a la hipometilación y/o inestabilidad genética (32-33).

## Hipertensión arterial y programación fetal

Se ha asociado la hipertensión arterial del adulto con programación fetal involucrando varios mecanismos: (44,48,49)

Reducción del número de nefronas

Alteración de la regulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal

Disfunción vascular y reducción de la densidad de las arteriolas y capilares, dado por la reducida capacidad para formar estructuras tubulares y capilares, menor capacidad proliferativa y menor potencial angiogénico en niños con bajo peso al nacer produciendo una microcirculación aberrante, estrechamiento arteriolar y angiogénesis reducida. Esto está atribuido a defectos angiogénicos de las células formadoras de colonias.

Por otra parte, se ha observado disminución de la producción basal de óxido nítrico en fetos de madres diabéticas, probablemente correlacionada con disminución renal de angiotensina 1-7 (ANG 1-7) lo cual

podría intervenir en cambios en la diuresis y natriuresis dada la participación de este mediador en la regulación hemodinámica renal, perfusión medular y la reabsorción de sodio tubular<sup>(50)</sup>.

En la medida que progresa la gestación aumenta la producción de enzimas antioxidantes en el feto, quien se prepara progresivamente para la adaptación de un medio hipóxico como es el ambiente intrauterino a un ambiente de mayor concentración de oxígeno como es el exterior. El neonato prematuro nace con un déficit considerable de estas enzimas sometiéndose a un estrés oxidativo que empeora en situación de aumento de los glucocorticoides circulantes.

También se ha evidenciado una asociación entre enfermedad adulta y alteraciones en la regulación de los niveles placentarios de 11  $\beta$  -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD) exponiendo al feto a los glucocorticoides maternos y maduración fetal intrauterina<sup>(42,51-53)</sup>

El bajo peso fetal está asociado con defectos de la vasculogénesis, falta de anastomosis, aumento del tono vascular, mayor proliferación de células musculares lisas y disfunción endotelial asociados a alteración en la regulación de mediadores con propiedades angiostáticas (e-NOS y AKT), de las metaloproteasas de matriz (MMP-2 y MMP-9) que permiten la migración de ECFCs, de los factores de crecimiento vascular (VEGF, FGF, PGF), además del incremento de moléculas asociadas con capacidad de proliferación tumoral (PLXDC-1) y disminución de citoquinas con actividad angiogénico (CXCL-1 y CXCL-5)<sup>(54,55)</sup>.

Estudios han demostrado que uno de los efectos de la diabetes materna sobre el riñón fetal puede ser la disminución del área funcional glomerular y la reducción del número de nefronas. Un aumento de las concentraciones de hormonas como la insulina y la leptina en respuesta a estados de hiperglicemia durante la etapa embrionaria y fetal pueden causar disfunción metabólica en el hipotálamo provocando un aumento de su actividad neuropeptídica y orexigénica, lo cual podría conducir a un estado de hiperfagia<sup>(55-57)</sup>.

El papel de la angiotensina II (ANG II) en la génesis de programación fetal pareciera ser crítico ya que afecta la señalización de la insulina por la vía de las proteínas supresoras de la señalización por citocinas-3 (SOCS 3) y, a través del receptor de Angiotensina II tipo 1 (AT-1), disminuye la producción de óxido nítrico, aumenta la actividad de la NADPH oxidasa, incrementando la generación de especies reactivas del oxígeno, inhibe las proteínas conazas activadas por nitrógenos, específicamente las canastas extracelulares reguladas por señal (ERK) y activa la vía de la c-Jun N-terminal cinasa (JNK), todo esto asociado con disfunción endotelial y resistencia a la insulina. Por otra parte, se ha demostrado aumento de la expresión del canal renal epitelial de sodio (ENAC) y sodio/potasio ATPasa (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa) en riñones en la progenie de madres diabéticas sin afectar otros transportadores, lo que condicionaría reabsorción selectiva de sodio en las nefronas<sup>(57-60)</sup>.

Se ha asociado el déficit materno de Vitamina A con descenso del tamaño del riñón fetal; igualmente, en fetos con bajo peso al nacer se ha evidenciado un menor número de nefronas. Por otra parte la restricción del crecimiento fetal se ha asociado con la disminución de la tasa de filtración glomerular a los 7 años al igual que se ha correlacionado un descenso del número de nefronas en niños con antecedentes de prematuridad, asociándose descenso del tamaño renal si ocurrió también restricción del crecimiento. Por otra parte, se ha observado que en aquellos niños que además presentaron una restricción del crecimiento en la etapa postnatal se ha observado disminución de la Tasa de Filtración Glomerular a los 7 años y aumento del riesgo de falla renal a los 6 años. Si, por el contrario, ocurre un crecimiento compensatorio o hay sobrepeso/obesidad en infancia o adolescencia se ha evidenciado aumento del volumen glomerular<sup>(61-63)</sup>.

La disminución de las fibras de tipo I y IIa del músculo esquelético y un aumento en el número de fibras tipo IIb está relacionado con la deprivación dietética en la gestación y bajo peso al nacer, lo cual afecta la capacidad oxidativa muscular asociándose con resistencia a la insulina. En modelos de insuficiencia placentaria crónica se evidenció aumento de los niveles del receptor de insulina en músculo esquelético y disminución de la expresión de la subunidad catalítica de fosfatidil-inositol 3 quinasa (PI3 K), de la proteína-quinasa-B (AKT/PKB) y el transportador de Glucosa tipo 4 regulado por insulina (GLUT-4) que demuestran una adaptación metabólica ante la deprivación energética y nutricional que afecta la regulación metabólica de los

carbohidratos y la sensibilidad a la insulina sin disminuir el número de receptores insulínicos posteriormente en la vida<sup>(64-67)</sup>.

Igualmente se ha evidenciado aumento de la concentración de Triglicéridos intramusculares en neonatos con retraso del crecimiento intrauterino, lo cual conlleva a reducción de la actividad de la carnitina palmitoil-1 (CPT-1b), clave en la betaoxidación de ácidos grasos<sup>(26,68)</sup>.

Entre los modelos propuestos de programación de la salud fetal intrauterina y su impacto en la salud de la edad adulta se plantea que factores maternos y placentarios como dislipemia, disfunción endotelial, estrés oxidativo, resistencia a la insulina, deprivación dietética, obesidad o disfunción mitocondrial están asociados con bajo peso al nacer y con células progenitoras endoteliales de estos infantes con menor potencial angiogénico. Parte de estos cambios se deben a la modificación de la regulación epigenética de los genes involucrados como la transcripción de la Trombospondina 1 (THBS1), el gen codificante de Proteína de Cadena de Colágeno tipo XII alfa 1 (COL12A1), del Factor Activador de Plaquetas 4 (Paf4) y de la Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS). En presencia de un crecimiento compensatorio postnatal se ha evidenciado un aumento de THBS1, COL12A1, Paf4 y eNOS en las células progenitoras endoteliales que lleva a disminución de la angiogénesis y, con ello, disminución de la densidad capilar, de la proliferación vascular, del diámetro vascular y aumento del tono vascular. En músculo esquelético cambios en el ambiente intrauterino (hipoxia fetal) inducen cambios epigenéticos de genes con función metabólica posnatal como Factor Transcripción Mitocondrial A (TFAM), Factor Nuclear respiratorio 1 y 2 ( NRF-1 y NRF-2), coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PGC-1a) y del receptor de peroxisoma-proliferador activado gamma (PPAR $\gamma$ ), todos ellos involucrados en la homeostasis y regulación energética celular, lo cual se traducen en menor capacidad oxidativa, disfunción mitocondrial y resistencia a la insulina, la disminución de TFAM, NRF-1 y 2, PGC-1 $\alpha$  y PPAR $\gamma$  en el músculo esquelético disminuyen la capacidad oxidativa e induce resistencia a la insulina y disfunción mitocondrial<sup>(26,66,67)</sup>.

En consecuencia, infantes con bajo peso al nacer presentan presión arterial más elevada y mayor riesgo de hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la vida adulta<sup>(26)</sup>.

## Programación fetal y el eje hipotálamo hipofisiario adrenal

Los glucocorticoides pueden ser claves en el impacto permanente y transgeneracional de las adaptaciones fetales, de la misma manera que la interacción entre la madre, la placenta y el feto. La Hormona Liberadora de Corticotropina placentaria es capaz de modular el transporte de glucosa asociándose su elevada concentración con retardo del crecimiento fetal. Esta hormona también está involucrada en el inicio del trabajo de parto y su síntesis aumenta con el aumento del cortisol, hipoxia e infecciones, lo que supone un papel clave de las condiciones de stress intrauterino y el parto prematuro o el retardo del crecimiento<sup>(28, 31, 71,77,78)</sup>.

Existen varias rutas potenciales en las que los glucocorticoides influyen el epigenoma fetal como la modificación de otros sistemas (por ejemplo, tiroides), transporte placentario de donantes de metilos, acción directa como metilación, acción sobre los genes reguladores epigenéticos (DNMT, MBD2), modificación del ciclo de la metionina (DNMT) o los micro ARNs<sup>(71,77,78)</sup>

## Programación fetal y vida postnatal

Como se ha visto, la nutrición recibida en el ambiente intrauterino es capaz de afectar estructural y funcionalmente los tejidos impactando la actividad metabólica posnatal. Se ha observado un crecimiento compensatorio postnatal en los niños nacidos con bajo peso al nacer o en forma prematura asociado a niveles

menores de insulina y de factores de crecimiento similares a la insulina como (IGF-1) e IGF unido a la proteína 3 (IGFBP-3) al nacer con normalización progresiva en el primer año de vida <sup>(26,70-72)</sup>.

Finalmente, se ha descrito que proteínas y nutrientes donadores de grupos metilo en la dieta de la madre (Vitamina B12, Ácido Fólico, Colina y Betaína) alteran la metilación del genoma del feto y modifican la expresión de los genes relacionados con el metabolismo energético, influyendo sobre la resistencia a la insulina y la adiposidad en la edad adulta <sup>(79)</sup>.

## CONCLUSIONES

Ante lo anteriormente expuesto se puede concluir que el periodo fetal pudiera ser el más vulnerable en la vida humana a las modificaciones del entorno en el que se desarrolla lo que explicaría el Origen Temprano de las Enfermedades del Adulto caracterizadas por alteraciones cardiovasculares y metabólicas con aumento del riesgo de morbilidad y muerte asociados a factores ambientales, en particular nutricionales. Se han descrito posibles intervenciones que pudieran modificar el efecto negativo de los cambios epigenéticos derivados de noxas en el feto como la inhibición de la metilación del ADN, desacetilación de histonas y depresión de micro ARN, modificación de vías metabólicas epigenéticamente perturbadas o administración de suplementos dietéticos como aminoácidos funcionales, vitaminas y oligoelementos <sup>(28)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Latham KJ. Human Health and the Neolithic Revolution: an Overview of Impacts of the Agricultural Transition on Oral Health, Epidemiology, and the Human Body. *Nebraska Anthropologist*. 2013; 187: 95-102.
2. Stutz AJ. Paleolithic the International Encyclopedia of Biological Anthropology. Edited by Wenda Trevathan. John Wiley & Sons; 2018. DOI: 10.1002/9781118584538.ieba0363
3. Chacín M, Rojas J, Pineda C, Rodríguez D, Núñez Pacheco M, Márquez Gómez M, et al. Predisposición humana a la Obesidad, Síndrome Metabólico y Diabetes: El genotipo Ahorrador y la incorporación de los diabetogénes al genoma humano desde la Antropología Biológica. *Síndrome Cardiometabólico*. 2011; 1 (1): 11-15.
4. Holt BM, Formicola V. Hunters of the Ice Age: The Biology of Upper Paleolithic People. *Yearbook of Physical Anthropology*. 2008; 51:70-99.
5. Rojas J, Bermúdez V, Lea E, Aparicio D, Peña G, Acosta L, et al. Origen étnico y enfermedad cardiovascular. *AVFT*. 2008; 27(1): 41-58.
6. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental Origins of Adult Disease. *Med Princ Pract*. 2010;19: 87-98.
7. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 114-115.
8. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962; 14: 353-362.
9. McMillen C, Robinson JS. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. *Physiol Rev*. 2005; 85: 571-633.
10. Oliver MH, Hawkins P, Harding JE. Periconceptional undernutrition alters growth trajectory and metabolic and endocrine responses to fasting in late gestation fetal sheep. *Pediatr Res*. 2005; 57:591-598.
11. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med*. 1976; 295(7):349-353.
12. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*. 2006; 82:485-491.
13. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *PNAS*. 2010; 107(39): 16757-16758.

14. Painter RC, Roseboom TJ, Bleker OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview. *Reprod Toxicol.* 2005; 20(3): 345-50.
15. Roseboom T. Epidemiological evidence for the developmental origins of health and disease: effects of prenatal undernutrition in humans. *J Endocrinol.* 2019; 242:T135-T144.
16. Barker DJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989; 298: 564-7.
17. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reproduction.* 1997; 2:105-12.
18. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ: Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ.* 1990; 301: 259-262.
19. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992; 35: 595-601.
20. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36: 62-67.
21. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ.* 1991; 303: 1019-1022.
22. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2004; 15 (4):183-187.
23. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp.* 1991; 156: 38-50.
24. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental Origins of Adult Disease. *Med Princ Pract.* 2010; 19:87-98.
25. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic Mechanisms and the Mismatch Concept of the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatr Res.* 2007; 61: 5R-10R.
26. Ramírez-López MT, Vázquez Berrios M, Arco González R, Blanco Velilla RN, Decara del Olmo J, Suárez Pérez J, et al. El papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual: revisión de los mecanismos biológicos implicados. *Nutr Hosp.* 2015; 32 (6):2433-2445.
27. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development.* 2000; 127(19): 4195-4202.
28. Barrera Reyes R, Fernández Carrocera LA. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum.* 2015; 29 (3):99-105.
29. Thompson JA, Regnault TR. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2011; 29: 211-24.
30. Innis SM. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr.* 2011;7:112-23.
31. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int.* 2000; 58:770-773.
32. Macías Sánchez KL, Zazueta-Novoa V, Mendoza-Macías CL, Rangel-Serrano A, Padilla-Vaca F. Epigenética, más allá de la Genética. *Acta Universitaria.* 2008; 18(1): 50-56.
33. Ruemmele FM, Garnier-Lengliné H. ¿Por qué la genética es importante para la nutrición? Lecciones de investigación epigenética. *Ann NutrMetab.* 2012; 60 (suppl 3): 38-43.
34. Geutjes E, Bajpe P, Bernard T. Targeting the epigenome for treatment of cancer. *Oncogene.* 2012; 31: 3827-3844
35. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998.
36. Rodil-García P, Salazar-Olivo LA. La expresión neonatal de microRNAs como potenciales biomarcadores tempranos del síndrome metabólico. *Perinatal Reprod Hum.* 2015; 29 (1):14-20.
37. Dehwah MAS, Xu A, Huang Q. MicroRNAs and type 2 diabetes/obesity. *J Genet Genomics.* 2012; 39:11-8.

38. Otten J, Hellwig J, Meyers L. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: Institute of Medicine; 2006.
39. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 (Suppl 1): 285-301.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 121:213.
41. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2014. Healthy eating and vitamin supplements in pregnancy <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/patients/patient-information-leaflets/pregnancy/pi-healthy-eating-and-vitamin-supplements-in-pregnancy.pdf>. (Revisado 16 diciembre de 2019)
42. Ritchie LD, King JD. Nutrient Recommendations and Dietary Guidelines For Pregnant Women. En: *Handbook Of Nutrition And Pregnancy*. Humana Press. USA; 2008.
43. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevinas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011; 25:150-63.
44. Ramírez-Vélez R. Programación Fetal in utero y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinol Nutr.* 2012; 59(6):383-393.
45. Dunger D, Ong K. Abundance of adiponectin in the newborn. *Clinical Endocrinology.* 2004; 61:416-7.
46. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011; 18: 409-16.
47. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen BS. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63:405-12.
48. Mitchell P, Liew G, Rochtchina E. Evidence of arteriolar narrowing in low-birth-weight children. *Circulation.* 2008; 118:518-24.
49. Kistner A, Jacobson L, Jacobson SH, Svensson E, Hellstrom A. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr Res.* 2002; 51:675-80.
50. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension.* 1997; 29:394-400.
51. Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovasc Res.* 2008; 78: 203-12.
52. Beaty RM, Edwards JB, Boon K, Siu IM, Conway JE, Riggins GJ. PLXDC1 (TEM7) is identified in a genome-wide expression screen of glioblastoma endothelium. *J Neurooncol.* 2007; 81:241-8.
53. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal "programming" of adult pathophysiology. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism.* 2007; 3(6):479-88.
54. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Leslie H, McCance DR. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood in diabetic and nondiabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1326-32.
55. Plagemann A. 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med.* 2004;32: 297-305.
56. Franke K, Harder T, Aerts L, Melchior K, Fahrenkrog S, Rodekamp E, et al. "Programming" of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res.* 2005; 1031: 276-83.
57. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001; 414:799-806.
58. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106:165-9.

59. Zhou MS, Schulman IH, Raij L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J Hypertens.* 2010; 28:527-35.
60. Rocco L, Gil FZ, Da Fonseca Pletiskaitz TM, De Fátima Cavanal M, Gomes GN. Effect of sodium overload on renal function of offspring from diabetic mothers. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:2053-60.
61. Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet.* 2013;382 (9888): 273-83.
62. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension.* 2006;47(3):502-8.
63. Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes -a global concern. *Nature Reviews Nephrology.* 2015;11(3):135-49.
64. Malenfant P, Joannise DR, Theriault R, Goodpaster BH, Kelley DE, Simoneau JA. Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25:1316-21.
65. Schuler M, Ali F, Chambon C. PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2006; 4:407-14.
66. Zhu MJ, Ford SP, Means WJ, Hess BW, Nathanielsz PW, Du M. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J Physiol.* 2006; 575:241-50.
67. Thorn SR, Regnault TR, Brown LD. Intrauterine growth restriction increases fetal hepatic gluconeogenic capacity and reduces messenger ribonucleic acid translation initiation and nutrient sensing in fetal liver and skeletal muscle. *Endocrinology.* 2009; 150:3021-30.
68. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115: e290-6.
69. Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008; 32: 213-8.
70. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol.* 2005; 62:44-50.
71. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis—2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(1):1-1.
72. Koleganova N, Piecha G, Ritz E. Prenatal Causes of Kidney Disease. *Blood Purif.* 2009; 27:48-52.
73. Myrie SB, McKnight LL, Van Vliet BN, Bertolo RF. Low Birth Weight Is Associated with Reduced Nephron Number and Increased Blood Pressure in Adulthood in a Novel Spontaneous Intrauterine Growth-Restricted Model in Yucatan Miniature Swine. *Neonatology.* 2011; 100: 380-386.
74. Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M. The Kidney from Prenatal to Adult Life: Perinatal Programming and Reduction of Number of Nephrons during Development. *Am J Nephrol.* 2009; 30: 162–170.
75. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA: Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 700-707.
76. Yan X, Huang Y, Zhao JX, Long NM, Uthlaut AB, Zhu MJ, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M. Maternal obesity-impaired insulin signaling in sheep and induced lipid accumulation and fibrosis in skeletal muscle of offspring. *Biol Reprod.* 2011; 85(1):172-8.
77. Constantinof A, Moisiadis VG, Matthews SG. Programming of stress pathways: A transgenerational perspective. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2016;160: 175-80.
78. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology.* 2014;10(7):403.
79. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, Bhat DS, Naik SS, Coyaji KJ, Joglekar CV, Joshi N. Vitamin B 12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia.* 2008;51(1):29-38.

CC BY

## INFORMACIÓN ADICIONAL

*Conflictos de interés:* La autora declara no tener conflictos de intereses.

*Cómo citar:* Castro M. Programación fetal. Rev Digit Postgrado. 2020; 9(2): e214. doi: 10.37910/RDP.2020.9.2.e214.