



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

Implicaciones de la dieta durante la gestación y la lactancia en las enfermedades del adulto

Emilio Herrera Castellón
Profesor Emérito
Universidad CEU San Pablo

Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2009

CEU Ediciones

Implicaciones de la dieta durante la gestación y la lactancia en las enfermedades del adulto

Emilio Herrera Castellón
Profesor Emérito
Universidad CEU San Pablo

Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2009

**Facultad de Farmacia
Universidad CEU San Pablo**

Implicaciones de la dieta durante la gestación y la lactancia en las enfermedades del adulto

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2009, por Emilio Herrera Castellón
© 2009, por Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU Ediciones
Julián Romea 18, 28003 Madrid
www.ceu.es

Depósito legal: M-48452-2009



Inmaculada Concepción, Bartolomé E. Murillo
Museo de Bellas Artes de Sevilla

Magnífico y Excelentísimo Sr. Rector
Excelentísimo Sr. Vicerrector
Ilustrísima Sra. Decana y Personalidades Académicas
Queridos compañeros, alumnos, familiares y amigos

Agradezco sinceramente a la Sra. Decana el haberme invitado a impartir esta conferencia, y me siento muy honrado por ello. Pensé que era apropiado elegir un tema que fuera actual, de interés general, y en el que nosotros hubiéramos hecho alguna aportación original. En los últimos años se ha reconocido que alteraciones en la dieta de la madre durante la gestación y/o lactancia dan lugar a cambios en el desarrollo perinatal, con consecuencias en el riesgo de padecer determinadas enfermedades cuando adulto. Además, precisamente en este tema nuestro grupo de investigación ha trabajado recientemente y sigue haciéndolo, realizando aportaciones que pensamos que pueden ser relevantes, aunque muchas de ellas están aún sin publicar. Estas consideraciones me han llevado a elegir para esta conferencia el tema de las implicaciones de la dieta materna durante la etapa perinatal en la salud del adulto.

Causas principales de mortalidad en la población

Las principales causas de mortalidad en la población mundial son las enfermedades cardiovasculares, que suponen hasta un 30% del total de muertes, y en una mayor proporción en los países industrializados (1). La proporción de

esta mortalidad incrementa con la edad tanto en hombres como en mujeres, y en estas, a partir de los 65 años llegan a suponer hasta más de un 60% del total de las muertes. De hecho, a pesar de las conocidas ventajas de nuestra dieta mediterránea, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en España son también superiores a cualquier otra enfermedad, siendo incluso superior en mujeres que en hombres (2).

Es obvio, por tanto, el interés en detectar los factores de riesgo que inducen a padecer estas enfermedades, y el buscar estrategias para reducirlos o evitarlos. Los principales factores de riesgo son: diabetes, obesidad, hipertensión, tabaquismo y elevados niveles plasmáticos de colesterol, con disminución del asociado a las denominadas lipoproteínas de alta densidad o HDL. De entre ellos interesa destacar a la diabetes y la obesidad, pues son dos patologías cuya incidencia en la población está aumentando de forma alarmante en la población mundial (3), y son factores independientes en el desarrollo de dichas enfermedades cardiovasculares.

Diabetes

La combinación de distintos factores de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en un individuo aumenta progresivamente, en función de la asociación entre ellos. Sin embargo, incluso en condiciones en las que hay un ligero aumento en varios de esos factores, la presencia de diabetes incrementa enormemente el riesgo de sufrir dicha patología.

La insulina se produce en las denominadas células del páncreas endocrino. Su acción se realiza en aquellas células que presentan receptores específicos que la reconocen y la unen. La unión de la insulina a su receptor da lugar a numerosos efectos, entre los que destaca la activación de transportadores de glucosa, en particular los GLUT-4, que se encuentran preferentemente en tejido adiposo y músculo, y por ello son los tejidos que más responden a esta hormona. La activación de estos transportadores por la insulina facilita la captación de glucosa de la circulación, la cual es a su vez el principal agente estimulador de la salida de insulina del páncreas. Así pues, en condiciones de normalidad, como se muestra en la Figura 1, cuando se ingiere alimento aumentan ligeramente los niveles de glucosa en sangre, la cual estimula la salida de insulina del páncreas, aumentando sus niveles plasmáticos, incrementando la captación y metabolización de dicha glucosa por esos tejidos que disponen de

los transportadores de glucosa sensibles a la hormona, y de esta forma haciendo que dichos niveles de glucosa vuelvan a su estado basal.

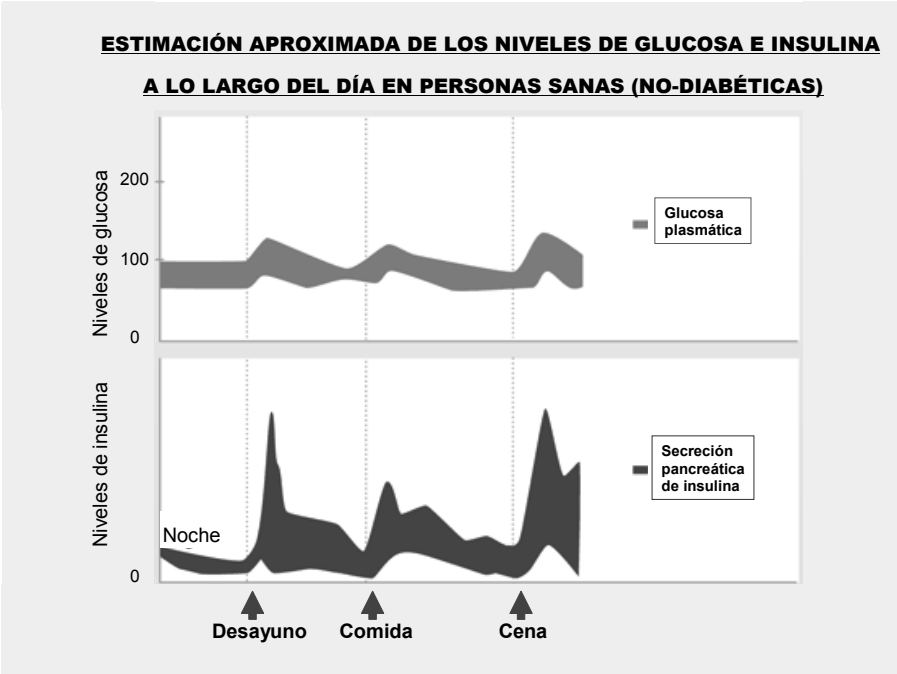


Figura 1

La diabetes se presenta a cualquier edad, existiendo algunas situaciones, como la gestación, en la que es más frecuente y se presenta con alteraciones metabólicas específicas en la madre (4) así como en su(s) feto(s) (5; 6). De todas formas, siempre se manifiesta con un aumento en los niveles de glucosa por encima de la normalidad, y tiene lugar cuando el páncreas no secreta suficiente cantidad de insulina para compensar dichos aumentos de glucosa en sangre. Es decir, cuando no hay suficiente insulina para unirse a los receptores de insulina, y consecuentemente para activar a los transportadores de glucosa, con lo que los niveles de glucosa en sangre aumentan. Esta es la denominada diabetes del tipo 1. Por otro lado, también se desencadena diabetes cuando el páncreas secreta suficiente cantidad de insulina, pero las células que disponen de receptores de la hormona y son normalmente susceptibles de responder a ella (células diana de insulina), tienen algún

defecto en la denominada “cascada de señalización de la insulina”, con lo que no hay activación de los transportadores de glucosa e igualmente se produce hiperglucemia (diabetes tipo 2).

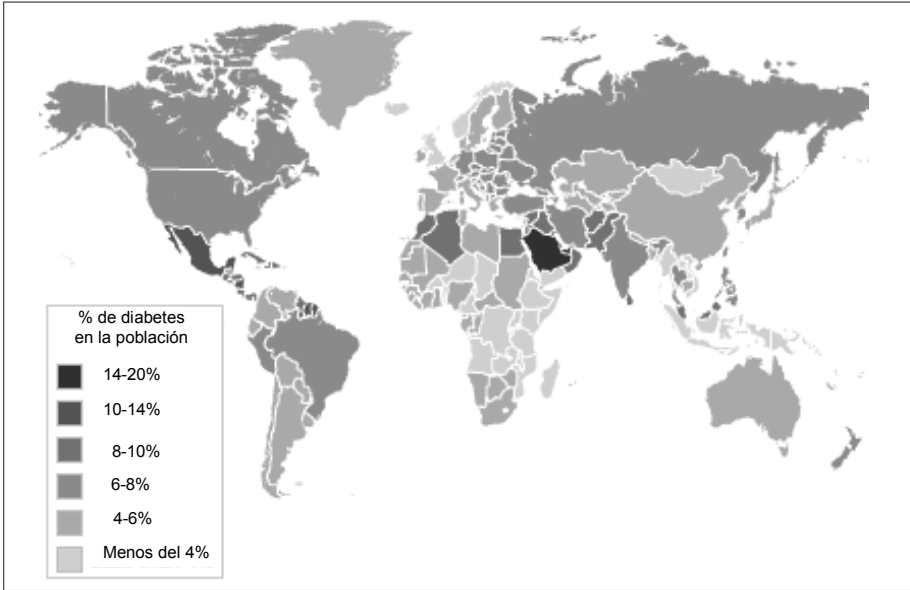


Figura 2. Prevalencia de diabetes en la población mundial al 2007

La presencia de un tipo u otro de diabetes, incrementa enormemente el efecto negativo de la combinación de factores de riesgo cardiovascular, y de hecho, a pesar de que se han establecido estrategias para prevenirla (7), esta patología cardiovascular es la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos (8).

La prevalencia de diabetes, en particular la del tipo 2, ha aumentado enormemente en los últimos años, y aunque en España el porcentaje de diabéticos es aún moderado (del orden del 8 al 10% de la población) en relación a otros países (Figura 2), también está aumentando progresivamente (9).

Obesidad

La obesidad es el otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular que merece ser comentado.

Existen dos tipos de acumulo de tejido adiposo: el tipo “manzana” o “androide”, con acumulo de grasa abdominal, y el tipo “pera” o “ginoide”, con acumulo de grasa en las zonas fémoro-gluteal, siendo el primer tipo el más perjudicial en cuanto al riesgo cardiovascular. El grado de obesidad se estima en función del denominado “índice de masa corporal” (IMC ó BMI), que viene dado por el peso en kg/altura² (en m).

Con excepción del riesgo de mortalidad por enfermedad digestiva y pulmonar en sujetos de muy bajo índice de masa corporal, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes aumenta enormemente a partir de determinado valor de índice de masa corporal.

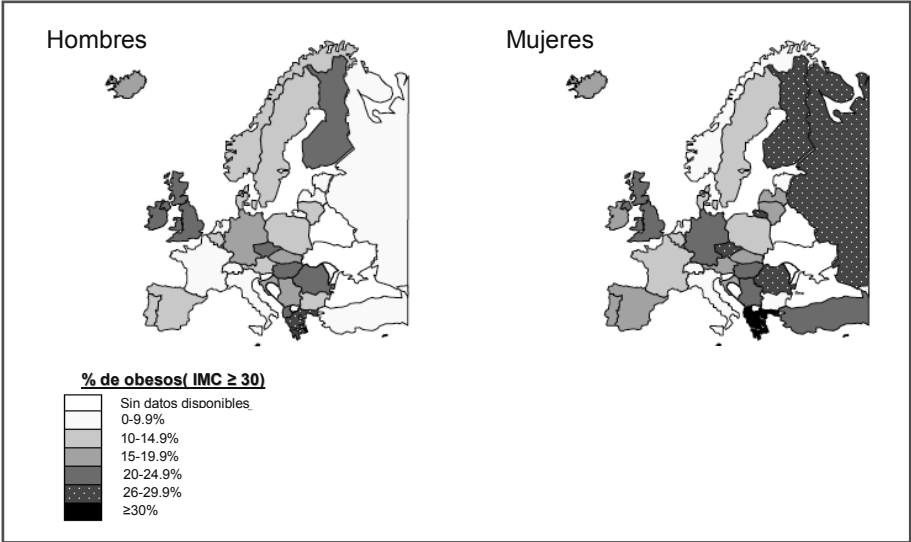


Figura 3.- Prevalencia de la obesidad en adultos en Europa

La incidencia de obesidad en la población también está aumentando de forma alarmante y desmesurada en la población. Actualmente se estima una prevalencia mundial que alcanza 3.000 millones de personas con sobrepeso, y unos 400 millones con la consideración de obesas (con índice de masa corporal superior a 30) (10). Esta incidencia está aumentando también en los niños en todos los países occidentales, incluida España, donde actualmente, mientras que en adultos es del 13 al 16% (Figura 3), en niños llega a ser hasta del 35% (11). El tema es especialmente grave, pues en base a estudios anteriores, se

calcula que entre un 50 y 80% de niños con sobrepeso, desarrollarán obesidad cuando sean adultos. De hecho, la prevalencia de obesidad en Estados Unidos ha aumentado cerca de 10 veces en los últimos 10 años (12), y aunque también en España la proporción de obesos se encuentra en el rango de la mayoría de países europeos, la proporción de individuos con sobrepeso más los que han desarrollado obesidad está alcanzando valores alarmantes (11). A su vez, puesto que la diabetes tipo 2 es el principal problema de salud relacionado con la obesidad (8), no sorprende que la incidencia de dicha diabetes esté alcanzando características de epidemia, y que mientras que en el año 2000 había en el mundo 171 millones de personas diabéticas, se prevé que en el año 2030 se duplique esa cifra (13).

Origen fetal de enfermedades del adulto

Puesto que la obesidad y la diabetes tipo 2 se encuentran normalmente asociadas, que su prevalencia está aumentando en la mayoría de los países, incluida España, y que constituyen un factor de riesgo de la principal causa de mortalidad en la población occidental, resulta fundamental buscar estrategias para frenar su desarrollo. Aparte de cambios en los hábitos de vida, donde se incluyen la dieta en cuanto a cantidad y calidad y el ejercicio, hay individuos adultos que realizando un estilo de vida sano, son especialmente proclives al desarrollo de dichas patologías. Ahora se está comenzando a entender los fundamentos de esta mayor susceptibilidad, los cuales radican en su mayor parte en episodios que tuvieron lugar durante la etapa perinatal de los sujetos adultos.

Una de las primeras hipótesis emitidas para explicar la “epidemia de diabetes” ha sido la denominada “hipótesis del genotipo ahorrador”, propuesta por Neel en 1962 (14). Esta hipótesis propone que “la selección evolutiva favorece a los individuos dotados de genes que les permitan acumular reservas metabólicas en épocas de abundancia de alimentos, porque con esas reservas afrontarán con ventaja las épocas de escasez”. Ahora bien, esos “genes ahorradores” confieren una predisposición al acumulo de grasas; es decir, a la obesidad. Se piensa que en épocas prehistóricas de caza, recolección y abundancia, las personas que poseían esos genes que facilitaban el depósito de grasas, tenían más posibilidades de sobrevivir en las etapas de escasa disponibilidad de alimento. La permanencia selectiva de estos “genes ahorradores” podría ser la causa de la expansión de obesidad y diabetes en la situación actual de abundancia. Una

limitación de esta hipótesis es que esos “genes ahorradores” están aún por ser dilucidados y que un mecanismo puramente genético no puede explicar dicho incremento dramático de obesidad y diabetes tipo 2 que ha tenido lugar en las últimas dos generaciones.

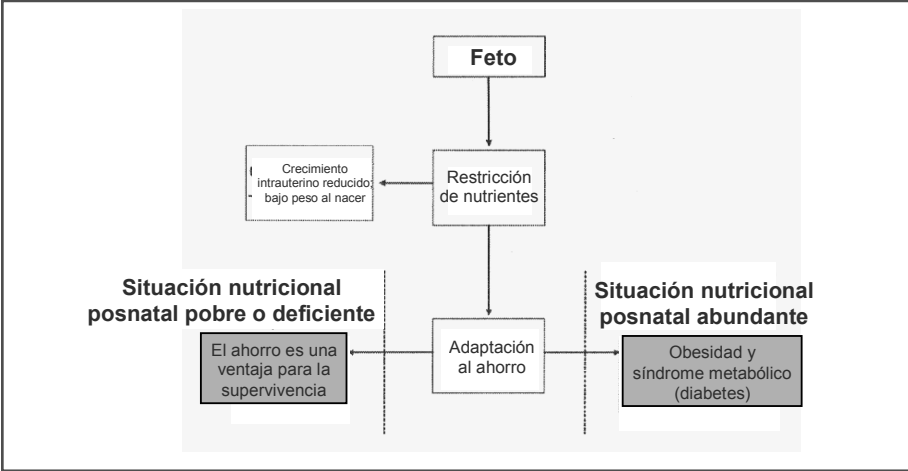


Figura 4.- Hipótesis del fenotipo ahorrador

El descubrimiento de la asociación entre un bajo peso al nacer y el incremento del riesgo a padecer diabetes tipo 2 en la población de Hertfordshire (Inglaterra), ha llevado a la hipótesis del “fenotipo ahorrador”, “origen fetal de la enfermedad” o “programación fetal” (15), cuyas características más relevantes se resumen en la figura 4. La “programación” se ha definido como “el proceso por el que un estímulo o agresión durante una etapa sensible del desarrollo produce efectos permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo de un órgano”. En el caso de la “programación fetal”, dicha hipótesis postula que la mayor incidencia de diabetes tipo 2 en la población es el resultado de una malnutrición durante la etapa fetal. En condiciones normales, a lo largo de la gestación se producen una serie de cambios metabólicos en la madre (16), los cuales se esquematizan en la figura 5. Estos cambios van dirigidos específicamente a garantizar el adecuado aporte de nutrientes al feto para sostener su normal desarrollo. Sin embargo, cuando la madre está malnutrida, el feto debe responder adaptando su estructura y fisiología a la escasa llegada de nutrientes, dando lugar a una disminuida capacidad de su páncreas para producir insulina e incluso a una resistencia insulínica. Estas características pueden ofrecerle claros beneficios para la supervivencia pos-

natal en condiciones de escasez, pero le predispone al desarrollo de intolerancia glucídica y diabetes tipo 2 en situaciones de abundancia nutricional.

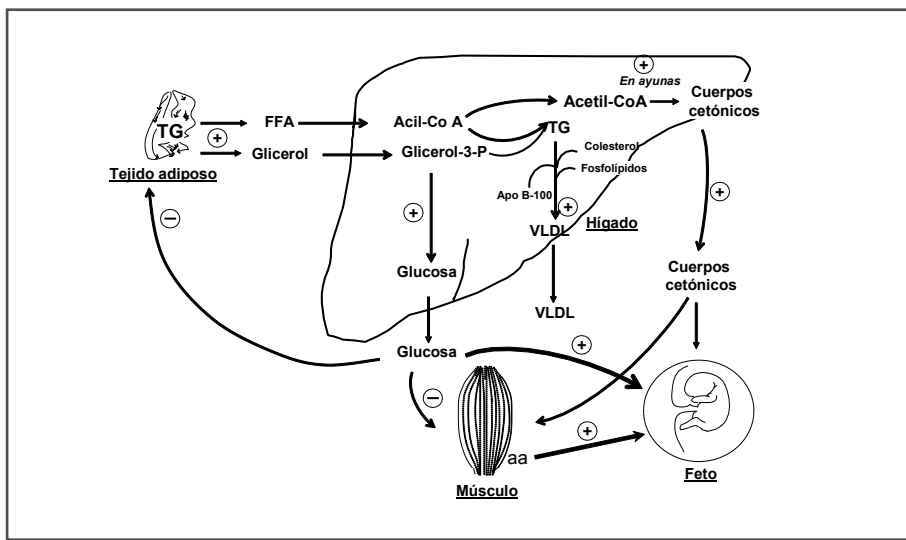


Figura 5.- Esquema de los principales cambios metabólicos que ocurren en la gestante para sostener el desarrollo fetal

TG=Triglicéridos; FFA=Ácidos grasos libres; VLDL=Lipoproteínas de muy baja densidad; aa=aminoácidos

Hambruna en Holanda y estudios epidemiológicos relacionados

Aunque desgraciadamente, el hambre es habitual en muchas partes del mundo, los estudios sobre efectos de la malnutrición en determinados periodos de la gestación se encuentran limitados por el hecho de que normalmente el hambre no se circunscribe únicamente a la gestación. A su vez, una malnutrición prolongada y los problemas de infecciones que normalmente le acompañan, complican la situación. Sin embargo, una de las situaciones mejor estudiadas en las que la hambruna se limitó a unos cuantos meses ha sido la denominada “hambruna holandesa”. Ello ocurrió a finales de la Segunda Guerra Mundial, entre Septiembre de 1944 y Mayo de 1945 (17). El interés del estudio está en que la hambruna fue impuesta a una población que estaba bien alimentada, hubo un brusco inicio y final de la restricción alimentaria, y además, que durante el tiempo que duró, los médicos y matronas realizaron un excelente control

obstétrico y guardaron un estricto control de las características antropométricas y de salud de los niños recién nacidos. Por ello, el único factor distinto de los niños nacidos en estas circunstancias y los nacidos con anterioridad o posteriormente a este periodo fue la reducción de alimento de las madres.

La historia de la hambruna holandesa puede resumirse así:

Tras varias semanas de intensa lucha, en Junio de 1944, las fuerzas aliadas lograron romper las líneas alemanas. El 4 de Septiembre de 1944, los aliados lograron tomar la ciudad estratégica de Antwerp, y el 14 de ese mes entraron en Holanda, por lo que la población holandesa esperaba que la ocupación alemana fuera a cesar muy pronto. El avance fue tan rápido, y los mandos de las fuerzas aliadas estaban convencidos de que en unos días lograrían la rendición de los alemanes. Sin embargo, el avance de los aliados por el norte de Holanda sufrió un importante retraso cuando fracasaron en lograr en Arnhem el control del puente sobre el río Rin. Con el propósito de apoyar a los aliados, el gobierno holandés en el exilio llamó a una huelga de los ferrocarriles, y en represalia, los alemanes bloquearon la llegada de alimento. Este embargo de transporte de alimentos se levantó en Noviembre de 1944, permitiéndose el transporte de alimentos por agua. Surgió sin embargo un importante problema, que hizo imposible el transporte de alimentos de la parte este rural al oeste urbano: por culpa del crudo invierno que hubo en 1944-1945, el cual comenzó inusualmente temprano, la mayoría de canales y vías de acceso por agua estaban congeladas. Como consecuencia, las reservas de alimento en el oeste de Holanda disminuyeron rápidamente, lo que dio lugar a que la ración alimenticia de la población adulta pasara de ser de unas 1800 calorías en Diciembre de 1943 a 1400 en Octubre de 1944, bajando abruptamente por debajo de 1000 calorías a finales de Noviembre, y llegando a unas 400 calorías de Diciembre de 1944 a Abril de 1945 (Figura 6). Los niños estaban autorizados a tomar un mínimo de 1000 calorías, y las mujeres embarazadas estaban también autorizadas a recibir una cantidad extra de alimento, pero incluso en la época de mayor hambruna, ni siquiera pudieron tener acceso a esa ración extra de alimento. Tras la liberación de Holanda en Mayo de 1945, la situación alimenticia mejoró sustancialmente, y en Junio las raciones habían subido a más de 2000 calorías.

Desde los años 90 hasta hoy (cuando esas personas que habían sufrido una severa restricción nutricional durante la etapa intrauterina, ya han cumplido 50-65 años), se han publicado numerosos trabajos que, en general, concluyen que esos adultos, en relación a otros individuos de la misma procedencia geográfica, pero

que sus madres no habían sufrido la hambruna durante la gestación, presentan un mayor riesgo de desarrollar obesidad y diabetes tipo 2, entre otras patologías relacionadas, como la hipertensión y enfermedades cardiovasculares (18).

Estos estudios coinciden básicamente con los realizados en otras poblaciones, y en su conjunto apoyan la hipótesis de que alteraciones en el desarrollo intrauterino que dan lugar a un bajo peso al nacer, como es el caso de la malnutrición materna, predisponen a padecer diabetes tipo-2, obesidad y enfermedades cardiovasculares cuando adultos (19-22).

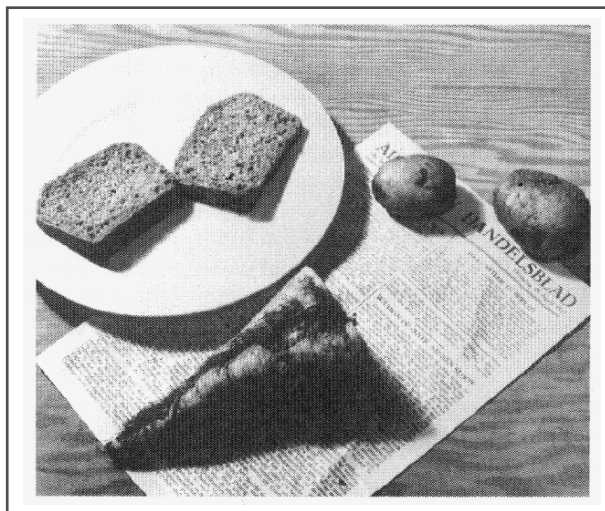


Figura 6.- Ración diaria aportada a los adultos en Amsterdam en Abril de 1945
(dos lonchas de pan, dos patatas y media remolacha de azúcar)

A pesar de estos antecedentes, hay también estudios en los que no se ha podido demostrar una asociación entre el peso al nacer y la nutrición materna durante el embarazo con el riesgo de padecer diabetes o enfermedades cardiovasculares (23; 24).

Estudios experimentales

El rápido incremento de estas patologías en la población adulta y la gravedad de las mismas como principal causa de mortalidad en los países industrializados, obligan a realizar estudios experimentales encaminados a confirmar la relación entre el desarrollo intrauterino y la incidencia de esas patologías, así como

encontrar los factores responsables de la misma, o al menos, que contribuyen a ese fenómeno, a fin de proponer estrategias para evitarlas.

A su vez, resulta evidente la necesidad de utilizar modelos animales para estudiar aspectos puntuales de dichas interacciones, tales como la ventana de mayor vulnerabilidad, grado de agresión frente a la respuesta, papel de los cambios en la cantidad y calidad de la dieta, etc.

Así pues, ha sido necesario estudiar a nivel experimental los efectos a largo plazo en las crías de cambios en la cantidad y calidad de la dieta a distintas fases de la gestación y/o de la lactancia. Para ello, nosotros hemos utilizado la rata, que es fácil de cruzar, tiene un tiempo de gestación relativamente corto, de 21.5 días, normalmente tiene más de 10 crías (Figura 7), tiene una vida corta (es adulta a partir de las 6 semanas y una expectativa de vida de 2-3 años) y ha demostrado ser un excelente modelo experimental para este tipo de estudios (25; 26).

Efectos de la malnutrición durante la gestación

Diversos autores han realizado estudios de malnutrición durante la gestación en la rata, con periodos de intervención de toda la gestación o solamente durante la segunda mitad (a partir del día 11). Consistentemente, todos los trabajos realizados han encontrado en las crías de distintas edades, una alteración en las relaciones glucosa-insulina, que muestra claramente una predisposición al desarrollo de diabetes (para una revisión reciente sobre el tema ver ref. (27)).

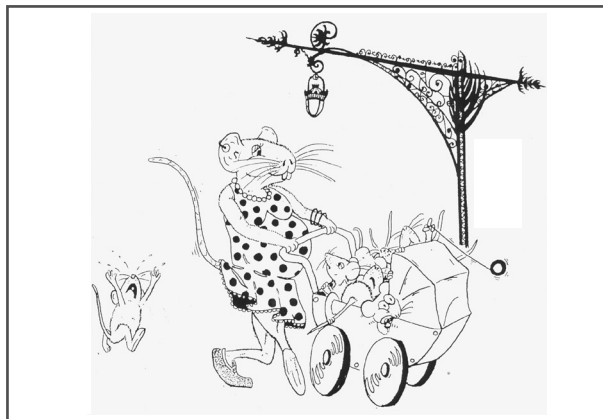


Figura 7.- La rata de laboratorio constituye un excelente modelo experimental para estudios sobre la gestación y la etapa perinatal

Por estudios anteriores, nosotros sabemos que precisamente durante la primera mitad de la gestación, la madre acumula reservas grasas, que son movilizadas durante la segunda mitad, contribuyendo así al rápido crecimiento fetal que tiene lugar en esa etapa (28). También hemos demostrado que estos cambios se producen en respuesta a variaciones en la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina a lo largo de la gestación, que pasa de estar aumentada en la primera mitad a una situación de resistencia a la hormona durante su segunda mitad (29). Puesto que la malnutrición materna durante la gestación predispone al desarrollo de diabetes en su descendencia (27), hipotetizamos que una disminuida capacidad de la madre para acumular esas reservas grasas durante la primera mitad de la gestación, podría tener consecuencias a largo plazo en la salud de su descendencia.

En consecuencia, nuestro objetivo ha sido determinar los efectos de la malnutrición circunscrita a la primera mitad de la gestación, a fin de impedir el adecuado acumulo de reservas grasas en la madre, sobre las relaciones glucosa-insulina en la descendencia.

El modelo experimental que hemos utilizado ha sido mantener a unos animales alimentados *ad libitum* durante la gestación y la lactancia (grupo control), mientras que otro grupo fue alimentado con el 60% de la dieta ingerida por los controles durante la primera mitad de la gestación (del día 0 al 12; ratas “subnutridas”), tras lo cual los animales fueron alimentados *ad libitum*. Las crías de ambos grupos fueron estudiadas después del destete, a distintas edades (25; 26). El aumento de peso corporal de la madre durante la primera mitad de la gestación fue muy inferior en las gestantes subnutridas que en las controles, y la diferencia correspondía principalmente a una disminución en la masa de los depósitos grasos (tejido adiposo). A su vez, aunque habían sido alimentadas *ad libitum* durante la segunda mitad de la gestación (del día 12 al 21.5), las ratas que habían estado subnutridas durante la primera mitad no llegan a alcanzar el peso corporal de las controles. El peso de las crías al nacer también era menor en el grupo de madres que habían sido subnutridas. Aparte de otros parámetros, en las crías de ambos grupos estudiamos la respuesta a la insulina (índice de sensibilidad insulínica). Observamos que en aquellas crías de madres que habían sido subnutridas durante la primera mitad de la gestación, esa sensibilidad insulínica disminuyó con la edad más rápidamente que en las crías de madres controles (Figura 8). Este efecto produjo importantes trastornos metabólicos, que por ejemplo, en el caso de las hembras se manifestaron con un

mayor acumulo de lípidos hepáticos, correspondiente tanto a la concentración de triglicéridos como a la de ácidos grasos libres.

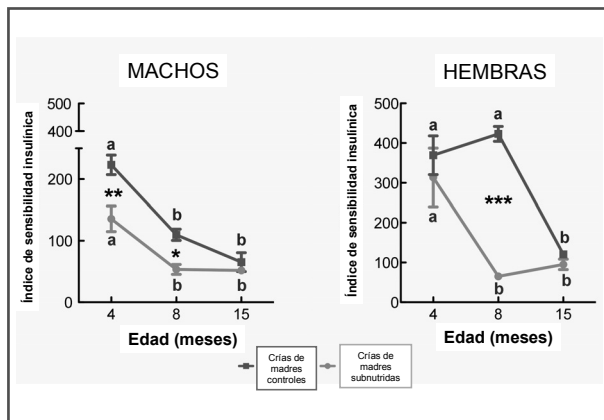


Figura 8.- Índices de sensibilidad insulínica a distintas edades en las crías de ratas que durante la gestación se habían mantenido subnutridas (60% de ingesta recibida por las ratas controles)

Datos metodológicos y análisis más detallado de los resultados en ref. (30)

Así pues, de este experimento podemos concluir que la malnutrición de la madre durante la primera mitad de la gestación impide el acumulo de reservas grasas en la madre, lo que produce una disminución de la disponibilidad de nutrientes en el feto, como lo muestra su menor peso al nacer. A su vez, este efecto tiene también consecuencias a largo plazo, alterando el eje glucosa-insulina, al acelerar el proceso de resistencia insulínica que tiene lugar normalmente con la edad. En consecuencia, resulta evidente que la malnutrición materna durante la primera mitad de la gestación, predispone a las crías al desarrollo de diabetes en la etapa adulta.

Disminución de la ingesta durante la lactancia

Era interesante determinar los efectos a largo plazo cuando la malnutrición se producía en las crías durante la lactancia. Para investigar este aspecto, realizamos un experimento en el que las madres eran alimentadas *ad libitum* durante la gestación y la lactancia, y en esta segunda etapa, ajustamos las camadas a 8 crías por madre (ratas controles). Sin embargo, en el grupo experimental incre-

mentamos el número de crías por camada a 16/madre lactante (crías “malnutridas”). Al destete (día 21 de edad), todos los animales fueron alimentados *ad libitum*. El mayor número de crías por camada hizo que la cantidad de leche ingerida por las crías de este grupo fuera muy inferior que en las controles. Ello produjo que el aumento de peso y tamaño corporales durante la lactancia fueran inferiores en las crías malnutridas que en las controles, y esta diferencia se mantuvo hasta la edad adulta.

En estas crías, a las 46 semanas de edad, es decir, cuando eran adultas, hicimos una prueba de sobrecarga oral de glucosa, y observamos que mientras que los niveles de glucosa eran iguales en los dos grupos, la respuesta del páncreas en cuanto a niveles de insulina en sangre era muy inferior en las crías que habían sido malnutridas durante la lactancia que en las controles (Figura 9 y ref. (31)).

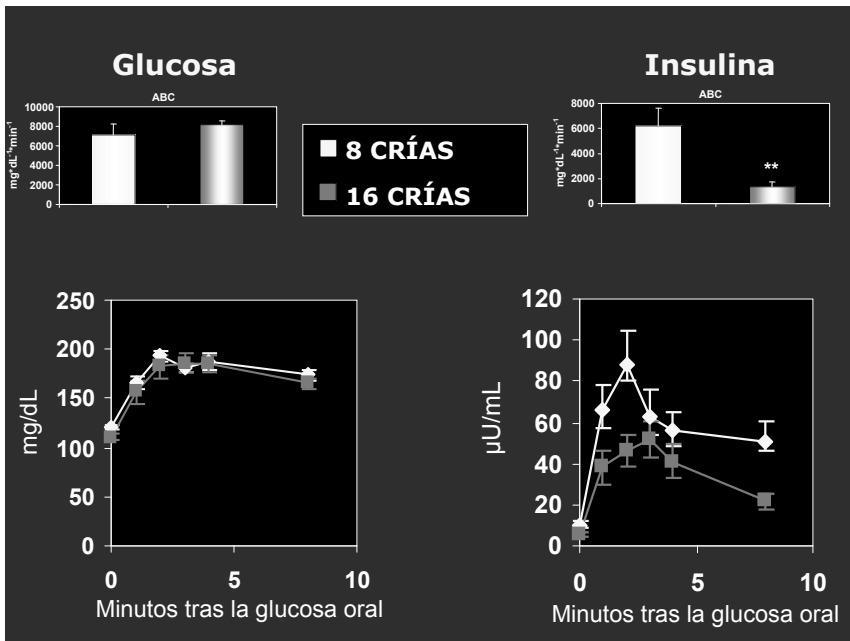


Figura 9.- Prueba de sobrecarga oral de glucosa (2 g/Kg) en las crías de 12 meses de edad, que fueron lactadas en camadas de 8 ó 16 grías/madre

ABC = Área bajo la curva

Así pues, podemos concluir que la malnutrición durante la lactancia produce en el adulto una disminución de la salida de insulina del páncreas tras la sobrecarga oral de glucosa, sin modificar la glucemia. Ello muestra una disminuida respuesta del páncreas al estímulo insulínico de la glucosa, y consecuentemente una mayor predisposición al desarrollo de diabetes.

Cambios en la composición de la dieta

Voy a resumir también aquí otro experimento en el que estudiamos los efectos de cambios en la composición del alimento que recibían los animales, sin modificar su cantidad. Concretamente nos interesó determinar los efectos a largo plazo en las crías de cambios en la composición de grasa en la dieta de la madre durante la gestación y la lactancia. También existían antecedentes en la bibliografía del efecto de cambios en la composición de grasas en la dieta durante la gestación en la rata sobre el eje glucosa/insulina en las crías. En estos estudios de otros autores, los animales habían sido alimentados durante la gestación con una dieta conteniendo una proporción exageradamente alta de grasa saturada (30-40%). Los periodos de tratamiento eran variables, así como la edad en que se estudiaban las crías, pero de una forma consistente, siempre se observaba una alteración de las relaciones glucosa/insulina, con disminución de la sensibilidad a la hormona.

Nosotros pensamos que dietas con tan alto contenido de grasa eran poco habituales en el hombre, y sin embargo, debido al consejo de consumo de alimentos funcionales, recientemente se estaba produciendo un importante incremento de la ingesta de ácidos grasos ω -3 en la población. De hecho, había antecedentes en la bibliografía que aconsejaban el suplemento de estos ácidos grasos en forma de aceite de pescado durante la gestación, a fin de garantizar su adecuado aporte al feto (32-34). Por ello, pensamos que podía ser interesante estudiar los efectos a corto y largo plazo en las crías de un incremento del consumo de estos ácidos grasos en ratas alimentadas con dietas conteniendo cantidades moderadas de grasa (10%) durante la gestación. Con este propósito, preparamos dietas semisintéticas, que diferían únicamente en su componente de grasa no-vitamínico, de forma que en una de estas dietas dicho componente era aceite de pescado, rico en ácidos grasos poliinsaturados de la serie ω -3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico), mientras que en la otra era aceite de oliva, rico en ácidos grasos monoinsaturados (ácido oleico). Cada grupo de animales fue alimentado con su respectiva dieta durante la gestación y la lactancia, mientras que a partir

del destete, las crías fueron alimentadas con la dieta estándar del animalario. Una parte de los resultados obtenidos en este estudio ya han sido publicados (25; 26; 35; 36).

Como se muestra en la figura 10, al nacer, las crías de madres alimentadas con dieta de aceite de pescado pesaban menos que las de aceite de oliva. A su vez, el aumento de peso y el tamaño corporal de las crías a lo largo de la lactancia fue inferior en las crías de madres alimentadas con dieta de aceite de pescado que las de las madres alimentadas con dieta de aceite de oliva. En estas crías realizamos una serie de pruebas de maduración corporal y psicomotora, siguiendo protocolos desarrollados previamente por nuestro grupo (37). Observamos que las edades de apertura de ojos, apertura del conducto auditivo y las de adquisición de determinados reflejos psicomotores (reflejo de rotación en superficie o en caída) estaban siempre más retrasadas en las crías de madres alimentadas con dieta de aceite de pescado que en las de dieta de aceite de oliva (36). A su vez, estudiamos la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa a distintas edades, y nos encontramos que cuando los animales eran de avanzada edad (18 meses de edad), aquellos procedentes de madres que habían sido alimentadas con dieta de aceite de pescado, con relación a los de dieta de aceite de oliva, presentaban un mayor incremento en los niveles de glucosa en sangre, sin cambios en los niveles de insulina. Estos resultados ponen de manifiesto que cambios en la composición de ácidos grasos en la dieta durante la gestación y la lactancia, y en particular un exceso de ácidos grasos ω -3, no solo retrasa el desarrollo posnatal de los animales, sino que produce una resistencia a la insulina en las crías cuando adultas, predisponiéndolas al desarrollo de diabetes. De hecho, mediante estudios de expresión de proteínas (*Western blots*), pudimos comprobar que en estas crías adultas de madres que habían recibido una dieta conteniendo aceite de pescado durante la gestación y la lactancia, en relación a las de aceite de oliva, se produce una disminución de la expresión de la subunidad α_1 de la ATPasa dependiente de Na^+/K^+ en músculo esquelético tanto de fibra blanca como roja, así como en tejido adiposo. Puesto que se conoce que esta proteína es dependiente de insulina (38), su disminuida expresión en las crías de madres que habían recibido una elevada cantidad de ácidos grasos ω -3 en la dieta durante la gestación y la lactancia concuerda con su reducida respuesta insulínica y consecuente estado “prediabético”.

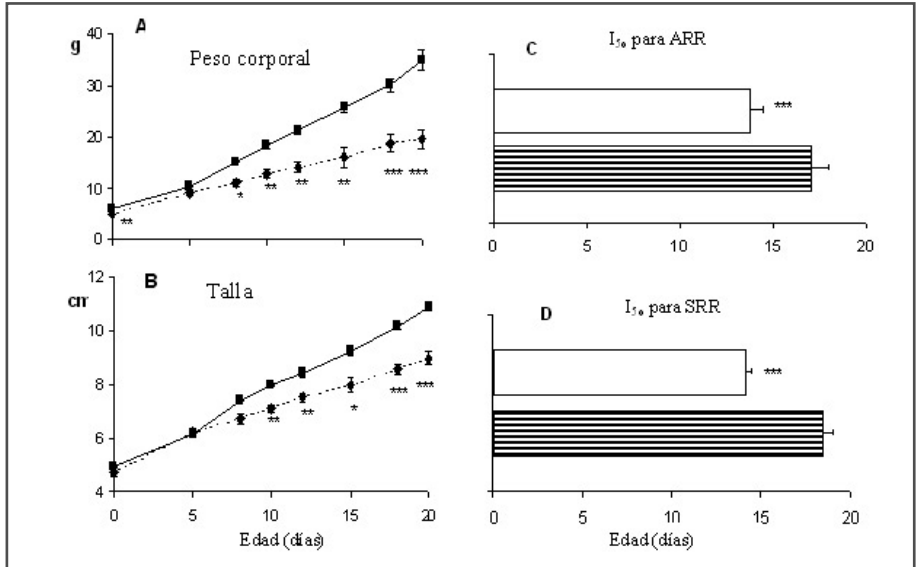


Figura 10.- Variación del peso corporal y talla, y edad de aparición de reflejos aéreo (ARR) y de superficie (SRR) en crías de ratas alimentadas con dieta conteniendo aceite de pescado (líneas de trazos y barras negras) o de oliva (líneas continuas y barras blancas).

Otros detalles en ref. 36

Mecanismos moleculares propuestos para explicar el origen fetal de las enfermedades del adulto

No conocemos el mecanismo molecular por el que se producen cambios permanentes en el feto como consecuencia de alteraciones en la cantidad y/o calidad de la dieta materna, que conllevan a la predisposición a sufrir dichas patologías cuando adulto. Sin embargo, recientemente se ha propuesto que el mecanismo implica cambios en la transcripción génica; es decir, en el proceso encargado de la síntesis de RNA a partir de la información contenida en la región codificante del DNA, permitiendo así la transmisión de la información genética para la síntesis de proteínas. En otras palabras, se producen cambios en la expresión de determinados genes. A través de este mecanismo se alteran actividades de vías metabólicas y de procesos de control homeostático, que terminan dando lugar a situaciones patológicas. Realmente, alteraciones en la nutrición de la madre en etapas críticas del desarrollo, parecen modificar la expresión a largo plazo

de determinados factores de transcripción en sus descendientes, que en última instancia alteran determinados fenotipos, incrementando la susceptibilidad de padecer las enfermedades ya comentadas.

Participación de procesos epigenéticos

El proceso por el que cambios nutricionales en la madre durante la etapa perinatal pueden dar lugar a modificaciones a largo plazo en la expresión de determinados genes en su descendencia, parece implicar cambios epigenéticos en los mismos. La palabra “epigenética” fue acuñada en 1942 por Conrad Waddington para definir los procesos heredables por los que el genotipo da lugar al fenotipo (39). Así pues, un proceso epigenético significa literalmente una acción por encima de (o sobre) los propios genes, e implica procesos que son heredables y que modulan la expresión génica sin modificar la secuencia de bases nitrogenadas en la estructura del DNA.

La expresión de nuestros genes depende de, al menos, dos tipos de códigos. El mejor conocido es el *código genético*, constituido por un alfabeto de 4 letras (A, C, T, G) que codifican a nuestros 30.000 genes y está formado por un total de los 3.000 millones de pares de bases en el DNA. Este DNA se encuentra empaquetado alrededor de nucleosomas, que contienen varias proteínas (nucleoproteínas): histonas y otras proteínas no-histonas. Esta estructura se encuentra doblada o retorcida para la formación de la cromatina, que es a su vez una estructura de orden superior.

Todos nuestros tejidos contienen esos 30.000 genes, pero en un determinado tejido y en determinada etapa, debido al que podría denominarse *código epigenético*, solamente se expresan unos cuantos genes, que dan lugar al fenotipo. La expresión o no de estos genes depende de la compactación de las nucleoproteínas en los nucleosomas. Realmente la transcripción de un gen está regulada por diversos factores. El principal factor epigenético por el que se establece el patrón de expresión de determinados genes y el silenciamiento de otros en un tejido se consigue por la modificación y la remodelación de la cromatina. Otro nivel de regulación del proceso es la presencia o ausencia de una determinada combinación de factores de transcripción. Estos son proteínas que se unen a secuencias específicas del DNA, que estimulan la actividad de la RNA polimerasa cuando se unen a un determinado promotor y elementos intensificadores (enhancers). A su vez, otro nivel de regulación es la

propia accesibilidad a la molécula del DNA de los sitios de unión del factor de transcripción.

El *código epigenético* está formado, a su vez, por varios códigos interconectados y dependientes entre sí: el código de la metilación del DNA, el de la modificación de las histonas (metilación, acetilación y fosforilación) y el código co-regulador. Estos códigos definen procesos de remodelación de la cromatina. De hecho, determinadas situaciones epigenéticas condicionan la accesibilidad de la cromatina a los factores de transcripción, facilitando el reconocimiento por estos factores de genes que se deben expresar o silenciar de forma transitoria o permanente.

Las marcas o señales epigenéticas de la cromatina pueden ser propagadas mitóticamente y, de alguna forma, meióticamente, lo que supone que esos cambios reguladores en la molécula del DNA pueden ser heredables. Consecuentemente, el estímulo nutricional y transitorio que ocurre en momentos críticos del desarrollo ontogénico puede dar lugar a cambios prolongados (o incluso permanentes) en la expresión de varios genes. El proceso parece producirse mediante la interacción de los mecanismos epigenéticos con cambios en la conformación de la cromatina, así como la comentada accesibilidad de determinados factores de transcripción (40).

Un descontrol del equilibrio de los procesos epigenéticos puede dar lugar a determinadas enfermedades, incluidas la diabetes, el cáncer, síndromes relacionados con defectos cromosómicos e incluso retraso mental (41; 42).

Control epigenético en los procesos de programación fetal

El proceso epigenético se ha involucrado para explicar el impacto de los nutrientes y la propia dieta de la madre durante el desarrollo perinatal en la salud en etapas posteriores de la vida (43).

Varios estudios han puesto de manifiesto que la programación de los procesos epigenéticos se encuentra estrechamente regulada en tiempo y espacio durante la vida intrauterina y la lactancia, y que existen ventanas críticas para el aporte de nutrientes específicos a la placenta y su llegada al feto. Tras la fertilización, los genomas paterno y materno en el cigoto sufren una rápida desmetilación en secuencias codificantes (genes) y en secuencias repetitivas (elementos móviles

o transposonas). Posteriormente, tras la implantación, tienen lugar procesos de metilación *de novo*, los cuales se producen a distintos niveles y en función de la parte del embrión de que se trate. Así, en esta etapa, el conjunto del genoma del ectodermo y el mesodermo del embrión se hipermetila, mientras que el genoma de las células extra-embriónicas, como las del endodermo primario y del trofoblasto permanecen hipometiladas (41). De esta forma se produce una secuencia de metilación *de novo* que determina la estructura y función de cada tejido somático a través de un fino proceso de activación o inhibición de la expresión génica.

Mecanismos epigenéticos que regulan la transcripción génica y sus consecuencias funcionales

De entre los componentes del código epigenético que se han implicado en los procesos de programación fetal derivados de cambios dietéticos y/o endocrinos en la madre que regulan la transcripción génica, se encuentra la metilación del DNA, como mecanismo de prevenirla o inhibirla (44). Este proceso funciona de forma opuesta al de la acetilación de histonas, lo cual descondensa a la cromatina, facilitando la accesibilidad de los factores de transcripción al DNA y el reconocimiento de sus correspondientes secuencias promotoras (figura 11).

La metilación en la posición 5' de la citosina en dinucleótidos CpG (el p corresponde al fosfato de la unión de los nucleótidos de citosina y guanina) en el DNA es una modificación común en los genomas de mamíferos, y constituye una marca epigenética estable que se transmite a través de la división celular (45). Los dinucleótidos CpG se encuentran agrupados en los promotores de genes, en regiones conocidas como "islotos CpG". La hipermetilación de estas islas CpG se asocia a una represión de la transcripción, mientras que su hipometilación se asocia a una activación transcripcional. La metilación del DNA puede llegar a inducir el silenciamiento de la transcripción al impedir la unión de factores de transcripción y/o a través de promover su asociación a la denominada "proteína de unión al CpG metilado" (MeCP2). Esta proteína se une a las citosinas metiladas y de esta forma recupera tanto a las *histonas deacilasas*, que eliminan los residuos acetilos de las histonas, como a las *histona metil transferasas*, que las metilan, dando lugar a una estructura compacta de la cromatina y al consecuente silenciamiento transcripcional. Ello da lugar a la inhibición de expresión de genes específicos (46). Así pues, estas modificaciones

covalentes de las histonas, como es el caso de la acetilación y la metilación, modulan la estructura de la cromatina, y consecuentemente la capacidad de la maquinaria transcripcional para hacerse o no accesible al DNA (Figura 11).

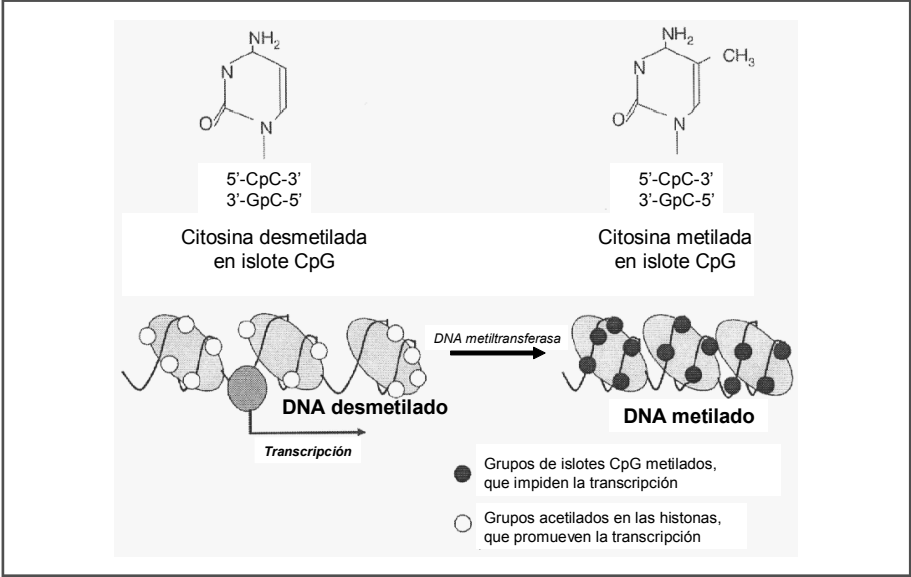


Figura 11.- Metilación del DNA y acetilación de las histonas en procesos epigenéticos.

La metilación del DNA y la acetilación de las histonas son mecanismos epigenéticos que regulan la transcripción. Los islotes CpG en el DNA pueden estar metilados o desmetilados. En el estado desmetilado, las histonas asociadas con el DNA tienden a estar acetiladas, lo que disminuye la compactación del DNA, permitiendo que los factores de transcripción y el resto de la maquinaria de la transcripción puedan acceder a los promotores, haciendo que se expresen genes desmetilados. La metilación de los islotes CpG induce la desacetilación de las histonas, con lo que se impide la transcripción.

El grado de metilación de los “islotes CpG” del DNA se establece durante la embriogénesis o al poco tiempo de la etapa posnatal. Tras la fertilización, los genomas paterno y materno sufren una amplia desmetilación aunque los genes “marcados” se escapan de esta limpieza. En consecuencia, el DNA del embrión se encuentra hipometilado, lo cual justifica la capacidad pluripotente de las células embrionarias. Este periodo de desmetilación es seguido por una nueva metilación antes de la implantación del blastocisto. Además, durante el desarrollo intrauterino y en las primeras etapas de vida extrauterina, también hay una nueva metilación de forma específica para cada tejido, limitando la expresión de determinados genes y facilitando la diferenciación de las células. Una vez que los grados de metilación se han establecido durante el

desarrollo, estas marcas epigenéticas se mantienen en la mayoría de los casos con gran fidelidad a lo largo de la vida. Sin embargo, los periodos del desarrollo perinatal en los que se establecen estos patrones o grados de metilación, son probablemente susceptibles de influencias ambientales, como son los cambios en la dieta materna.

Existen evidencias de que dichos cambios en la dieta de la madre durante la fase perinatal pueden modificar la regulación epigenética de genes específicos. Hay ya varios ejemplos, pero vamos a comentar dos que pueden considerarse representativos y tienen relación con modificaciones en la dieta materna: uno producido por una deficiencia nutricional, y el otro como consecuencia de una sobrealimentación.

1.- Una dieta pobre en proteínas en la rata preñada da lugar a un cuadro en las crías adultas que se asemeja de alguna forma a las características del síndrome metabólico en el hombre, en el que una de sus particularidades es la resistencia insulínica (47). A su vez, se ha descrito que una dieta pobre en proteínas en la rata induce una hipometilación de los promotores del receptor activado por proliferadores peroxisomales- α (PPAR α) y del receptor de glucocorticoides (RG). Ello da lugar a un incremento en la expresión de PPAR α y de RG en el hígado de las crías tras el destete, así como en sus respectivos genes diana, tales como la acil-CoA oxidasa y la fosfoenol piruvato carboxicinas (PEPCK) (48). Al igual que el RG, los PPARs son factores de transcripción cuya expresión varía en la etapa perinatal (49), son dependientes de factores nutricionales (50) y por cambios en la dieta en determinadas etapas del desarrollo, modifican la expresión de parámetros clave del metabolismo, como son enzimas que controlan el metabolismo lipídico (51-53).

Es interesante hacer notar que en el caso de una dieta materna pobre en proteínas, los efectos epigenéticos se realizan de forma específica en determinados tejidos. De hecho, la hipometilación del PPAR α arriba comentada, se produce en hígado, corazón, cordón umbilical y cerebro, pero no en músculo esquelético, tejido adiposo o bazo (43). De todas formas, hay todavía aspectos por dilucidar, como conocer cómo se producen esas diferencias tisulares en la regulación epigenética de determinados genes, pero resulta evidente que este mecanismo parece ser responsable de muchos de los cambios permanentes que se producen en respuesta a un bajo contenido de proteínas en la dieta materna durante la gestación.

2.- La sobrealimentación pre- y pos-natal programa una predisposición permanente a la obesidad, y al consecuente riesgo de padecer diabetes y alteraciones cardiovasculares (54). Mediante el mapeo de la metilación de dinucleótidos CpG en genes promotores de DNA hipotalámico, se ha demostrado recientemente que la sobrealimentación durante la lactancia en la rata conlleva la hipometilación del promotor de la principal neurohormona orexigénica, el neuropéptido Y. Por el contrario, el promotor del gen hipotalámico de la neurohormona anorexigénica, la proopiomelanocortina (POMC) muestra hipermetilación de nucleótidos CpG en dos secuencias de unión que son esenciales para los efectos de la leptina (hormona producida y secretada por los depósitos grasos de un individuo, que actúa en núcleos hipotalámicos reduciendo el apetito) sobre la expresión de POMC (55; 56). Estos resultados demuestran que las alteraciones nutricionales durante la lactancia también alteran el patrón de metilación de genes hipotalámicos y, consecuentemente, regulan los genes que son críticos para el mantenimiento del peso corporal.

Conclusiones y consideraciones finales

Resulta evidente que las observaciones epidemiológicas relacionando el bajo peso al nacer con el padecimiento de determinadas patologías cuando adultos, como la obesidad y la diabetes, se han replicado extensamente. Esta predisposición a padecer enfermedades en el adulto como consecuencia de acontecimientos que tienen lugar en la etapa perinatal es el resultado de la programación fetal, por la que determinados estímulos o agresiones, y en particular los de tipo nutricional en etapas sensibles del desarrollo, producen efectos permanentes en la estructura y función del individuo, que llegan a afectar su salud en etapas avanzadas de la vida.

Los datos derivados de los modelos animales, ponen de manifiesto que un insulto dietético *in utero* o durante la lactancia producido por la malnutrición de la madre o el lactante, o por modificaciones en la composición de la dieta, programa una alteración permanente en la homeostasis del eje insulina/glucosa en la descendencia, predisponiéndola al desarrollo de diabetes y a otras patologías relacionadas, lo que supone un riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Suplementos funcionales y teóricamente saludables, como es el caso de los ácidos grasos ω -3, cuando son ingeridos en exceso por la madre durante la gestación y/o la lactancia, pueden llegar a

afectar la programación fetal, predisponiendo también a ciertas patologías, como la diabetes en el adulto.

Actualmente se empieza a dilucidar el mecanismo molecular que subyace en este fenómeno. Se ha comprobado que procesos epigenéticos pueden dar lugar a muy diversos fenotipos a partir de un determinado genotipo. Durante el desarrollo perinatal hay periodos críticos en los que estos procesos epigenéticos son susceptibles a las perturbaciones que puedan tener lugar en la nutrición materna, tanto en cuanto a cantidad como a calidad. El lograr entender los mecanismos responsables de la inducción de esos cambios epigenéticos puede llevar a proponer nuevas estrategias terapéuticas para prevenir o aminorar los efectos a largo plazo sobre la salud del adulto de los acontecimientos adversos que ocurran durante las primeras fases de la vida intrauterina y posnatal

Todas estas observaciones muestran la necesidad de garantizar una dieta suficiente, adecuada y equilibrada en la madre durante la etapa perinatal, así como evitar excesos y/o desviaciones nutricionales que puedan alterar la disponibilidad de nutrientes al feto y al lactante. Ello evitará alterar la secuencia de acontecimientos que tienen lugar a lo largo del desarrollo, afectando no solo las adaptaciones metabólicas y estructurales que tienen lugar normalmente durante la etapa perinatal, sino al riesgo de padecer determinadas patologías cuando adulto.

Agradecimientos

Como se puede derivar de las referencias bibliográficas que aquí se citan, una parte considerable de las aportaciones científicas al tema que hemos elegido para esta conferencia proceden de nuestro grupo de investigación denominado “Bioquímica Perinatal”, y se han realizado durante mi estancia en la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU, a lo largo de los últimos 15 años. Por ello, deseo manifestar mi más sincero y expresivo agradecimiento a todos los componentes de dicho grupo y a sus colaboradores afines, y de forma muy especial a la técnica del laboratorio, Milagros Morante, sin cuya constancia y eficiente contribución hubiera resultado imposible llevar a cabo estos estudios. Mi agradecimiento también a todas las instituciones que nos han concedido proyectos de investigación a lo largo de estos años: Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT, Ministerio de Educación y Ciencia),

Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), Programa de Cooperación Científica con Iberoamérica, Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (Ministerios de Educación y Ciencia), Unión Europea, Comunidad de Madrid, y Fundación Ramón Areces. De forma muy especial deseo manifestar mi agradecimiento a la Universidad CEU San Pablo, que en todo momento ha confiado en nuestra labor investigadora, aportándonos los medios necesarios para seguir manteniendo nuestra productividad científica, incluso en épocas de dificultades económicas como las actuales.

Muchas gracias.

Bibliografía

1. Cardiovascular disease: prevention and control. World Health Organization. 2009. Internet Communication.
2. **EFE.Madrid 30-1-2008.** Las patologías cardiovasculares, primera causa de muerte en España. Internet Communication.
3. **Hossain P, Kowar B and El Nahas M.** Obesity and diabetes in the developing world - A growing challenge. *N Engl J Med* 356: 213-215, 2007.
4. **Herrera E.** Metabolic changes in diabetic pregnancy. In: *Diabetology of Pregnancy*, edited by Djelmis J, Desoye G and Ivanisevic M. Basel: Karger, 2005, p. 34-45.
5. **Schaefer-Graf U, Graf K, Kulbacka I, Kjos S, Dudenhausen J, Velter K and Herrera E.** Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31: 1858-1863, 2008.
6. **Ortega H, Alvino G, Cetin I and Herrera E.** Gestational diabetes mellitus impairs fatty acid profile in umbilical artery but not in umbilical vein. *Diabetes Care* 32: 120-122, 2009.
7. **Herrera E and Dodds P.** Dietary fat, pregnancy and the prevention of heart disease. In: *Functional foods, cardiovascular disease and diabetes*, edited by Arnoldi A. Cambridge: Woodhead Publishing Limited and CRC Press, 2004, p. 283-306.
8. **Ascaso JF and y col.** Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes, 2009. *Av Diabetologia* 25, en prensa: 2009.
9. **Rojo Martínez G and y col.** Estudio epidemiológico de la diabetes en España. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes, CIBERDEM y Ministerios de Sanidad y Consumo, y Ciencia e Innovación. *Ministerio de Sanidad y Consumo* 2008.
10. **World Health Organization.** Obesity and overweight. 2009. Internet Communication
11. **Aranceta J and y col.** Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc)* 120: 608-612, 2003.
12. **Baskin ML, Ard J, Franklin F and Allison DB.** Prevalence of obesity in the United States. *Obesity Reviews* 6: 5-7, 2005.

13. **Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R and King H.** Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053, 2004.
14. **Neel JV.** Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 14: 353-362, 1962.
15. **Hales CN and Barker DJ.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-601, 1992.
16. **Herrera E and Ortega H.** Metabolism in normal pregnancy. In: Textbook of Diabetes and Pregnancy, edited by Hod M, Jovanovic L, Di Renzo GC, De Leiva A and Langer O. London: Informa Healthcare, 2008, p. 25-34.
17. **Roseboom TJ, Painter RC and de Rooj SR.** The Dutch famine of 1944-1945: Prenatal exposure to undernutrition and long-term consequences for glucose and insulin metabolism. In: Developmental Programming of Diabetes and Metabolic Syndrome, edited by Cerf ME. Kerala (India): Transworld Research Network, 2008, p. 1-25.
18. **Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ and Blecker OP.** Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 70: 811-816, 1999.
19. **Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell U and Leon DA.** Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *Br Med J* 312: 406-410, 1996.
20. **Barker DJ.** The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 25: 457-463, 1995.
21. **Hales CN.** Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 86 Suppl. 423: 184-187, 1997.
22. **Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ and Bleker OP.** Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 82: 248-252, 2000.
23. **Huxley RR and Neil HAW.** Does maternal nutrition in pregnancy and birth weight influence levels of CHD risk factors in adult life? *Br J Nutr* 91: 459-468, 2004.
24. **Yajnik CS.** Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 134: 205-210, 2004.
25. **Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E and Ramos MP.** Experimental models for studying perinatal lipid metabolism. Long term effects of perinatal undernutrition. In: Early nutrition and its later

consequences: new opportunities, edited by Koletzko B, Dodds P, Akerblom H and Ashwell M. Netherlands: Springer, 2005, p. 95-108.

26. **Herrera E, Lopez-Soldado I, Limones M, Amusquivar E and Ramos MP.** Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 76: 216-224, 2006.
27. **Herrera E and Ramos MP.** Malnutrition and altered dietary composition during the perinatal period may cause diabetes in adults. In: *Developmental Programming of Diabetes and Metabolic Syndrome*, edited by Cerf ME. Kerala (India): Transworld Research Network, 2008, p. 103-131.
28. **López-Luna P, Muñoz T and Herrera E.** Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci* 39: 1389-1393, 1986.
29. **Ramos MP, Crespo-Solans MD, Del Campo S, Cacho J and Herrera E.** Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E318-E328, 2003.
30. **Sevillano, J., Limones, M., Marciniak, J., de Castro, J., Herrera, E., and Ramos, M. P.** Maternal dietary restriction accelerates the age-related insulin resistance, and promotes hepatic lipid deposition in the adult offspring in a sex specific manner. 41st Annual Meeting of DPSG, OP10, pg. 19. 2009 (abstract).
31. **López-Soldado I, Munilla MA and Herrera E.** Long-term consequences of under-nutrition during suckling on glucose tolerance and lipoprotein profile in female and male rats. *Br J Nutr* 96: 1030-1037, 2006.
32. **Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG and Prescott SL.** Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy* 33: 442-448, 2003.
33. **Krauss-Etschmann S, Shadid R, Campoy C, Hoster E, Demmelmair H, Jimenez M, Gil A, Rivero M, Veszpremi B, Decsi T and Koletzko BV.** Effects of fish-oil and folate supplementation of pregnant women on maternal and fetal plasma concentrations of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid: a European randomized multicenter trial. *Am J Clin Nutr* 85: 1392-1400, 2007.
34. **Villar J, Merialdi M, Gülmezoglu AM, Abalos E, Carroli G, Kulier R and De Oni M.** Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: An overview of randomized controlled trials. *J Nutr* 133: 1606S-1625S, 2003.

35. **Amusquivar E and Herrera E.** Influence of changes in dietary fatty acids during pregnancy on placental and fetal fatty acid profile in the rat. *Biol Neonate* 83: 136-145, 2003.
36. **Amusquivar E, Rupérez FJ, Barbas C and Herrera E.** Low arachidonic acid rather than a-tocopherol is responsible for the delayed postnatal development in offspring of rats fed fish oil instead of olive oil during pregnancy and lactation. *J Nutr* 130: 2855-2865, 2000.
37. **Lopez Tejero D, Ferrer I, Llobera M and Herrera E.** Effects of prenatal ethanol exposure on physical growth, sensory reflex maturation and brain development in the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12: 251-260, 1986.
38. **Sima A and Sugimoto K.** Experimental diabetes neuropathy: an update. *Diabetologia* 42: 773-788, 1999.
39. **Waddington C.** Canalisation of development and inheritance of acquired characters. *Nature* 152: 563, 1942.
40. **Waterland RA and Garza C.** Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 69: 179-197, 1999.
41. **Junien C.** Impact of diets and nutrients/drugs on early epigenetic programming. *J Inherit Metab Dis* 29: 359-365, 2005.
42. **Burdge GC, Lillycrop KA and Jackson AA.** Nutrition in early life, and risk of cancer and metabolic disease: alternative endings in an epigenetic tale? *Br J Nutr* 101: 619-630, 2009.
43. **Lillycrop KA, Hanson MA and Graham CB.** Epigenetics and the influence of maternal diet. In: *Early life origins of human health and disease*, edited by Newnham JP and Ross MG. Basel: Karger, 2009, p. 11-20.
44. **Langley-Evans S.** Fetal nutrition and disease in later life. In: *Nutrition: a lifespan approach*, edited by Langley-Evans S. Ames: Wiley-Blackwell, 2009, p. 75-98.
45. **Bird A.** DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 16: 6-21, 2002.
46. **Fuks F, Hurd PJ, Wolf D, Nan X, Bird AP and Kouzaides T.** The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation. *J Biol Chem* 278: 4035-4040, 2003.
47. **Bertram CE and Hanson MA.** Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull* 60: 103-121, 2001.

48. **Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA and Burge GC.** Dietary protein restriction of pregnant rats and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 135: 1382-1386, 2005.
49. **Panadero M, Herrera E and Bocos C.** Peroxisome proliferator-activated receptor- α expression in rat liver during postnatal development. *Biochimie* 82: 723-726, 2000.
50. **González MC, Panadero MI, Herrera E and Bocos C.** PPAR α as target for pharmacological and nutritional agents affecting lipid metabolism. In: *New Emerging Pharmacological Targets in Metabolic Diseases*, edited by Vázquez-Carrera M. Kerala: Transworld Research Network, 2007, p. 1-48.
51. **Panadero M, Vidal H, Herrera E and Bocos C.** Nutritionally induced changes in the peroxisome proliferator-activated receptor- α gene expression in liver of suckling rats are dependent on insulinaemia. *Arch Biochem Biophys* 394: 182-188, 2001.
52. **Panadero M, Bocos C and Herrera E.** Relationship between lipoprotein lipase and peroxisome proliferator-activated receptor- α expression in rat liver during development. *J Physiol Biochem* 62: 189-198, 2006.
53. **Panadero MI, Herrera E and Bocos C.** Different sensitivity of PPAR α gene expression to nutritional changes in liver of suckling and adult rats. *Life Sci* 76: 1061-1072, 2005.
54. **Davidowa H and Plagemann A.** Insulin resistance of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed rats. *Neuroreport* 18: 521-524, 2007.
55. **Plagemann A and Harder T.** Hormonal programming in perinatal life: leptin and beyond. *Br J Nutr* 101: 151-152, 2009.
56. **Plagemann A.** “Fetal programming” and “functional teratogenesis”: an epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 32: 297-305, 2004.

Emilio Herrera Castellón. Nació en Sevilla (1939), y actualmente es Profesor Emérito de la Facultad de Farmacia de la Universidad San Pablo CEU (2009). Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid (1965) y Catedrático de Universidad (desde 1972). En 1995 fue nombrado Dr. Honoris causa en Medicina, Universidad de Lund (Suecia) y en 2009 Profesor Honorario de la Universidad Nacional del Litoral (Argentina).

Actividades de investigación y académicas. Posdoctorado en USA (Harvard University Medical School, de Boston y Northwestern University Medical School, de Chicago). Investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Profesor Agregado de Fisiología Animal (Fac. Biología, Universidad Complutense de Madrid), y Catedrático de Fisiología General (Fac. Biología, Univ. de Barcelona), de Bioquímica y Biología Molecular (Fac. Medicina, Universidad de Alcalá de Henares y de la Fac. de Ciencias Experimentales y de la Salud, Univ. CEU San Pablo). Director del Dpto. de Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, y Decano de la Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad CEU San Pablo.

Premios. De la Cruz Roja Española en Investigación Diabetológica; De Investigación Leandre Cervere; Nacional Leo en Investigaciones Diabetológicas; Novo, de la Sociedad Española de Diabetes; Trayectoria Científica del Instituto Danone (España); Ángel Herrera de Investigación, Fundación Universitaria San Pablo-CEU; The Jorgen Pedersen Medal, de la European Diabetes Association (DPSG) y The Norbert Freinkel Lecture Award, American Diabetes Association.

Productividad científica. Tesis doctorales dirigidas: 49. Presentaciones a Congresos: 646. Publicaciones científicas: 397, de las que 246 en revistas con Factor de Impacto (FI total: 734.62).

Otros títulos o distinciones. Coordinador del Grupo de Bioquímica Perinatal de la Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular. Presidente del “Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas” y de la Comisión Nacional de Bioquímica Clínica, Ministerios de Educación y Ciencia y de Sanidad y Consumo. Chairman del European Diabetes Pregnancy Study Group de la European Diabetes Association, First Editor del British Journal of Nutrition y miembro del Comité editorial de: The Open Diabetes Journal; Diabetes Review Letters, y J. Physiology and Biochemistry.