



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE MEDICINA

Programación fetal: repercusión de la vida intrauterina en enfermedades no transmisibles del adulto

Autores: Br. Natalia Michelini
Br. Cinthia Miguez
Br. Kamila Navarro
Br. Gabriela Olivero
Br. Victoria Panizza
Br. Gonzalo Pou

Tutor: Dr. Gabriel Anesetti
Depto. Histología y Embriología

Curso: Metodología Científica 2
Grupo: 54

ÍNDICE

1. Resumen	pág. 3
2. Introducción	pág. 5
3. Metodología	pág. 6
4. Discusión	
4.1 Enfermedades no transmisibles, un problema social	pág. 6
4.2 Epigenética	pág. 7
4.3 Hipertensión arterial.....	pág. 9
4.4 Diabetes mellitus (DM)	pág. 13
4.5 Obesidad	pág. 17
4.5.1 Leptina	pág. 18
4.5.2 Adiponectina	pág. 20
5. Conclusión	pág. 22
6. Bibliografía	pág. 25

RESUMEN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son las principales causas de morbilidad y mortalidad de nuestro país y el mundo, siendo un factor clave de preocupación en el ámbito médico, con gran impacto económico y social, conllevando así a su ardua investigación.

El concepto de programación fetal surge en la década del noventa propuesto por Barker (Hipótesis de Barker), a partir de una investigación en su libro *“Mother, babies and health in late life”* titulada *“The fetal and infant origins of adult disease”* donde relacionó la malnutrición materna durante el embarazo con alteraciones en el desarrollo fetal y posterior incidencia de enfermedades cardiovasculares. De allí en adelante, se ha abierto un abanico de nuevas posibilidades para explicar y entender la etiopatogenia de las mismas, desde enfermedades cardiovasculares, metabólicas, distintos tipos de cánceres, enfermedades neurológicas, ginecológicas y más patologías. La programación fetal explica en gran medida la predisposición interindividual de desarrollarlas. Cambios en el desarrollo fetal que se originan para mantener la homeostasis intrauterina cuando existe un ambiente adverso inciden posteriormente en la vida adulta. Este concepto fue un hito revolucionario dentro del campo de la medicina lo que produjo que, desde ese momento hasta la actualidad, la bibliografía haya ido en aumento conociéndose así cada vez más sobre las posibles consecuencias que ocasionan las alteraciones de la homeostasis intrauterina en la morbilidad y mortalidad del adulto, posibilitando de esta manera nuevos caminos para tratamientos innovadores y principalmente para la prevención de las mismas.

Esta revisión busca por lo tanto, mediante la lectura y análisis de trabajos científicos, en primer lugar, indagar acerca de los mecanismos epigenéticos involucrados en la asociación entre las condiciones intrauterinas y las enfermedades en la vida adulta, y en segundo lugar, el alcance de esta asociación, para ser utilizado por futuras investigaciones en busca de tratamientos innovadores y/o medidas preventivas.

PALABRAS CLAVES: enfermedades crónicas no transmisibles, epigenética, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, programación fetal.

ABSTRACT

Chronic non-communicable diseases are the main cause of a high morbidity and mortality in our country and around the world, being this a major concern in the medical field, thereby leading to its meticulous investigation (even if it costs a huge amount of money) with an inevitable economic and social impact.

The concept of fetal programming was introduced in the 90s by Barker (Barker's Hypothesis), due to a research featured in his book "Mother, babies and health in late life" known as "The fetal and infant origins of adult disease" where he associated maternal malnutrition during pregnancy with disturbances in the normal fetal development and its subsequent impact on cardiovascular diseases. From then on, a range of possibilities opened up to explain and understand its etiopathogenesis. From cardiovascular diseases, along with metabolic diseases, different types of cancers, neurological and gynecological conditions, and more pathologies. Fetal programming largely explains interindividual predisposition to developing any of them. Changes during fetal development caused to maintain intrauterine homeostasis when there is an adverse environment have an impact on adulthood. This introduced a revolutionary concept in the medical field leading to, from that time to the present, an increase in its literature allowing us to know more and more about the potential consequences caused by intrauterine homeostasis alterations on the adult's morbidity and mortality. This makes it possible to find new ways to innovative treatments, particularly in order to prevent them.

The main objective of this essay is, in first place, through the reading and analysis of scientific papers, to inquire about epigenetic mechanisms involved in the association between intrauterine conditions and diseases in adult life. And in second place, the scope of this association, in order to be applied in future investigations to search for innovative treatments and/or preventive measures.

KEY WORDS: Chronic non-communicable diseases, epigenetic, high blood pressure, diabetes mellitus, obesity, fetal programming

INTRODUCCIÓN

En los años 90, el epidemiólogo británico David Barker, desarrolló una teoría que sería fundamental en el conocimiento del impacto de las condiciones intrauterinas en la vida adulta. Esta teoría desarrollada en un artículo publicado en “Fetal origins of adult disease” en 1994(1) en el libro *Mother, babies and health in late life* demostró la relación entre el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la adultez y la desnutrición materna durante el embarazo (2, 3, 4).

El concepto de programación fetal surge ante la necesidad de explicar la relación entre el ambiente intrauterino al que se encuentra expuesto el feto y las consiguientes enfermedades crónicas no transmisibles desarrolladas durante la vida adulta. Esta concepción ha ido evolucionando a través del tiempo siendo considerada hoy en día como el “origen en el desarrollo de la salud y enfermedad”. Es importante tener en significancia dicho concepto ya que se estima un aumento en su incidencia, la cual supone una sobrecarga de los recursos médicos y económicos (5).

Acompañando la hipótesis de esta teoría se vincula otro concepto, la epigenética, término implementado en los años 40 para describir la dependencia entre la información genética y los mecanismos no genéticos que influyen en su expresión (3). La epigenética justifica el mecanismo a través del cual a partir de un mismo genotipo se producen diferentes variantes fenotípicas. Diversos factores estresantes generan cambios en este sistema de regulación, con las consiguientes alteraciones en las modificaciones químicas del ADN (6). Más allá de la diferenciación celular, la importancia de la epigenética radica en la traducción de señales del ambiente, tanto fisiológicas como patológicas, en modificaciones genéticas (7).

Teniendo en cuenta a la placenta como nexo fundamental entre el binomio madre-hijo; los requerimientos fetales para el crecimiento y el desarrollo de los tejidos dependen por lo tanto del bienestar materno, así como de factores disruptivos que alteren las modificaciones epigenéticas y plasticidad celular que transcurren durante la evolución natural (8, 9). Actualmente es objeto de investigación la utilización de biomarcadores placentarios como posibles predictores de la exposición a un ambiente uterino estresante (10).

A raíz de lo desarrollado, este trabajo busca explicar las bases de los cambios ocurridos a nivel feto-placentario desde su perspectiva molecular y ambiental y su vínculo con las enfermedades no transmisibles de la adultez, principales causas de morbimortalidad mundial.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en diversas bases de datos incluyendo PubMed, Portal Timbó y SciELO (Scientific Electronic Library Online). La búsqueda fue acotada a los últimos diez años a excepción de las dos primeras investigaciones realizadas por Barker las cuales proceden de la década del 90. Se incluyeron artículos en inglés y en español, tomando en cuenta tanto artículos de investigación como revisiones. Los términos clave utilizados fueron: "Fetal programming", "Chronic diseases", "Hypertension", "Diabetes", "Epigenetic", "Metabolic Syndrome", "DNA methylation", "Obesity", entre otras. Asimismo, en la redacción del marco teórico fueron contemplados datos incluidos en guías de la OMS (Organización Mundial de la Salud), ESC (Sociedad Europea de Cardiología), MSP (Ministerio de Salud Pública) y ALAD (Asociación latinoamericana de diabetes).

DISCUSIÓN

Enfermedades no transmisibles, un problema sanitario

Este concepto abarca un amplio grupo de enfermedades, entre las que se encuentran las entidades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias crónicas, diabetes y cáncer. Afectan mayormente a los países de ingresos medios y bajos, contemplando a todos los grupos de edad, sin distinción de género. Ocasionan 41 millones de muertes anuales a nivel global, correspondiendo al 71% de las muertes totales. Otro punto a destacar es que 15 millones de las muertes ocurren prematuramente (entre 30-69 años). El gran impacto económico que esto genera en materia de salud imposibilita el desarrollo sostenible en países de bajos recursos. En adición a esta problemática, la baja capacidad de control y prevención de estas enfermedades en países en vías de desarrollo profundiza la brecha entre estos y los países desarrollados (11).

Por lo expuesto anteriormente, nos referiremos en este trabajo a la programación fetal como un factor de riesgo de las principales enfermedades cardiovasculares y metabólicas, dentro de las cuales haremos mención a Hipertensión arterial (HTA), Obesidad y Diabetes Mellitus tipo II (DM tipo 2), las que representan un 47,5% de las enfermedades no transmisibles. Esta importancia es tal, que se ha comprobado por ejemplo que un descenso de un kilogramo en el peso al nacer incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 33% (12).

Con respecto al síndrome metabólico (SM), está constituido por un grupo de entidades como la HTA, resistencia a la insulina, obesidad central y dislipemia, las cuales aumentan el riesgo de presentar DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular, siendo éstas las dos principales causas de muerte a nivel mundial (13). A nivel celular se modifican las vías de señalización del estrés en situaciones donde hay menor disponibilidad de nutrientes y energía. Se ha postulado que las condiciones subóptimas a nivel uterino provocan cambios en estas vías de forma permanente. De esta forma, los hijos de las madres que

cursaron un embarazo con una dieta pobre en proteínas muestran un incremento de estrés oxidativo, peroxidación lipídica y menor defensa oxidativa (14).

Se ha visto una asociación entre el consumo elevado de grasas durante el embarazo y el desarrollo de síndrome metabólico y dislipidemia en la vida adulta, independientemente de factores ambientales expuestos en la adultez (15).

Estudios en primates no humanos muestran indicios de que una dieta materna alta en grasas desencadena en el hígado del feto acumulación de lípidos, inflamación y estrés oxidativo. A su vez, se afirma que niveles altos de grasa en la circulación materna juegan un rol muy importante en el desarrollo fetal de diabetes tipo II, hipertensión arterial y síndrome metabólico (15).

Epigenética

La epigenética es definida como la doctrina que estudia aquellos cambios en la expresión génica que no se deben a ninguna alteración en la secuencia primaria del ADN (16, 17).

La etapa de pre-implantación es la más sensible a cambios epigenéticos (14).

Modificaciones (metilaciones) en las bases de la citosina o cambios en la conformación de la cromatina producen cambios en la expresión génica, alterando entre otras cosas la función mitocondrial, siendo esta modificación esencial en el proceso de la programación fetal (14). Durante la gestación existe un estado de estrés oxidativo, aumenta la actividad metabólica de las mitocondrias placentarias y disminuye la capacidad de captar antioxidantes. Sin embargo, en embarazos que cursan con HTA y diabetes hay un incremento aún mayor en el estado de estrés oxidativo (14).

Dentro de las modificaciones más importantes ha sido demostrado que el exceso o deficiencia de los grupos donantes de metilo, necesarios para las reacciones de metilación celular, pueden alterar los patrones epigenéticos. También se encontraron cambios asociados en la estructura y dinámica de la cromatina, microARN y ARN interferente (18, 19). Estas modificaciones han sido asociadas con múltiples procesos a los que se expone el feto durante el desarrollo, dentro de los cuales, las características de la dieta materna han demostrado tener gran relevancia. Es así que se ha descubierto que diversos componentes de la dieta, entre otros, podrían remodelar el genoma a nivel intrauterino, y los cambios epigenéticos inducidos en estas etapas tempranas de la vida podrían permanecer y alterar el fenotipo del individuo adulto (17).

Cabe destacar que la metilación-desmetilación del ADN es indispensable para el correcto desarrollo embrionario. La misma está involucrada en el desarrollo normal y en el mantenimiento de la homeostasis celular, así como de las funciones en el individuo adulto, como por ejemplo, silenciar elementos repetitivos del ADN y controlar la expresión de genes (17). La metilación del ADN es la

adición de un grupo metilo del donante de metilo universal (S-adenosil-L-metionina - AdoMet) al carbono cinco en el anillo de piridina de citosina, lo que resulta en la formación de 5-metilcitosina (5metC) en el ADN. Como consecuencia, la metilación del ADN depende de la disponibilidad de grupos metilo de AdoMet (17).

A modo de ejemplo, se ha observado en experimentos en ovinos que la restricción dietética en alimentos ricos en folato, donadores de grupos metilo (Ácido tetrahidrofólico) durante el período periconcepcional, resulta en fenotipos adversos en la progenie, lo cual se ha visto asociado con cambios en el estatus de metilación del ADN (17).

Las modificaciones epigenéticas no solo se producen a nivel fetal, también tienen lugar en la placenta, la cual a diferencia del resto de los tejidos somáticos posee un patrón de metilación particular. Se caracteriza por una hipometilación del ADN ubicada en secuencias repetidas del mismo. Distamos de conocer con exactitud el rol que cumple dicho fenómeno, pero hasta el momento se le ha vinculado con la “plasticidad” y regulación genómica (20). Cuando los patrones de metilación del ADN son alterados se puede llevar a cabo una expresión génica aberrante y la consecuente disfunción placentaria. Ésta última conducirá a afecciones como BPN y mala adaptación fetal (20). Se ha visto que el consumo incrementado de colina en la dieta materna aumenta los niveles de metionina y S-adenosilometionina en la placenta produciendo el alza de la metilación de varios genes. En contraposición a lo mencionado, la exposición al alcohol prenatal determina una hipometilación del ADN. El efecto del alcohol sobre los niveles de metilación depende de la región genómica, el tiempo y la dosis de ingesta. Por otra parte, fumar durante el embarazo se ha asociado con alteraciones menores en la metilación del ADN en la placenta, a nivel de promotores, específicamente en sitios CpG (Secuencias de ADN donde un nucleótido de citosina es seguido de un nucleótido de guanina en la secuencia de bases con dirección 5'-3')(20). Es clave destacar que la metilación del ADN repercute de manera diversa según el sitio modificado. Es posible silenciar genes mediante la metilación de las regiones promotoras/potenciadoras mientras que la metilación en regiones codificantes incentiva su expresión (21).

A lo largo de los años se ha aceptado como supuesto que los perfiles de metilación del ADN se mantienen constantes durante toda la vida (21).

Actualmente, no solo se demostró su gran plasticidad frente a estímulos intra uterinos durante el desarrollo, sino que más aún se ha descubierto que se modifican durante la vida adulta en respuesta a múltiples factores estresantes, como por ejemplo, oscilaciones en el peso del individuo, así como frente al ejercicio físico y reducciones de la masa grasa corporal (22, 23).

Hipertensión arterial

Es una enfermedad de etiología multifactorial y con gran morbimortalidad (24). La importancia de esta enfermedad radica, en parte, en su alta prevalencia a nivel mundial, estimada en más de 1 billón de personas, distribuyéndose tanto en países de bajos, medios o altos ingresos. Lejos de reducir su prevalencia, la HTA es una patología que se estima en aumento como consecuencia de poblaciones envejecidas, y prácticas sedentarias que determinan un alto porcentaje de obesidad. A la elevación sostenida de la presión arterial (PA) se le atribuye altas tasas de mortalidad estimadas en 10 millones de muertes por año (2015) generando un gran impacto económico para los sistemas de salud, por tratarse de una enfermedad crónica con numerosas repercusiones en poblaciones con alta expectativa de vida (25).

La HTA repercute en distintos órganos generando daño tanto funcional como estructural, principalmente en el cerebro, retina, corazón, vasos sanguíneos y riñones. El mecanismo lesional no se conoce completamente, si bien se plantean diferentes hipótesis que incluyen la disfunción o desequilibrio en los componentes que normalmente mantienen niveles de presión arterial saludables (26).

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) constituye un sistema complejo compuesto por proteínas y hormonas peptídicas (como angiotensina) que tienen la capacidad de producir cambios tisulares. Es sabido su rol fundamental en la etiopatogenia de la disfunción endotelial mediante la inducción de estrés oxidativo generado por un desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras (Endotelina y Especies Reactivas del Oxígeno: EROs) y vasodilatadoras como el Óxido Nítrico (ON) (27). La disfunción endotelial está implicada no solo como causa sino también como consecuencia de la HTA estableciendo así un círculo de retroalimentación positiva. Esto contribuye al desarrollo de repercusiones tales como insuficiencia cardíaca, ictus, cardiopatía isquémica, retinopatía y enfermedad renal crónica (27).

Por otra parte, diversos estudios experimentales han demostrado que el sistema nervioso simpático (SNS), el SRAA, la producción de estrés oxidativo y niveles aumentados de endotelina tienen una gran influencia en la alteración de la PA en la vida extrauterina (27).

Como se mencionó anteriormente en esta revisión, se han propuesto numerosas hipótesis respecto al rol central de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo de múltiples enfermedades, siendo una de ellas la hipertensión. En la génesis de la HTA se ven involucradas diferentes variantes como mecanismos genéticos, estilo de vida y factores ambientales tales como una dieta con alto contenido de sodio, alcohol, tabaco y sedentarismo (28). El estilo de vida y los factores ambientales podrían contribuir al desarrollo de HTA a partir de la inducción de cambios en la expresión génica, algunos de los cuales podrían estar mediados por mecanismos epigenéticos (28).

La mayoría de las variantes genéticas que han sido asociadas con la presión sanguínea están localizadas en regiones no codificantes del ADN. Muchas de estas variantes están situadas lejos de

cualquier gen codificante de proteínas, lo que incrementa la posibilidad de que las mismas contribuyan a la regulación de la presión arterial a partir de cambios en la expresión génica por mecanismos epigenéticos. Diversos estudios han demostrado asociación entre los cambios en mediadores epigenéticos (tales como la metilación del ADN) con variaciones de la presión arterial y el desarrollo de hipertensión. Sin embargo, el modo en que la metilación del ADN contribuye al desarrollo de hipertensión sigue siendo una cuestión aún no del todo resuelta (28).

En un estudio reciente realizado por Kawakami-Mori y colaboradores, se muestra que los cambios prenatales en la metilación del ADN en el gen *Agtr1a* (el cual codifica el receptor de Angiotensina II tipo 1a), provoca en las ratas hipertensión post natal inducida por sal (29).

Otros estudios muestran la regulación del mismo gen por la enzima DNMT3a (ADN metiltransferasa 3a) y que su efecto se da a nivel hipotalámico, lo cual constituye una influencia para la metilación y expresión de diversos genes (28). Pese a esto, se cree que hay más genes involucrados en el desarrollo de la HTA por mecanismos epigenéticos, ya que es poco probable que *Agtr1a* sea el único gen para el cual los cambios de metilación contribuyen al fenotipo de HTA en sus modelos (28). Fetos de ratas alimentadas con una dieta pobre en proteínas desarrollaron hipertensión con una disminución de la metilación del ADN y como consecuencia un aumento en la expresión del gen del receptor de tipo 1b de la Angiotensina 2 (*Agtr1b*) en las glándulas suprarrenales (30). De igual forma se ha reportado niveles elevados de *Agtr1* en la descendencia de ovejas sometidas a carencias nutricionales (30).

Curiosamente se ha demostrado que cuando la síntesis materna de glucocorticoides está bloqueada farmacológicamente durante las primeras 2 semanas de embarazo, la asociación de una dieta pobre en proteínas y la HTA fetal es más débil (30). Esto se asocia con una normalización de la expresión del gen y metilación del ADN de *Agtr1b* en las glándulas suprarrenales de ratas, sugiriendo que el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal materno juega un rol central en el desarrollo de HTA cuando hay exposiciones prenatales a dietas pobres en proteínas (30).

Profundizando en los mecanismos epigenéticos responsables del desarrollo de la HTA, una dieta materna baja en proteínas incrementa la susceptibilidad en la descendencia de desarrollar hipertensión (30). Estudios en un grupo de personas holandesas, demostró que los niños de madres con dietas bajas en proteínas respecto a niños de madres con dietas bajas en carbohidratos durante el tercer trimestre del embarazo, presentan valores de PA más elevados en la vida adulta (30). Más aún, la hambruna está asociada con intolerancia a la glucosa, obesidad y elevados niveles de colesterol en la vida post-natal (30).

Mediante RRBS (Reduced representation bisulfite sequencing), una técnica eficiente para analizar perfiles de metilación del ADN, se identificaron en este mismo grupo de personas, cambios en la

metilación los cuales podrían ser responsables de las variaciones en los distintos perfiles metabólicos (30, 31).

Otro ejemplo de alteración epigenética que incide en la presencia de HTA en la vida adulta es la terapia de reproducción asistida, un tema que se encuentra en auge. Se ha visto una asociación entre un incremento de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en niños nacidos a través de este método con respecto a niños control. En estos casos, se comprobaron niveles elevados de metilación en el sitio promotor del gen de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial a nivel de la aorta. En consecuencia, se observa una disminución en la expresión del ARN mensajero y por ende en los niveles plasmáticos del ON (32). A su vez, en hijos de madres con preeclampsia se han detallado niveles alterados en la metilación del ADN en el tejido pulmonar, lo cual se asocia a disfunción de la vasculatura pulmonar y en consecuencia a hipertensión pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho (32).

Numerosos estudios han demostrado que el peso al nacer está inversamente relacionado con la PA y la enfermedad coronaria. El bajo peso al nacer (BPN) puede deberse a: complicaciones durante el embarazo, escaso cuidado prenatal, tabaquismo, consumo de alcohol materno, estrés, etc. Su prevalencia ha ido aumentando considerablemente llegando a tasas de 20/100 nacidos vivos en zonas como India subcontinental (33). Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado la relación entre BPN y el desarrollo de HTA en distintas etapas vitales, siendo mayor en la adultez. De esta manera, se han propuesto diversos factores que estarían implicados en la etiopatogenia de esta relación. Una de las causas más ampliamente aceptadas, es la presencia de un menor número de glomérulos que tienen los infantes con BPN (34). Un crecimiento fetal reducido, conlleva a una reducción permanente en la población celular del riñón, determinando una disminución de hasta el 50% del capital glomerular (33).

En estudios realizados en roedores se ha observado un menor número de nefronas, en aquellos cuyas madres tuvieron una dieta baja en proteínas. Esta disminución genera un aumento en la retención de sodio e hiperfiltración de las nefronas remanentes. (Figura 1) A largo plazo esto determina una esclerosis glomerular con alteración en la unión podocitaria perpetuando el daño renal (33). Durante el desarrollo fetal, la dieta hipoproteica conlleva a un aumento en los niveles de glucocorticoides maternos y de receptores de Angiotensina tipo 1 en el riñón fetal promoviendo así una vasoconstricción que contribuye al aumento en la PA (33).

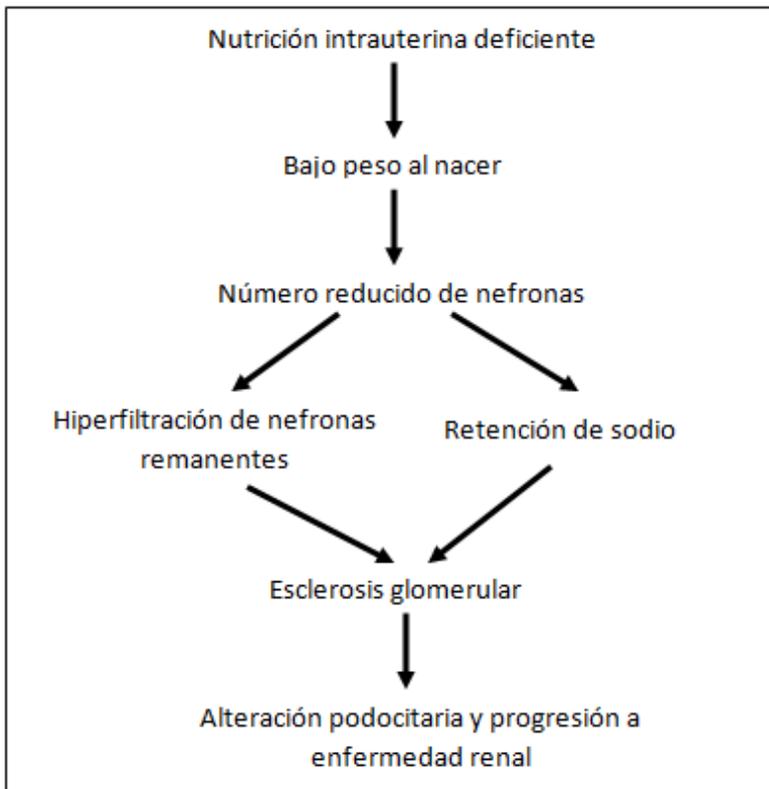


Figura 1. Relación entre la nutrición materna y el desarrollo renal fetal. Adaptado de (33).

La desregulación del SRAA contribuye entre otras cosas al desarrollo de estados alterados como es el estrés oxidativo, que se ha visto implicado en la etiología de múltiples patologías crónicas y daño a nivel orgánico, pese a que el mecanismo exacto de generación de EROs se desconoce en la actualidad. Múltiples estudios experimentales demostraron que el estrés oxidativo está implicado en diversos cambios fisiopatológicos de la vasculatura tanto renal como cardíaca. Por consiguiente, analizando diversos marcadores involucrados en este proceso (como lo son las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico), se demostró su elevación en individuos con BPN. Los niveles de estas sustancias se encuentran positivamente asociadas con la PAS, por lo cual incrementos de las mismas, determinarían un aumento de los niveles de presión contribuyendo al desarrollo de HTA en estos pacientes (27).

Asimismo, se ha evidenciado que existe un desequilibrio en las vías del ON en aquellas ratas con hipertensión programada de manera prenatal. Este metabolito cumple importantes funciones en lo que respecta a la diuresis y natriuresis. Ciertos modelos experimentales exponen que existe una relación entre la Angiotensina 1-7 (inhibidora de la Angiotensina II) y la producción de ON, puesto que al introducir un inhibidor de la sintasa de ON en modelos de ratón, disminuyen los niveles de ambos, determinando un aumento de la vasoconstricción (27). Otra de las posibles explicaciones es la alteración en la estructura de los vasos sanguíneos, dependientes del proceso angiogénico. En un trabajo realizado por (34), se expuso el vínculo entre las anomalías de las células formadoras de

colonias y el BPN. Estas células que juegan un papel importante en la angiogénesis, han visto reducida su función en estos casos, llevando a una menor posibilidad de proliferación celular y formación de estructuras capilares, lo que acarrea un aumento en las resistencias vasculares periféricas. En este contexto también se observó una alteración en la elastogénesis vascular lo que propicia una reducción en la compliance vascular aumentando la velocidad de la onda de pulso (34).

El sexo del feto también influye en el desarrollo de HTA. Niños de sexo masculino de bajo peso para la edad gestacional, presentan un incremento en la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y en consecuencia de angiotensina II circulante, lo que se relaciona con el aumento de la PAS (27). Por otra parte, se ha observado que la dieta materna rica en grasa de cerdo está vinculada a la programación fetal de la hipertensión en individuos de sexo femenino (27). Otros estudios en animales reflejan que los especímenes machos muestran mayor susceptibilidad al desarrollo de hipertensión ante la desnutrición materna (27).

La separación del binomio madre-hijo durante la lactancia, genera en la cría cuando adulta una respuesta exagerada ante el estrés, efecto que es abolido al bloquear los receptores de endotelina tipo A y tipo B, una molécula que actúa como importante vasoconstrictor. A su vez, se ha visto una mayor sensibilidad a la endotelina en especímenes macho expuestos a desnutrición materna o hipoxia fetal durante su desarrollo (27).

Diabetes Mellitus

La DM ocupa un lugar significativo dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles debido a su alta frecuencia y severidad de las complicaciones, determinando un gran impacto socioeconómico a nivel mundial. Tal como mencionamos anteriormente, este aumento en la prevalencia de las ECNT se ve relacionado a cambios en los hábitos de alimentación, disminución de actividad física y recreativa, lo cual en muchas ocasiones acarrea el desarrollo y asociación de varias de estas patologías en un mismo paciente (35).

De acuerdo a datos extraídos de la guía de DM del MSP correspondientes al año 2015, la prevalencia de DM a nivel mundial rondaba los 425 millones de personas, dado el aumento exponencial de la misma, se considera que aproximadamente 642 millones de personas tendrán DM para el año 2040 (35).

Existen diversos factores congénitos y adquiridos relacionados al desarrollo de DM tales como la edad (a mayor edad, mayor prevalencia), antecedentes familiares de DM, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, y diversos fármacos (por ejemplo, corticoides, anticonceptivos orales, entre otros) (13). A estos factores extensamente reconocidos, debemos asociar el impacto de la vida intrauterina y el

ambiente al cual se ve expuesto el feto durante la gestación, el cual tiene un rol trascendental en la predisposición a la DM en la vida adulta.

Como hemos expuesto previamente, la desnutrición materna interfiere con el correcto desarrollo epigenético durante la vida intrauterina y el periodo posnatal, induciendo una respuesta que se manifestará en el individuo adulto. Tal es el caso, que se produce un estado conocido como fenotipo metabólico “ahorrativo”, que determina entre otros aspectos la resistencia a la insulina en los casos en que la desnutrición materna es seguida por el exceso nutricional post-natal. Lo que ocurre es que los fetos expuestos a una alimentación reducida o inadecuada desarrollan un mecanismo de defensa que les permite sobrevivir a esa adversidad intra-útero. Luego del nacimiento, ese mecanismo prevalece, incluso cuando las restricciones alimenticias han cesado; consecuentemente a esto los neonatos tienen una inadecuada adaptación frente a cómo asimilan los alimentos (36).

Algunas de las modificaciones que se producen en la organogénesis de este fenotipo, incluyen la disminución en el número de células pancreáticas y por ende una reducción en la capacidad de producir insulina, conllevando a un estado de resistencia a la misma en la edad adulta (27). En adición, se ha observado en individuos con BPN que con el fin de preservar glucosa para el metabolismo y crecimiento cerebral, se produce un incremento del estrés oxidativo lo cual determina que la oferta energética hacia otros órganos se encuentre disminuida (el desarrollo de estos mecanismos tiene como objetivo la sobrevivencia posnatal en condiciones hostiles). Es por ello que, contrario a lo que se podría pensar, el exceso de alimentación en estos niños no tiene efectos positivos, sino que favorece el desarrollo del SM (37).

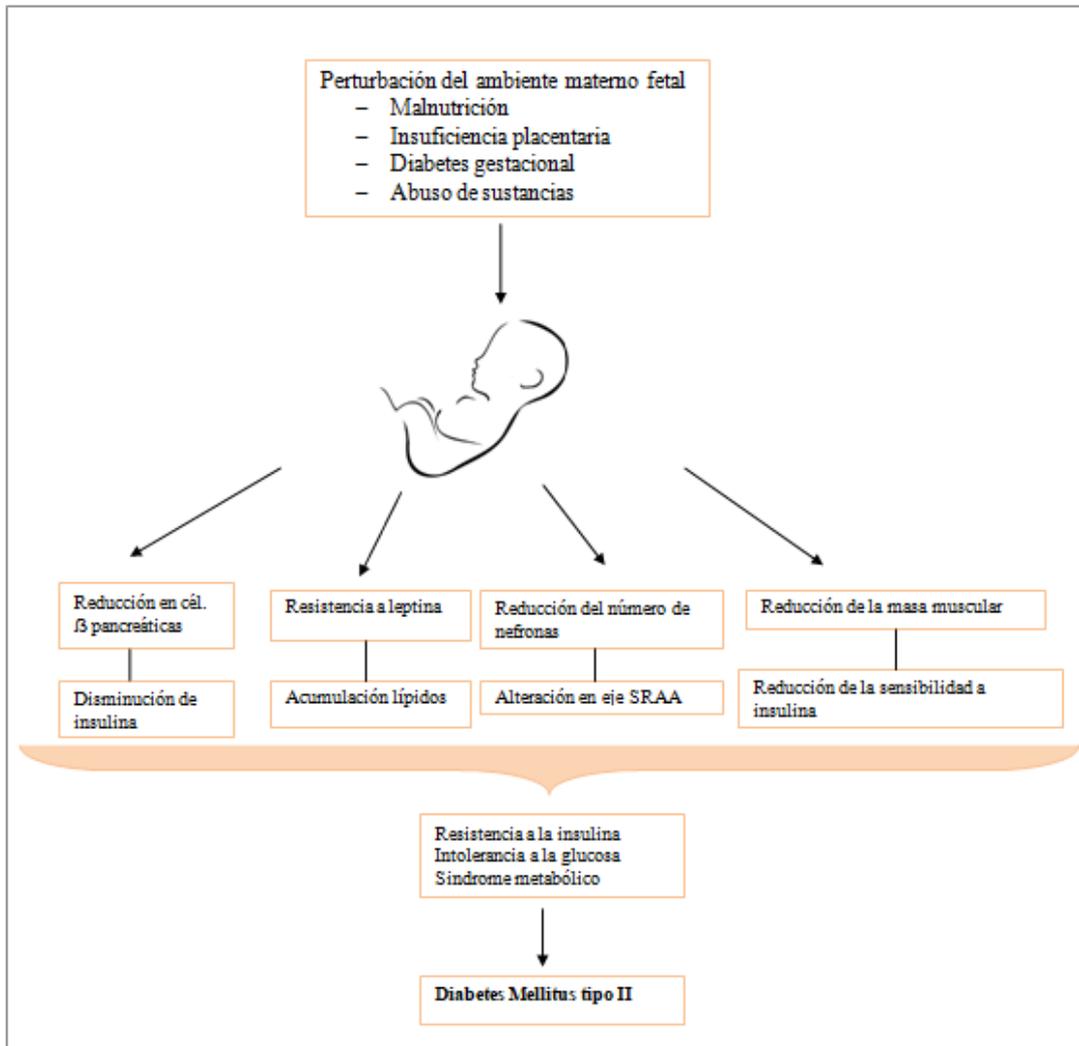


Figura 2. Factores modificantes del ambiente fetal involucrados en el desarrollo de DM tipo 2. Adaptado de (38).

La disminución de los niveles de vitamina B12 y de Zinc en la sangre materna también inducen una resistencia a la insulina. Una dieta reducida en proteínas genera un menor pool de aminoácidos, siendo inadecuados para la proliferación y vascularización de células beta pancreáticas y a su vez presentan una reducción en su tamaño celular y una menor actividad enzimática (39). Por otra parte, se cree que la resistencia a la insulina en niños con BPN es el evento principal que antecede al desarrollo del SM como tal. Los niños con BPN presentan in útero un déficit de crecimiento muscular (40).

Es pertinente establecer la función crucial que cumple el músculo esquelético en esta condición. Este determina el 90% de la absorción de glucosa estimulado por la acción de la insulina. Por lo tanto, es el músculo esquelético el actor primario en la sensibilidad a la insulina (40).

Este tejido está compuesto por fibras musculares tipo I, IIa, IIb y IIx, clasificándose en lentas (fibras tipo I) y rápidas (fibras tipo IIa, IIb y IIx), dependiendo de la composición mitocondrial. Las fibras

rápidas IIa y IIx están compuestas por gran cantidad de mitocondrias y en consecuencia poseen un alto nivel de oxidación metabólica. En cambio, las fibras rápidas tipo IIb expresan un fenotipo más bien glucolítico (40).

Pero ¿Qué es lo sustancial de hacer énfasis en la composición muscular esquelética? La importancia radica en que una disminución en el desarrollo de fibras tipo I y IIa determina una reducción de la capacidad oxidativa muscular y por consiguiente una resistencia a la insulina (41). Es por ello que hijos de madres con restricción nutricional durante el embarazo poseen una reducción de miofibras y un consecuente aumento en la composición de miosina IIb con fenotipo glucolítico (40).

Otro aspecto a desarrollar, son los mecanismos moleculares y genéticos involucrados en la patogenia de la DM. En el estudio realizado por (42) se encontró que en la sangre de cordón fetal de hijos de madres con diabetes mellitus gestacional (DMG), existe una hiper e hipometilación en sitios CpG de genes promotores relacionados a “hsa04940: Type I diabetes mellitus” (alteración que se ha visto en la ruta KEGG involucrada en la etiopatogenia de la DM tipo I). Sin embargo, en este estudio, no se pudo comprobar esta relación con la DM tipo II (42).

A su vez, se han encontrado alteraciones en la proteína transportadora de glucosa (GLUT4) ubicada en adipocitos, miocardio y músculo esquelético la cual es codificada por el gen SLC2A4 como se pudo comprobar en (43). En el mismo se demostró el desarrollo de cambios epigenéticos en la mencionada proteína, causados por la metilación del ADN, ante la exposición de dietas hipocalóricas durante el curso del embarazo. Por lo que la nutrición materna relacionada a la restricción del crecimiento fetal afecta la codificación del gen SLC2A4 determinando resistencia a la insulina y DM en la adultez (43). En adición, la restricción de crecimiento intrauterino también produce un aumento en PGC-1 (peroxisome proliferator- activated receptor- γ coactivator-1) o PGC-1 α , que da como resultado una gluconeogénesis aumentada(14).

A nivel de las células beta pancreáticas existen canales de potasio que determinan la liberación de insulina y están constituidos por el receptor de sulfonilureas (SUR1) codificado por el gen ABCC8. Se ha comprobado por diversos estudios en roedores que un aumento en la metilación del promotor de este gen está ligado a una disminución en la producción de la proteína SUR1, determinando alteraciones graves en las células beta pancreáticas y por lo tanto en la secreción de insulina (43). En modelos de roedores expuestos a una restricción dietética materna de un 50% de lo normal, se correlacionó con una reducción a nivel de la densidad de células beta pancreáticas fetales inclusive en los primeros años post-natales. Frente a un aumento en las demandas adaptativas se evidenció una incapacidad en la respuesta de las células beta pancreáticas remanentes, determinando en las crías un fenotipo de DM tipo 2 (38). Las mencionadas modificaciones son acompañadas por alteraciones epigenéticas, como se comprueba en un estudio realizado por (44) en donde se demostró que la reducción en los niveles de expresión del gen DX1 está relacionado con una alteración en el desarrollo

del páncreas embrionario. A su vez la reducción en los niveles del factor de transcripción FOXO1, está involucrada en la regulación de la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Estas modificaciones no solo involucran metilaciones a nivel de la ADN, sino que también en microARN (44).

Otro punto a destacar es la dieta baja en proteínas, como se comprobó a través del estudio de (45) donde se evidenció una disminución en la actividad del factor de transcripción Hnf4 beta involucrado en la diferenciación de células beta pancreáticas y de la homeostasis de la glucosa, lo que determina intolerancia a la misma durante la vida adulta (45).

Obesidad

La OMS define a la obesidad como la acumulación excesiva de grasa la cual puede tener implicancias negativas para la salud. En líneas generales, se considera que una persona es obesa cuando su índice de masa corporal (IMC) alcanza y/o supera el valor 30.

El riesgo cardiovascular que acarrea la obesidad no solo está dado por un aumento en los valores del IMC, sino que aún más por su distribución, teniendo mayores implicancias la obesidad centrípeta. Se puede lograr una medida aproximada de la misma a partir de la circunferencia abdominal. (Tabla 1) (46).

Circunferencia abdominal y riesgo cardiovascular aumentado	
VARONES	MUJERES
≥ 102 cm	≥ 88 cm

Tabla 1.

Su importancia no solo radica en la alta prevalencia que tiene a nivel mundial, sino que fundamentalmente porque constituye un factor de riesgo para el desarrollo de las ECNT ya mencionadas.

Se han desarrollado a lo largo de los años numerosas recomendaciones con el objetivo de mermar la prevalencia de la obesidad y así disminuir sus consecuencias, mediante pautas que estimulan hábitos saludables de alimentación y ejercicio físico. Sin embargo, se ha demostrado que un objetivo en esta lucha es la prevención primaria de la obesidad durante el periodo perinatal, modulando los distintos factores que pueden facilitar su aparición incluso previo al nacimiento del individuo.

La etiología de la obesidad es multifactorial (47). El gran crecimiento en su incidencia es consecuencia principalmente de los factores ambientales ya mencionados anteriormente: malos

hábitos alimenticios, estilos de vida sedentarios, estrés, entre otros; a los que se expone el individuo a la largo de su vida. Como intentamos demostrar en esta revisión, no es menor el efecto que tienen los factores genéticos y epigenéticos. Un ejemplo es el desarrollo in útero de un microbiota empobrecida (36). Varios estudios han demostrado la implicancia del microbiota intestinal en el desarrollo de obesidad, mediante la regulación de funciones inmunológicas y metabólicas del organismo. El origen de la microbiota fetal, inicia durante el periodo intrauterino a partir del contacto con la microbiota materna. El nacimiento, principalmente por parto vaginal, contribuye de forma significativa a la colonización intestinal mediante el contacto del neonato con bacterias maternas propias de la región perianal (48). Con respecto a lo dicho anteriormente, alteraciones en la composición de la misma, asocian mayor incidencia de infecciones y trastornos de la esfera inmunológica, como también aumento de peso corporal y resistencia a la insulina (49). Por ejemplo, en madres con DMG, se ha visto una asociación con un aumento en *Collinsella* y disminución en *Blautia*, que se asocian a mayores niveles de insulina en el feto, y de resistencia a la misma (50).

Anteriormente en esta revisión hemos expuesto cómo a partir de una nutrición deficiente en las gestantes puede generarse un mecanismo de defensa, fenotipo ahorrador, lo que predispone al desarrollo del SM. De la misma forma, este fenotipo expresado en el neonato favorece el desarrollo de obesidad desde edades tempranas, incluso en individuos que presentan una alimentación equilibrada luego del nacimiento. Si a esta situación se le suma la exposición del neonato un ambiente obesogénico el incremento de la obesidad es imponente (36).

Leptina

Dentro de la etiopatogenia de la obesidad, se encontró asociación entre desnutrición materna y obesidad infantil con niveles disminuidos de leptina (51). La leptina es producida, principalmente por el tejido adiposo, por lo que sus valores plasmáticos reflejan de alguna forma la reserva del mismo. Esta hormona no es producción exclusiva de este tejido, sino que también, durante la vida intrauterina la placenta humana constituye una fuente fundamental (51). La leptina está involucrada en numerosas funciones biológicas. En etapas tempranas del desarrollo del feto, la leptina desempeña funciones implicadas en la proliferación y diferenciación celular de distintos órganos como riñón, hígado, páncreas, arterias, entre otros (51). Sin embargo, en individuos adultos su rol principal y más conocido es aquel que ejerce a nivel del hipotálamo, en donde existe una fuerte expresión de su receptor. Allí la leptina regula las ingestas mediante diversas interacciones que estimulan al alza sustancias anorexígenos (pro-opiomelanocortina) y a la baja sustancias orexígenas (neuropéptido Y, proteína r-agouti) (51).

En modelos animales se demostró que la desnutrición materna severa y la deficiencia placentaria genera una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), el cual lleva a BPN y a disminución de niveles de leptina (51). Cabe destacar que existe como consecuencia de niveles bajos de leptina,

modificaciones en circuitos neuronales involucrados en la regulación de la ingesta, los que producen una resistencia periférica a la misma. Esta resistencia es clave y constituye el punto de partida de un círculo vicioso en la fisiopatogenia de la obesidad (51). A su vez, está demostrado que existe mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad y sobrepeso cuando se exponen a dietas hipercalóricas con respecto a individuos nacidos con normopeso. Estos hallazgos también han sido cotejados en humanos (51).

En síntesis, una nutrición materna deficiente se manifiesta con restricciones del crecimiento y recién nacidos con bajo peso, generando niveles de leptina disminuidos. Todas estas modificaciones ocasionan cambios epigenéticos y una programación anormal en el desarrollo de los órganos, interfiriendo en su capacidad de adaptación frente a situaciones de ingestas excesivas en la vida post natal.

Se ha comprobado que niños pequeños para la edad gestacional tienen mayores niveles de metilación del ADN a nivel del promotor del gen LEP (con menor concentración de LEP según un metanálisis). En niños de sexo masculino se observó el mismo patrón con respecto a la leptina proveniente de la placenta sin importar la edad gestacional. Este proceso de metilación del ADN a nivel de la programación fetal se ha visto fundamentalmente en las células progenitoras (51).

Por otra parte, en un reporte de casos y controles realizado (52) en niños con macrosomía no relacionada a la diabetes, se encontró que tanto bajos niveles de metilación del gen LEP en el cordón umbilical (en 11 sitios CpG) y placenta como altos niveles de leptina a nivel de la sangre del cordón umbilical, el sexo masculino y el mayor porcentaje de grasa corporal materna preconcepcional, inciden en un aumento en la tasa de niños con esta patología. Por tanto, se podría pensar que a menor metilación del promotor LEP mayor es el peso en los neonatos (52).

A pesar de no contar con el mismo nivel de asociación que el observado en el fenotipo ahorrador, estudios recientes apoyan el vínculo entre madres que presentan obesidad (causada por sobrenutrición o diabetes) y la predisposición a la programación fetal metabólica de su genoma. Fomentando el círculo vicioso, el desarrollo de un feto en una madre obesa o en un medio diabetogénico, aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes y obesidad en su adultez (15).

Cabe destacar que, aunque es un tema en pleno auge en el mundo de la investigación, aún no se ha podido establecer concretamente si la obesidad es causa o consecuencia de metilaciones del ADN específicas debido a que actualmente los estudios disponibles constituyen investigaciones transversales, donde se obtienen datos tanto de la metilación como del fenotipo en un mismo punto temporal (21).

Se han propuesto diversas modificaciones epigenéticas que influyen el IMC (Figura 3) (21).

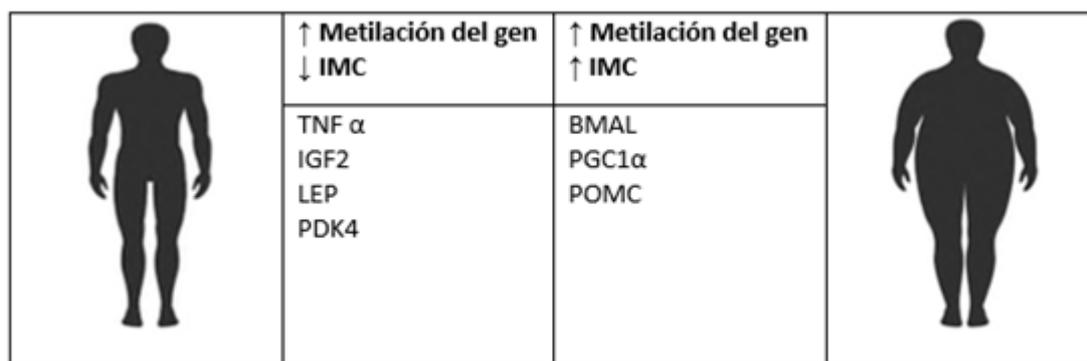


Figura 3. Adaptado de (21)

TNF α : Gen que codifica para factor de necrosis tumoral α ; IGF2: Gen que codifica para factor de crecimiento insulínico 2; LEP: Gen que codifica para leptina; PDK4: Gen que codifica para piruvato deshidrogenasa quinasa 4; BMAL: Gen que codifica receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos; PGC1 α : Gen que codifica para coactivador de PPAR α TIPO 1; POMC: Gen que codifica para hormona proopiomelanocortina.

Adiponectina

En placentas de madres con obesidad se ha comprobado niveles altos de lípidos, estrés oxidativo y un aumento en la población de macrófagos lo que conlleva a un estado inflamatorio y lipotóxico con una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias, nitración de proteínas y aumento de ácidos grasos a nivel de la circulación fetal. También se ha observado en embarazadas con IMC elevado, una disminución en el número y actividad mitocondrial placentaria, malformaciones angiogénicas y cambios en la inmunidad en este órgano. Estas alteraciones a nivel fetoplacentario se consideran factores que pueden alterar el desarrollo y crecimiento fetal (53, 54).

Dentro de la etiopatogenia de la Obesidad tanto la leptina como la adiponectina, hormonas secretadas por el tejido adiposo preferiblemente juegan un rol preponderante habiéndose descubierto en años recientes su impacto a nivel fetoplacentario (54).

La adiponectina cumple un rol fundamental como sensibilizador de insulina, a nivel del hígado aumenta la glucólisis y disminuye la gluconeogénesis habiendo también mayor captación de glucosa a nivel muscular (55, 56).

En la regulación de los lípidos, se correlaciona inversamente con los niveles séricos de triglicéridos, Apoproteínas B y E y positivamente con niveles séricos de colesterol HDL y Apoproteína A1. (57) Además tiene propiedades antiinflamatorias (55).

Más allá de sus funciones a nivel del metabolismo energético, inmunomodulación, angiogénesis, entre otras, durante la etapa de embarazo también se encuentran relacionadas a la implantación embrionaria, cambios fisiológicos maternos, regulación del desarrollo y crecimiento fetal, inmunotolerancia, diferenciación morfológica del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, etc. Estos efectos los realizan a través de receptores periféricos: adiponectina 1 y 2 (ADIPOR1/R2) (54).

A su vez, esta hormona tiene efectos en la absorción de aminoácidos a través de la placenta sugiriendo su función como reguladora del control nutritivo en la interfase feto placentaria (58). Sin ir más lejos la Adiponectina se ha correlacionado con una resistencia a la Insulina a nivel del trofoblasto, en contraste con su efecto sensibilizador en otros tejidos, al incrementar la activación del PPAR alfa, aumentar los niveles de ceramida intracelulares e inhibir la función de la proteína adaptativa sustrato del receptor de insulina (IRS-1) y por consiguiente reducción de la respuesta a la Insulina (59).

En el transcurso de un embarazo, la adiponectina se eleva en la primera mitad del mismo para luego disminuir proporcionalmente con respecto al aumento del peso corporal materno. Sin embargo, durante un embarazo con obesidad, los niveles de adiponectina se mantienen disminuidos desde el comienzo, lo que determina que no haya una limitación al efecto de la Insulina y por lo tanto se genera una mayor presencia de transferencia de nutrientes a nivel placentario y aumento del crecimiento fetal (54) (59).

En un estudio realizado (54) se evidenció que en madres obesas se produjo a nivel de la adiponectina una hipermetilación del promotor del gen de la misma con disminución en los niveles de ADIPOR1 y una elevada metilación del ADN del promotor del gen de ADIPOR2 con respecto a controles (54).

En conclusión, se constató una desregulación en menos con cambios epigenéticos de esta hormona a nivel de las mujeres embarazadas con obesidad no relacionada a DMG por lo que se pierden sus efectos fisiológicos, sugiriendo a su vez que estos cambios epigenéticos se mantienen durante la vida y se vinculan a la presencia de enfermedades metabólicas (54).

Dentro de la etiopatogenia de la obesidad la disminución de la adiponectina se asocia tanto con obesidad central como visceral independiente de la edad, sexo y del IMC (57).

En concordancia con lo antes dicho, la presencia de una disminución en los niveles de adiponectina durante el embarazo se ha asociado a un aumento en el peso al nacer. En un estudio realizado (58), se comprobó que en niños nacidos de madres obesas una concentración baja de adiponectina a nivel placentario y fetal se correlacionan tanto con un aumento en el peso como también con una disminución en la talla (58). Incluso en (60) se postula la medición de las concentraciones séricas de la adiponectina en el primer trimestre como predictor de macrosomía (60).

CONCLUSIÓN

A lo largo de este trabajo se han expuesto datos que indican que determinadas enfermedades se desarrollan a partir de alteraciones de la programación epigenética, por tanto, en vistas a un abordaje preventivo, en la modificación de este proceso surge un gran desafío para la medicina.

Diversos mecanismos han demostrado influir sobre la metilación y desmetilación del ADN fetal, entre ellos, las características de la dieta materna, las cuales aparentan tener un rol preponderante en la programación fetal. Como consecuencia se genera una remodelación sobre el ADN fetal generando diversos fenotipos. Las modificaciones epigenéticas también pueden ocurrir a nivel placentario, aunque aún no hay clara evidencia del rol que cumplen.

Dado lo expuesto anteriormente, se denota que de la inmensa cantidad de estudios en los que se busca evidenciar cambios epigenéticos frente a estímulos, la metilación de ADN ocurre de forma variada, pudiendo silenciar genes como también incentivando su expresión, dependiendo si se metila una región promotora/potenciadora o codificante, respectivamente. Se ha demostrado, que dichas variaciones también ocurren en el transcurso de la vida adulta, como resultado a variaciones en el peso, ejercicio físico y el IMC.

Cabe destacar que dentro de las evidencias sobre el rol de la programación fetal y la epigenética obtenidas en la bibliografía consultada, un gran porcentaje de las investigaciones se realizan en animales de experimentación, siendo difícil extrapolar esta información ya que, existen grandes diferencias entre humanos y animales, tanto en las etapas tempranas del desarrollo como en los perfiles epigenéticos. No obstante, se continúan utilizando modelos animales debido a los problemas metodológicos que existen en los análisis en humanos como son: dificultades en la obtención de las muestras de tejido y el hecho de que los hallazgos obtenidos no se pueden atribuir únicamente a las alteraciones en la vida intrauterina, dado que podrían estar involucrados eventos posteriores en el desarrollo.

Concluimos que existe clara evidencia que permite afirmar que los cambios epigenéticos están involucrados en el origen y desarrollo de las ECNT en la vida adulta.

Con respecto a la HTA, se identifican múltiples causas en su etiopatogenia, dentro de las cuales la programación fetal constituye un pilar muy importante. Tanto el SRAA como el SNS contribuyen al desarrollo de hipertensión a partir de la inducción de cambios en la expresión génica, algunos de los cuales podrían estar mediados por mecanismos epigenéticos que conllevan a un aumento en la lesión endotelial.

La malnutrición materna y el BPN inducen cambios estructurales en el riñón determinando una reducción en el número de nefronas, alteraciones celulares y de receptores de Angiotensina 1, vinculados directamente al origen de HTA. Más aún el BPN se asocia con niveles elevados de estrés oxidativo y EROs los cuales se correlacionan positivamente con la PAS.

Las modificaciones en los genes que producen un aumento en la predisposición al desarrollo de HTA se localizan mayormente en regiones no codificantes del ADN, lejos de genes codificantes de proteínas, lo que apoya la idea de que los fenómenos epigenéticos son la base de estas variaciones.

En cuanto a la DM se ha observado que el fenotipo “ahorrativo” fetal, el cual determina resistencia a la insulina, es un ejemplo de respuesta adaptativa, desencadenándose posteriormente a la desnutrición materna durante la gestación. Otros factores como los niveles de vitaminas en sangre materna y una dieta reducida en contenido proteico se vinculan a un desarrollo insuficiente y un mal funcionamiento de las células b-pancreáticas. A su vez, el déficit de crecimiento muscular in útero observado en niños con BPN determina una reducción en la capacidad oxidativa muscular y en consecuencia un aumento en la resistencia a la insulina. Modificaciones epigenéticas a nivel de microARN y metilaciones a nivel de ADN que determinan variantes en los niveles de algunos factores de transcripción, se han visto involucradas en la regulación de la homeostasis de la glucosa, la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

El concepto de fenotipo ahorrador en el neonato mencionado previamente, el cual es inducido por una nutrición materna deficitaria, también se vincula al desarrollo de obesidad en el adulto. Esta limitación en la dieta, a su vez determina restricciones del crecimiento y recién nacidos con bajo peso, generando hipermetilación y así niveles de leptina disminuidos con el consecuente desarrollo de esta enfermedad. Complementario a este concepto, a menor metilación del promotor del gen LEP, mayores concentraciones de leptina y por ende mayor peso al nacer vinculando a un riesgo aumentado de macrosomía. Otra hormona identificada en la etiopatogenia de la obesidad, relacionado a la programación fetal, es la adiponectina, encontrándose disminuida durante todo el embarazo en madres obesas.

Actualmente la utilización de tejido de neonato, incluyendo la placenta y sangre del cordón umbilical, suponen avances prometedores en la búsqueda de la asociación entre cambios epigenéticos y el desarrollo de ECNT del adulto. El campo de la epigenética en humanos continua en pañales, y a pesar de que se obtienen cada vez más avances esperanzadores, se requieren aun probablemente muchas décadas para dismantelar las conexiones entre los cambios epigenéticos y las enfermedades en la adultez.

La epigenética representa el futuro de la prevención y tratamiento de muchas enfermedades y a medida que se conozcan los cambios específicos que caracterizan a cada condición patológica

podremos entender mejor los mecanismos y determinar conductas más eficaces para asegurar la salud del humano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barker DJ. Maternal and fetal origins of coronary heart disease. *J R Coll Physicians Lond.* [Internet] 1994;28(6):544–551. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884713>
2. Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Br Med J.* [Internet] 1989;298(6673):564–567. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2495113>
3. Segars JH. Assisted Reproductive Technologies and the Developmental Origins of Health and Disease. *Semin Reprod Med.* [Internet] 2018;36(3–4):173. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30866002>
4. Vargas NR, Pérez TPM, García RM, Reyes MG, Fernández-Britto JE, Fure GM. Programación in utero: Un desafío. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas.* [Internet] 2014;33(1):94-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000100010
5. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. *Rev Chil Pediatría.* [Internet] 2015;86(3):135-137. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062015000300001
6. Kubota T. Preemptive epigenetic medicine based on fetal programming. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* [Internet] 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29956197>
7. Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Casanello P. Conceptos generales de epigenética: Proyecciones en pediatría. *Rev Chil Pediatr.* [Internet] 2016;87(1):4-10
8. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Frontiers in Neuroendocrinology.* [Internet] 2015;39:28-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26368654>
9. Moreno Villares JM. Los mil primeros días de vida y la prevención de la enfermedad en el adulto. *Nutr Hosp.* [Internet] 2016;33(Supl.4):8-11. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016001000003
10. Boersma GJ, Bale TL, Casanello P, Lara HE, Lucion AB, Suchecki D, et al. Long-term impact of early life events on physiology and behaviour. *Journal of Neuroendocrinology.* [Internet] 2014;26(9):587-602. Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/long-term-impact-of-early-life-events-on-physiology-and-behaviour-5>
11. OMS: Organización mundial de la salud. [Internet] .2018. Enfermedades No Transmisibles. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/noncommunicable-diseases>

12. Eriksson JG. Developmental Origins of Health and Disease – from a small body size at birth to epigenetics. *Ann Med.* [Internet] 2016;48(6):456–467. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27268105>
13. ALAD. Guías ALAD sobre diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Rev la Asoc. Latinoam. Diabetes.* [Internet] 2013 (Cap.1):17-23. Disponible en: <http://www.revistaalad.com/>
14. Rinaudo P, Wang E. Fetal Programming and Metabolic Syndrome. *Annu Rev Physiol.* [Internet] 2012;74:107-130 Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21910625>
15. Attig L, Gabory A, Junien C. Nutritional developmental epigenomics: immediate and long-lasting effects. *Proc Nutr Soc.* [Internet] 2010;69(2):221-231 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20202279>
16. Real Academia Española. Diccionario de la Real Academia Española. El Diccionario de la lengua española. 2014. Disponible en: <https://www.rae.es/>
17. Chango A, Pogribny IP. Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients.* [Internet] 2015;7(4):2748-2770. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875118>
18. Wróblewski A, Strycharz J, Świdarska E, Drewniak K, Drzewoski J, Szemraj J, et al. Molecular Insight into the Interaction between Epigenetics and Leptin in Metabolic Disorders. *Nutrients.* [Internet] 2019;11(8):1872. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31408957>
19. Lopomo A, Burgio E, Migliore L. Epigenetics of obesity. *Genetics of Monogenic and Syndromic Obesity.* [Internet] 2016; 140: 151-184. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27288829>
20. Novakovic B, Saffery R. The ever growing complexity of placental epigenetics - Role in adverse pregnancy outcomes and fetal programming. *Placenta.* [Internet] 2012;33(12):959-970. Disponibles en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23102655>
21. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Rev Chil Pediatr.*[Internet] 2016;87(5):335-342. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037041061630122X>
22. Rönn T, Volkov P, Davegårdh C, Dayeh T, Hall E, Olsson AH, et al. A Six Months Exercise Intervention Influences the Genome-wide DNA Methylation Pattern in Human Adipose Tissue. *PLoS Genet.*[Internet] 2013;9(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694844/>
23. Milagro FI, Campión J, Cordero P, Goyenechea E, Gómez-Uriz AM, Abete I, et al. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J.*[Internet] 2011;25(4):1378-1389. Disponible en: <https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.10-170365>

24. Weschenfelder Magrini D, Gue Martini J. Hipertensión arterial: Principales factores de riesgo modificables en la estrategia salud de la familia. *Enferm Glob.* [Internet] 2012;11(26):344-353. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412012000200022
25. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST: Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes . *Rev Esp Cardiol.* [Internet] 2015;68(12):1125.e1-1125.e64. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2015-sobre-el-articulo-S0300893215005928>
26. Castells Garangou A. *Farreras/Rozman medicina interna XVII ed.* Farreras-Rozman: Medicina Interna. 2016.
27. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol.*[Internet] 2015;5(2):997-1025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772789/>
28. Liu Y, Liang M. Functional role of epigenetic regulation in the development of prenatal programmed hypertension. *Kidney Int* [Internet]. 2019;96(1):10–2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.03.003>
29. Kawakami-Mori F, Nishimoto M, Reheman L, Kawarazaki W, Ayuzawa N, Ueda K, et al. Aberrant DNA methylation of hypothalamic angiotensin receptor in prenatal programmed hypertension. *JCI insight.*[Internet] 2018;3(21):1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238751/>
30. Majewska-Pulsakowska M, Wytrychowski K, Rozek-Piechura K. The role of inspiratory muscle training in the process of rehabilitation of patients with COPD. *Advx Exp Med Biol Respir.* [Internet] 2016;(885):47–51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26801148>
31. Zhang X, Zhang S, Ma L, Jiang E, Xu H, Chen R, et al. Reduced representation bisulfite sequencing (RRBS) of dairy goat mammary glands reveals DNA methylation profiles of integrated genome-wide and critical milk-related genes. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(70):115326–44. Disponible en: [http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=23260&path\[\]=73323](http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=23260&path[]=73323)
32. Scherrer U, Rimoldi SF, Sartori C, Messerli FH, Rexhaj E. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Current Opinion in Cardiology* [Internet]. 2015;30(4):393-397. Disponible en: <https://insights.ovid.com/article/00001573-201507000-00015>

33. Al Salmi I, M Shaheen FA, Hannawi S. Birth weight, gestational age, and blood pressure: Early life management strategy and population health perspective. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2019;30(2):299–308. Disponible en: <http://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2019;volume=30;issue=2;spage=299;epage=308;aulast=A1>
34. Ramírez R. Programación fetal de la hipertensión arterial del adulto: Mecanismos celulares y moleculares. *Revista Colombiana de Cardiología* [Internet]. 2013;20(1):23-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563313700214>
35. Arbeloo A, Gambogi R, Pereyra E, Sola L, Skapino E, Texeira, S, Vignoli A, Vodanovich V. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 para la atención en el ámbito ambulatorio [Internet]. 2017;106. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/guia_diabetes_msp_fnr.pdf
36. Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, González Torres H, Ortega RM. Prevention of obesity from perinatal stage. *Nutr Hosp* [Internet]. 2017;34(Suppl4): 53-57. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1572/693>
37. Ramírez-Vélez R. Programación Fetal in útero y su impacto en la salud del adulto. *Endocrinología y Nutricion* [Internet]. 2012;59(6): 383-393. Disponible en: <http://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/1572/693>
38. Vaiserman A, Lushchak O. Developmental origins of type 2 diabetes: Focus on epigenetics. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019;55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163719300728>
39. Marciniak A, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2017;56(2): 133-138. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455917300025>
40. Thompson JA, Regnault TRH. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2011;29(3):211-224. Disponible en: <http://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1275522>
41. Giraldo SM, Mendoza DMC, Arias JLR, Osorio EA. Orígenes fetales de la patología del adulto: La restricción del crecimiento intrauterino como factor de riesgo. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. [Internet]. 2014;79(6):546-553. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v79n6/art14.pdf>
42. Weng X, Liu F, Zhang H, Kan M, Wang T, Dong M, et al. Genome-wide DNA methylation profiling in infants born to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. [Internet]. 2018;142:10-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/29596946>
43. Rodríguez Nájera GF, Camacho Barquero FA, Umaña Bermúdez CA. Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*. [Internet].

- 2019;4(10):2215-5279. Disponible en:
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/278>
44. Zhang L, Chen W, Dai Y, Zhu Z, Liu Q. Detection of expressional changes induced by intrauterine growth restriction in the developing rat pancreas. *Experimental Biology and Medicine*. [Internet]. 2016;241(13):1446-1456. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994920/>
45. Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, Ackers-Johnson M, Uribe-Lewis S, Ito Y, et al. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. [Internet]. 2011;108(13):5449-5454. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385945/>
46. Touriño C, Cayota A, Artagaveytia N, Lens D, Grille S, Bianchi S. Sobrepeso y Obesidad- Impacto como factor de riesgo cardio-metabólico. En: FEFMUR Oficina del libro, editor. *Temas de patología médica: mecanismos y bases para el diagnóstico y tratamiento*. Primera ed. Montevideo: FEFMUR, Oficina del libro; 2017. p. 333–360.
47. García Milian AJ, Creus García ED. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. [Internet]. 2017;32(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300011
48. Deyanira D, Hernández LR, José E, Cabeza G, Niurka D, Castañeda S. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Revista Cubana Pediatría*. [Internet]. 2014;86(4):502-513. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n4/ped11414.pdf>
49. Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediátrica Española*. [Internet]. 2009;67(9):437-442. Disponible en: <https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/265-influencia-de-la-microbiota-intestinal-en-la-obesidad-y-las-alteraciones-del-metabolismo#.XbnCBCUyGaM>
50. Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;30(10):735–744. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043276019301560>
51. Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, Grynberg A, Hummel S, Junien C, et al. A review of metabolic programming, imprinting and epigenetics. *Br J Nutr* [Internet]. 2010;104(Suppl):1-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929595>
52. Wang YH, Xu XX, Sun H, Han Y, Lei ZF, Wang YC, et al. Cord blood leptin DNA methylation levels are associated with macrosomia during normal pregnancy [Internet]. *Pediatr Res*. 2019;86(3):305-310. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31117117>

53. Myatt L, Maloyan A. Obesity and Placental Function. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2016;34(1):42-49. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26734917>
54. Nogues P, Dos Santos E, Jammes H, Berveiller P, Arnould L, Vialard F, et al. Maternal obesity influences expression and DNA methylation of the adiponectin and leptin systems in human third-trimester placenta. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2019;11(1):20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30732639>
55. Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico [Internet]. *Med Interna Mex*. 2017;33(6):770-777. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n6/0186-4866-mim-33-06-770.pdf>
56. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *Journal of Molecular Cell Biology* [Internet]. 2016;8(2):101-109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816150/>
57. Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, Demkow U. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. *European Journal of Medical Research* [Internet]. 2010;15(2):147-151. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21147643>
58. Hinkle SN, Rawal S, Liu D, Chen J, Tsai MY, Zhang C. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity. *Int J Obes* [Internet]. 2019;43(7):1422-1434. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30464233>
59. Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction* [Internet]. 2017;153(3):97-108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864335>
60. Migda M, Migda MS, Migda B, Wender-Ozegowska E. Maternal first trimester parameters in the prediction of excessive fetal growth in pregnant women with metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2017;68(6):833-839. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550795>