



CEU

*Universidad
San Pablo*

La alimentación de la madre gestante condiciona enfermedades del adulto

Emilio Herrera Castellón

Festividad de Santo Tomás de Aquino
28 de enero de 2011

La alimentación de la madre gestante condiciona enfermedades del adulto

Emilio Herrera Castellón

Festividad de Santo Tomás de Aquino
28 de enero de 2011

Universidad CEU San Pablo

La alimentación de la madre gestante condiciona 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. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2011, Emilio Herrera Castellón

© 2011, Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*

Julián Romea 18, 28003 Madrid

Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30

Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es

www.ceuediciones.es

Depósito legal: M-1592-2011



**Apoteosis de Santo Tomás de Aquino
de Francisco de Zurbarán:**

Inutiis est intellectus sine sapientia, quia sapientia iudicat et intellectus capit, et non valet capere nisi iudicet.

El entendimiento es inútil sin la sabiduría, porque la sabiduría juzga y el entendimiento capta; y no es bastante captar sin luego juzgar.

Santo Tomás de Aquino (S. ad Col. 1,3)

Introducción

Hace poco más de un mes, el Excmo. y Magnífico Sr. Rector de la Universidad, Don Rafael Sánchez Saus, me invitó a dirigirme a ustedes con ocasión del acto conmemorativo de la festividad de Santo Tomás de Aquino. No tuve más remedio que reconocerle que aunque me sentía enormemente honrado por esta invitación, mi limitado conocimiento de la obra de Santo Tomás me impedía hablar de ella con un mínimo de autoridad. Él me comentó que podía hablar de un tema científico que pudiera ser de interés general, por lo que acepté el reto con ilusión, aunque solamente el recuerdo de quienes anteriormente han ocupado esta tribuna me produce una considerable inquietud.

De todas formas, revisando textos relacionados con Santo Tomás, he podido constatar que amó profundamente la verdad. La buscó allí donde pudiera manifestarse, poniendo de relieve al máximo su universalidad (1) . De hecho, en la declaración *Gravissimum educationis* del Concilio Vaticano II sobre la educación cristiana, n.10, se exhorta a las escuelas de grado superior a que “cada disciplina se cultive según sus propios principios, sus propios métodos y la propia libertad de investigación científica, a fin de que cada día sea más profunda la comprensión que de ella se alcance y, teniendo en cuenta con esmero las investigaciones más recientes del progreso contemporáneo, se perciba con profundidad mayor cómo la fe y la razón tienden a la misma verdad, siguiendo las huellas de los doctores de la Iglesia, sobre todo de Santo Tomás de Aquino”.

Con el propósito de asumir fielmente esta exhortación, decidí hablarles de un tema que es actual, que podía ser de interés incluso para los profanos en las disciplinas biomédicas, y en el que nosotros hemos hecho alguna aportación

original, que puede ser relevante. En los últimos años se ha reconocido que alteraciones en la alimentación de la madre durante la gestación y/o la lactancia dan lugar a cambios en el desarrollo perinatal, con consecuencias en el riesgo de padecer determinadas enfermedades en el adulto. Más recientemente se ha reconocido que dicho riesgo puede ser incluso transmisible de padres a hijos, de forma que sin modificaciones en la dotación genética heredada de los padres (es decir, en la estructura de nuestro DNA), se producen cambios reversibles en las moléculas del DNA y en las proteínas que se unen a él. Ello hace que unos genes se expresen o no, en función de factores externos. Este proceso es contemplado por una disciplina, la *epigenética* (del griego epi, “en” o “sobre”), que aunque fue descubierta en el siglo XIX y su término acuñado ya en 1939 por Conrad Waddington (2), sólo hasta recientemente no ha adquirido una especial relevancia, y se refiere a cambios que ocurren en el genoma contenido en el DNA, que no implican una alteración de la secuencia de las bases que lo componen, pero que son transmisibles a la descendencia y condiciona la predisposición a determinadas enfermedades.

Así pues, aprovechando nuestra propia experiencia en el tema y por sus implicaciones en la salud de la población, en esta presentación pretendo transmitirles información sobre la forma en que cambios en la alimentación de la madre durante la gestación y/o la lactancia afectan a la predisposición de su descendencia a padecer determinadas enfermedades en el adulto. Estas enfermedades son precisamente las que su prevalencia está creciendo más rápidamente y de forma alarmante en la población actual. También pretendo asomarles al mecanismo que se está vislumbrando que subyace en este fenómeno. Hasta hace apenas unos años, la cuestión de la herencia biológica se ha venido explicando en base a la estructura de nuestro genoma contenido en el DNA, como único material hereditario que determina los rasgos que diferencian un organismo de otro, y que se transmite de generación en generación. Se atribuía incluso a mutaciones irreversibles que afectaban la secuencia normal del DNA como responsables de determinadas patologías, incluidas las más frecuentes en la población, como las enfermedades cardiovasculares o el cáncer. En los últimos años se está evidenciando que esta visión era incompleta. Se atisba que factores externos que no alteran la secuencia genética fundamental, pueden influir también en la expresión de genes de forma transmisible a la descendencia, con consecuencias en la salud. Entre esos factores se encuentra la alimentación, cuya influencia se ejerce especialmente en periodos concretos de la vida, donde destaca de forma especial la etapa periuterina, en la que

los nutrientes que llegan al feto o al lactante pueden condicionar de forma importante su salud cuando adulto.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad en los adultos

Como se muestra en la figura 1, las dos principales causas de mortalidad en la población mundial son las enfermedades cardiovasculares y las relacionadas con condiciones perinatales y deficiencias nutricionales. Cada una de ellas suponen hasta un 30% del total de muertes, siendo las enfermedades cardiovasculares las de mayor incidencia en los países industrializados (3; 4). La proporción de esta mortalidad aumenta 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. Incluso en España, a pesar de las conocidas ventajas de nuestra dieta mediterránea, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares son también superiores a cualquier otra enfermedad, siendo incluso superior en mujeres (del orden de un 39%) que en hombres (un 29%) (5).

Es obvio, por tanto, el interés en detectar los factores que inducen a padecer estas enfermedades, y en la búsqueda de estrategias para reducirlos o evitarlos. Los principales factores de riesgo de padecerlas 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 estos factores interesa destacar a la diabetes y la obesidad, pues son dos patologías cuya incidencia está aumentando de forma alarmante en la población mundial (6), y son considerados factores de riesgo independientes en el desarrollo de dichas enfermedades cardiovasculares, incluso en niños (7).

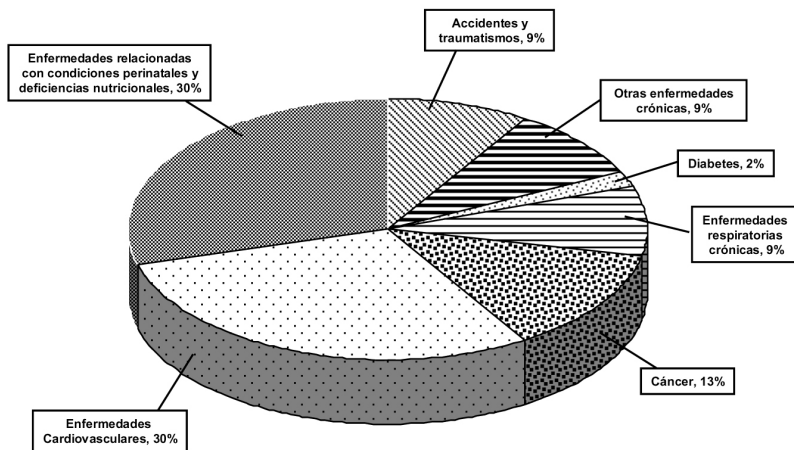


Figura 1. Causas estimadas de mortalidad en la población mundial de toda las edades, en 2008. Tomado de *World Health Organization and Health Agency of Canada, 2009*

Epidemia de diabetes y obesidad en la población

Diabetes

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 (8) así como en su(s) feto(s) (9; 10) . 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 segrega suficiente cantidad de insulina para compensar dichos aumentos de glucosa en sangre. En condiciones normales, la insulina se segrega del páncreas a la sangre cuando aumentan los niveles de glucosa (por ejemplo, tras las comidas), siendo también la hormona que más eficazmente facilita la captación y metabolización de dicha glucosa por los tejidos. Así pues, cuando el páncreas no segrega suficiente cantidad de insulina ante el estímulo de aumentos de la glucosa, los niveles de glucosa en sangre aumentan de forma desproporcionada, con otras alteraciones metabólicas que en su conjunto constituyen la denominada **diabetes del tipo 1**. A veces ocurre que el páncreas segrega suficiente cantidad de insulina tras el estímulo de aumentos

en los niveles de glucosa, pero las células que normalmente deben responder a la hormona no lo hacen por tener algún defecto en la denominada **cascada de señalización de la insulina**, con lo que no hay activación de la captación de glucosa e igualmente se produce hiperglucemia. Esta es la denominada **diabetes del tipo 2**, cuyo desarrollo es multifactorial: resistencia insulínica, estilo de vida sedentario, envejecimiento y obesidad.

La prevalencia de diabetes, en particular la del tipo 2, ha aumentado enormemente en los últimos años, y esta tendencia ha permitido estimar el número de individuos que la padecerán en unos años. Así, mientras que en el año 2000 había un número de diabéticos en el mundo de 171 millones, se ha estimado que su prevalencia en el 2030 será de unos 439 millones (11; 12) (figura 2). En España, el porcentaje de diabéticos es aún moderado (del orden del 8 al 10% de la población) en relación a otros países, pero también está aumentando progresivamente (13), de forma que mientras que en el año 2000 había 2.71 millones, se estima que en el 2030 serán 3.75 millones (12)

La probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular en un individuo aumenta progresivamente, en función de la presencia conjunta de distintos factores de riesgo. Sin embargo, aunque el número de esos factores sea moderado, la presencia de diabetes incrementa enormemente dicha probabilidad. Así, la presencia de un tipo u otro de diabetes aumenta el efecto negativo de la combinación de otros factores de riesgo cardiovascular. De hecho, a pesar de que se han establecido estrategias para reducir este riesgo (14), la patología cardiovascular continua siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes diabéticos (15).

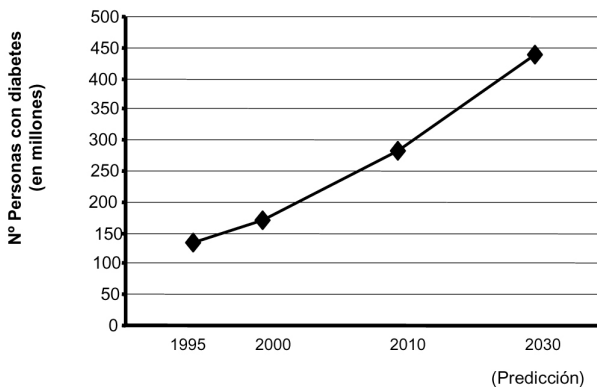


Figura 2. Prevalencia de diabetes en la población mundial. Tomado de la ref. (11).

Obesidad

La obesidad es el otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular que merece ser comentado, dado su progresivo incremento en la población, y porque se encuentra íntimamente asociado a la diabetes, de forma que se ha llegado a acuñar el término **diabesidad** para definir la confluencia de ambos en una gran parte de la población (11).

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), diferenciándose los sujetos de bajo peso (IMC <18.5), normales (IMC 18.5-24.9), sobrepeso (IMC 25.0-29.9) y obeso (IMC >30).

La incidencia de obesidad en la población también está aumentando de forma alarmante y desmesurada. Actualmente se estima una prevalencia mundial que alcanza los 3.000 millones de personas con sobrepeso, y unos 400 millones con la consideración de obesas (16). Como se muestra en la figura 3, al igual que en otros países de nuestro entorno, la prevalencia de sobrepeso en España ha ido aumentando progresivamente en los últimos años, llegando a superar actualmente el 50% de la población, y la prevalencia de obesidad en la población adulta oscila entre 13-16% (17). En los últimos años esta prevalencia de obesidad está aumentando también en los niños, en los que en nuestro país ya llega a alcanzar valores de un 18% de sobrepeso y 14% de obesos (11; 18; 19), variando en función del sexo y la población. 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 (20).

La diabetes tipo 2 es el principal problema de salud relacionado con la obesidad (15), de forma que se ha estimado que un IMC igual o superior a 25% es un factor de riesgo importante de desarrollar diabetes tipo 2. Esta relación explica la existencia de un incremento paralelo en la prevalencia de diabetes y peso corporal, como se ha observado en la población de Estados Unidos entre los años 1990 y 2000 [figura 4 y ref. (21)]. A su vez, con excepción del riesgo de mortalidad por enfermedad digestiva y pulmonar en sujetos de muy bajo IMC, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y diabetes aumenta enormemente a medida que el valor de IMC es mayor.

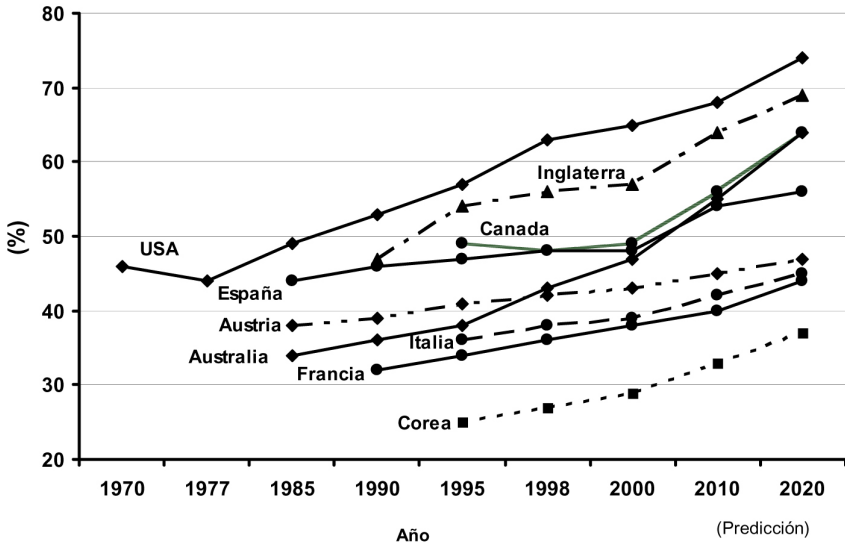


Figura 3. Proporción de personas con sobrepeso en distintos países. Tomado de ref. (22).

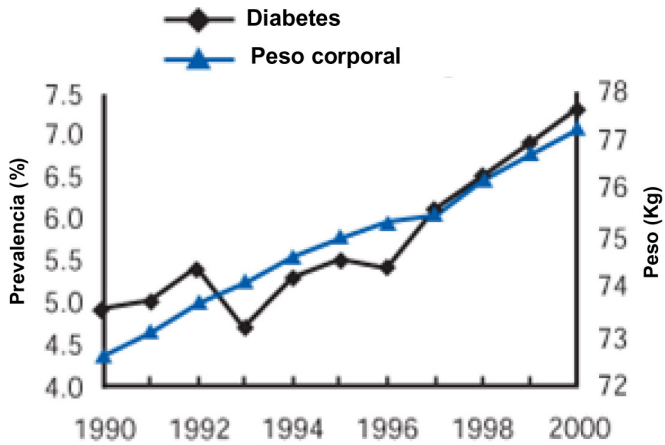


Figura 4. Prevalencia de diabetes y obesidad en adultos en Estados Unidos de América a lo largo de los años 1990 y 2000. Tomado de la ref. (23)

Origen fetal de enfermedades del adulto: Programación fetal

De lo expuesto mas arriba, resulta evidente que la obesidad y la diabetes tipo 2 se encuentran normalmente asociadas, su prevalencia está aumentando de forma alarmante a nivel mundial, tanto en adultos como en la población infantil, y constituyen un importante factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de mortalidad en la población occidental. Todo ello obliga a buscar estrategias para frenar su desarrollo. Aparte de cambios en los hábitos de vida, donde se incluyen la dieta tanto en cuanto a cantidad como a calidad, el ejercicio y eliminación del tabaquismo, entre otros, hay individuos adultos que manteniendo una dieta equilibrada y 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 gran parte en episodios que tuvieron lugar durante la etapa de vida intrauterina y primeras fases de la etapa postnatal.

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 (24). 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 época 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 el incremento dramático de obesidad y diabetes tipo 2 que ha tenido lugar en las últimas dos generaciones.

Más recientemente, en base a estudios que muestran una relación entre bajo peso al nacer y una elevada incidencia de diabetes, obesidad, síndrome metabólico y otras patologías relacionadas con enfermedades cardiovasculares, que han sido replicados por varios autores, se ha emitido una nueva hipótesis para explicar este fenómeno (25-29) Esta hipótesis ha sido denominada **fenotipo ahorrador**,

origen fetal de la enfermedad o programación fetal, y se fundamenta en los factores que condicionan el desarrollo fetal, los cuales se resumen en la figura 5. El fenómeno se denominó **programación**, porque el feto estaba programado para mostrar efectos a largo plazo, en etapas posteriores a que hubiera desaparecido la causa, como por ejemplo la restricción de nutrientes. Dicha programación estaría influenciada tanto por las características genéticas del feto y las condiciones medioambientales a las que se encuentra sometido durante la vida intrauterina, como por la situación nutricional postnatal.

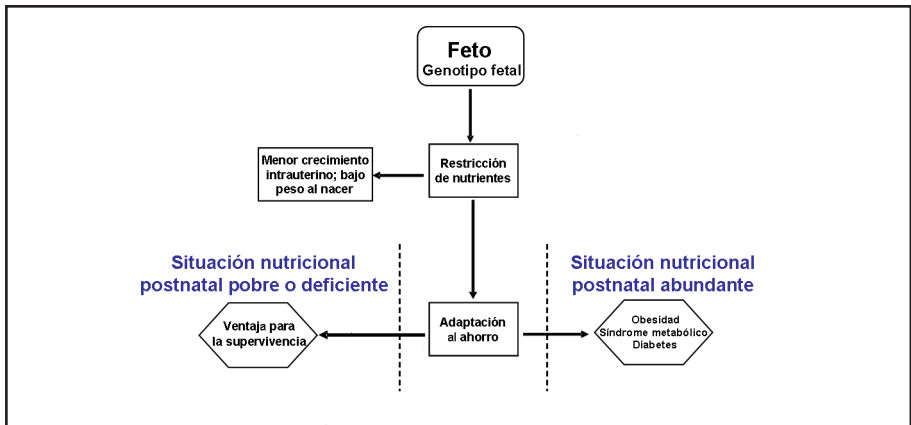


Figura 5. Factores que condicionan la programación fetal en circunstancias de restricción nutricional

En condiciones normales, a lo largo de la gestación se produce una serie de cambios metabólicos en la madre (30; 31), dirigidos específicamente a garantizar el adecuado aporte de nutrientes al feto para sostener su normal desarrollo (figura 6). Sin embargo, cuando la madre está malnutrida, los cambios que ocurren en el metabolismo materno, llegan a afectar a su descendencia (32; 33). En estas condiciones, 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 al desarrollo de una resistencia insulínica. Estas características pueden ofrecerle claros beneficios para la supervivencia postnatal en condiciones de escasez, pero le predisponen al desarrollo de obesidad, intolerancia glucídica y de diabetes tipo 2 en situaciones de abundancia nutricional.

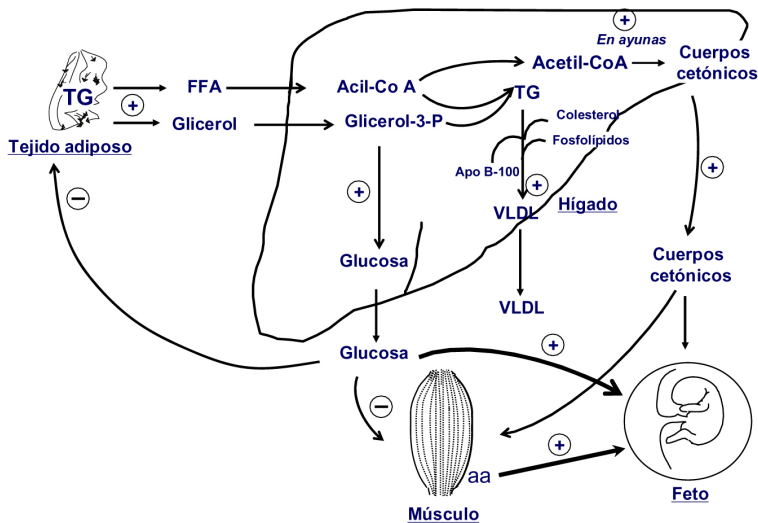


Figura 6. Esquema de los principales cambios metabólicos que ocurren en la gestante durante el último tercio de la gestación, para sostener el rápido desarrollo fetal que tiene lugar en esta etapa.

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

Estudios epidemiológicos que relacionan un bajo peso al nacer y riesgo de patologías en el adulto

Hace unos años se observó en la ciudad inglesa de Hertfordshire un incremento en la proporción de diabetes del tipo 2 en sujetos adultos que habían nacido con bajo peso (25; 34). Posteriormente se describió una relación similar en la ciudad sueca de Uppsala (35). Sin embargo, en estos estudios era difícil demostrar que ese bajo peso al nacer era debido directamente a una malnutrición de las madres durante la gestación y/o algún otro factor mediambiental responsable del aumentado riesgo de padecer diabetes en esos sujetos cuando adultos.

Era por tanto necesario encontrar algún estudio epidemiológico en el que el bajo peso al nacer se asociara directamente a la malnutrición materna, y fuera éste el único factor determinante del riesgo de la mencionada patología en los adultos. Ello se ha conseguido al analizar los resultados de la denominada **hambrión holandesa**, en la que la deficiencia nutricional se limitó a unos cuantos meses, de forma que la población adulta nacida en esa etapa ha podido relacionarse con los nacidos con anterioridad o posteriormente a ella. Por la importancia de

estos estudios para entender el papel de la nutrición materna en la salud de los adultos, merece la pena describir brevemente sus principales características:

La **hambruna holandesa** ocurrió a finales de la Segunda Guerra Mundial, entre Septiembre de 1944 y Mayo de 1945 (36). El interés del estudio está en que dicha hambruna fue impuesta a una población que estaba bien alimentada, que 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.

Desde los años 90 hasta hoy (cuando esas personas que habían sufrido una severa restricción nutricional durante su etapa intrauterina, ya han cumplido 50-65 años), se han publicado varios trabajos (36; 37) 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 una mayor incidencia de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (figura 7).

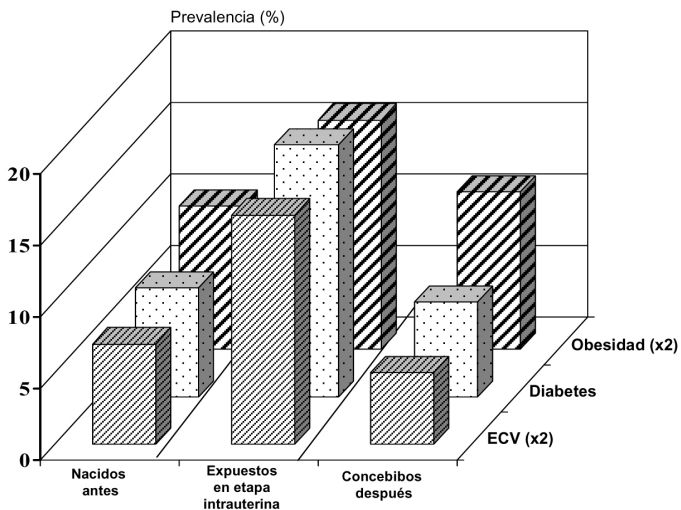


Figura 7. Situación de salud de hombres y mujeres adultos (50-59 años), que habían estado expuestos a la *hambruna holandesa* durante la etapa perinatal. (EVC= Enfermedades cardiovasculares). Tomado de la ref. (36)

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 las mencionadas patologías (35; 38-40).

A pesar de estos antecedentes, hay estudios en los que se llega a cuestionar la hipótesis de la programación fetal (41; 42) o 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 en el adulto (43; 44). Ello ha llevado a realizar estudios con modelos animales apropiados, en los que de una forma bien controlada se puedan lograr resultados que permitan apoyar o refutar dicha hipótesis, así como lograr conclusiones que puedan llegar a ser definitivas.

Estudios experimentales

El alarmante incremento de la diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares 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 alteraciones en el desarrollo intrauterino y el riesgo de sufrir esas patologías en el adulto. Estos estudios experimentales pueden llevar a identificar los factores responsables de dicho riesgo, o al menos, que contribuyen a ese fenómeno, e incluso llegar a establecer el mecanismo por el que se produce, a fin de proponer estrategias para prevenirlos.

Para este tipo de estudios, resulta evidente la necesidad de utilizar modelos animales que permitan investigar todas esas cuestiones, así como establecer la ventana temporal de mayor vulnerabilidad, el grado de agresión frente a la respuesta, el papel de los cambios en la cantidad y calidad de la dieta, etc. Para abordar estas cuestiones es necesario utilizar animales con un tiempo de gestación y expectativa de vida relativamente cortos, así como hábitos alimenticios próximos al hombre. Estos aspectos son cumplidos satisfactoriamente por la rata de laboratorio, que es fácil de mantener y cruzar en condiciones perfectamente controladas, tiene un tiempo de gestación relativamente corto, de 21.5 días, cada animal tiene normalmente más de 10 crías, 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 (32; 45).

Respuesta a una reducción de la ingesta durante la gestación

Diversos autores han realizado estudios de malnutrición severa durante la gestación en la rata, con periodos de intervención bien a lo largo de toda la gestación o solamente durante su segunda mitad (del día 11 al 21.5). Consistentemente, todos los trabajos realizados han encontrado en las crías adultas, a 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. (33)].

Al igual que ocurre en la gestación humana (46), por estudios anteriores sabemos que el crecimiento del feto en la rata es exponencial (figura 8), de forma que en los primeros dos tercios de la gestación (etapa embrionaria e inicio de la etapa fetal), en que espontáneamente la madre tiende a aumentar su ingesta, el peso del embrión es muy pequeño. Esta escasa necesidad de nutrientes por parte del embrión permite que se produzca un incremento de las estructuras específicas de la madre (es decir, que aumente el peso materno, libre del *conceptus*),

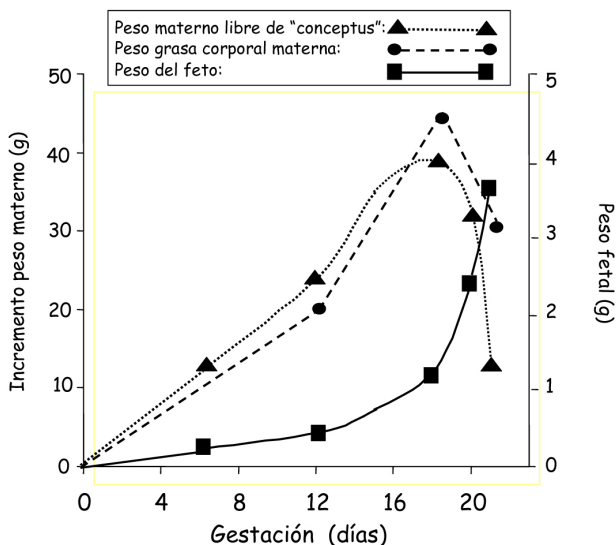


Figura 8. Incremento de peso corporal libre de las estructuras feto-placentarias (*conceptus*) y de la grasa corporal de la madre, así como peso del feto a lo largo de la gestación en la rata. Tomado de las referencias (47-49)

correspondiente a su vez al incremento de su contenido en grasas (figura 8). Ello permite que el exceso de calorías que ingiere la madre sea acumulado en forma de grasas (31; 50; 51). Sin embargo, como también se muestra en la figura 8, en el último tercio de la gestación el crecimiento del feto es muy rápido, y esas reservas grasas que había acumulado la madre en su tejido adiposo en los dos primeros tercios de la gestación, son movilizadas y contribuyen muy eficazmente a garantizar el aporte de nutrientes necesarios para sostenerlo (47). También hemos demostrado que estos cambios en el metabolismo materno se producen en respuesta a cambios que ocurren 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 (52). Precisamente, puesto que la malnutrición materna durante la gestación predispone al desarrollo de diabetes en su descendencia (33), hipotetizamos que una disminuida capacidad de la madre para acumular esas reservas grasas durante la primera parte de la gestación, podría tener importantes consecuencias a largo plazo en la salud de su descendencia.

Así pues, nuestro objetivo ha sido determinar los efectos de una malnutrición moderada durante 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 su descendencia. Este planteamiento pensamos que podía tener relevancia desde el punto de vista de la situación en el hombre, ya que, por un lado, se dan situaciones en las que en las primeras semanas de embarazo, la mujer no conoce que lo está, y por otro lado, también llega a ocurrir que para evitar un incremento manifiesto de su peso corporal, precisamente durante esta primera parte de la gestación, hay mujeres que tienen especial prevención de incrementar su ingesta, impidiendo así el normal acumulo de reservas grasas.

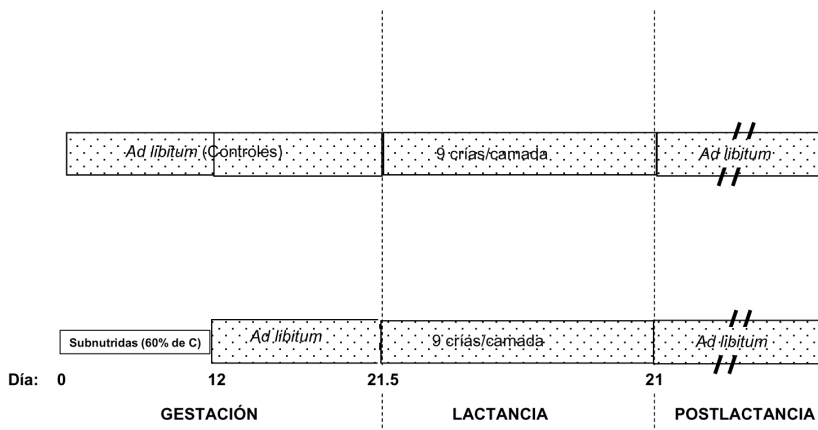


Figura 9. Diseño experimental de subnutrición durante la primera mitad de la gestación en la rata con el 60% de la ingesta tomada por controles, alimentadas *ad libitum*

El modelo experimental que hemos utilizado se resume esquemáticamente en la figura 9, y ha consistido en mantener 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; grupo de ratas **subnutridas**), tras lo cual estos animales fueron alimentados igual que sus controles. Las crías de ambos grupos fueron estudiadas después del destete, a distintas edades (32; 45). El aumento de peso corporal de la madre durante la primera mitad de la gestación fue muy inferior en las gestantes subnutridas que en sus controles, y la diferencia correspondía principalmente a una disminución en la masa de sus depósitos grasos (tejido adiposo). A su vez, aunque habían sido alimentadas igual que las ratas controles durante la segunda mitad de la gestación (del día 12 al 21.5), las 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). Como se muestra en la figura 10, a los 4 meses de edad, las crías macho de madres que habían sido subnutridas en la primera mitad de la gestación ya presentaban una menor sensibilidad a la insulina que las crías del mismo sexo, nacidas de las madres controles. En estas mismas crías macho, a los 8 meses de edad, como cabía esperar, disminuyó la respuesta a la insulina en los dos grupos, ya que con la edad disminuye de forma natural

la respuesta a la insulina, pero se mantenían los valores significativamente más bajos en las crías de madres que habían sido subnutridas que en sus controles. En las ratas hembras, el índice de sensibilidad a la insulina es bastante superior al de los machos, y a los 4 meses de edad, no se observaron diferencias significativas entre las crías de madres controles y de subnutridas. Sin embargo, a los 8 meses de edad, mientras que la sensibilidad a la insulina se mantuvo en las crías hembras de las madres controles al mismo nivel que las de 4 meses, en el caso de las crías de las madres que habían sido subnutridas se produjo una drástica disminución de este parámetro (figura 10). Este efecto produjo importantes trastornos metabólicos que, por ejemplo, en el caso de las hembras de 19 meses de edad, descendientes de madres que habían sido subnutridas durante la primera mitad de la gestación, mostraban un elevado acumulo de lípidos en hígado (esteatosis hepática). Observamos también que cuando estas ratas hembras procedentes de madres que habían estado subnutridas durante la primera mitad de la gestación eran cruzadas con machos controles, sus crías también presentaban claras alteraciones metabólicas. Ello pone de manifiesto que el defecto metabólico producido en la descendencia de madres que sufren malnutrición durante la primera mitad de la gestación, se mantiene incluso en la segunda generación.

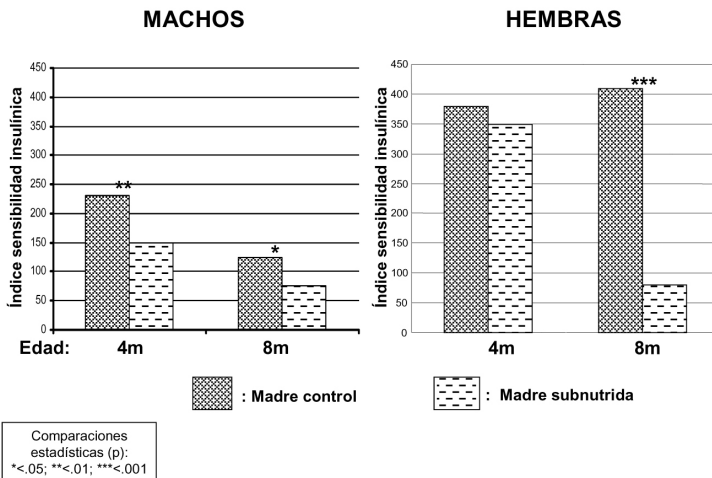


Figura 10. Índices de sensibilidad insulínica a distintas edades en las crías de ratas que durante la primera mitad de la gestación se habían mantenido subnutridas (60% la ingesta recibida por las ratas controles). Datos metodológicos y análisis más detallado de los resultados en ref. (53)

En conclusión, la malnutrición de la madre durante la primera mitad de la gestación le impide el acumulo de reservas grasas, lo que produce una disminución en la disponibilidad de nutrientes para ser transferidos al 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, y aunque este efecto ocurre antes en machos que en hembras, en éstas se produce de una forma drástica a edad más avanzada, causándole graves trastornos metabólicos en el envejecimiento, como es la esteatosis hepática. También hemos observado que la alteración que se produce en la primera generación de madres que fueron subnutridas durante la primera mitad de la gestación permanece incluso en su segunda generación, demostrando así el paso transgeneracional del transtorno producido por una deficiencia nutricional en una fase crítica da la gestación, como es su primera mitad.

Consecuencias a largo plazo de una reducción de la ingesta durante la lactancia

Otra situación que podía tener consecuencias a largo plazo era una malnutrición durante la lactancia, lo cual puede también ocurrir en niños de madres lactantes pero con una dieta insuficiente, de composición desequilibrada o con ingestión elevada de bebidas alcohólicas, que por estudios experimentales anteriores sabemos que son situaciones conocidas de baja producción de leche y/o alterada composición de ésta (54; 55). Así pues, para investigar los efectos a largo plazo de la malnutrición de las crías, 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 en el caso de las ratas **controles**. Sin embargo, en el grupo experimental aumentamos el número de crías por camada a 16/madre lactante (crías **malnutridas**), con lo que el acceso a la leche materna era considerablemente menor que en las crías de ratas controles (56). Desde el destete (día 21 de edad), todos los animales fueron alimentados *ad libitum*. El aumento de peso y tamaño corporales durante la lactancia fueron inferiores en las crías que habían sido malnutridas durante la lactancia que en las controles, y esta diferencia se mantuvo hasta la edad adulta, a pesar de haber sido alimentadas *ad libitum* desde el destete.

En estas crías, a los 12 meses 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 11 y ref. (56)].

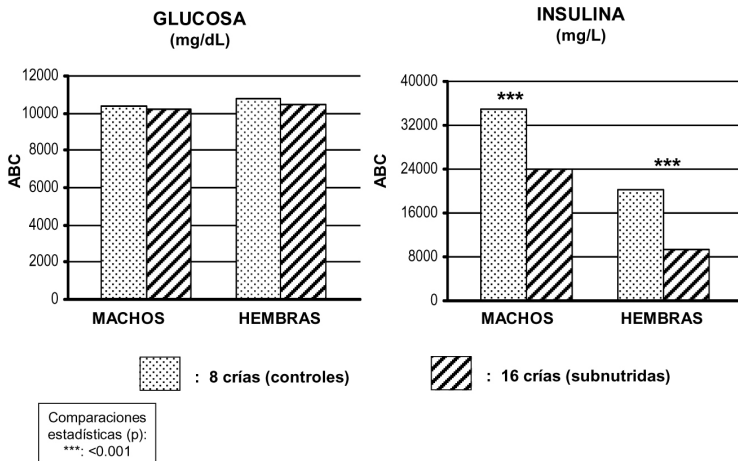


Figura 11. Respuesta a la sobrecarga oral de glucosa (2 g/Kg) en crías de 12 meses de edad, que fueron lactadas en camadas de 8 ó 16 crías/madre (controles o subnutridas). Los datos se expresan como el área bajo la curva (ABC) de los valores de glucosa e insulina a lo largo de 60 min tras la administración de la glucosa. Otros detalles experimentales en la ref. (56)

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 incapacidad de las células del páncreas productoras de insulina (las células β) a responder correctamente al estímulo insulínico de la glucosa, y consecuentemente un mayor riesgo de desarrollar diabetes en los animales adultos que habían sufrido la malnutrición durante la lactancia.

Efectos de cambios en la composición de la dieta durante la etapa perinatal

Existían antecedentes en la bibliografía de que cambios drásticos en la composición de la dieta en la rata, como por ejemplo, una disminución importante en el contenido de proteínas durante la gestación, tenía consecuencias negativas a corto y largo plazo en la salud de su descendencia (menor desarrollo intrauterino, hipertensión y alterada funcionalidad del páncreas) (57-60). A nosotros nos ha interesado estudiar los efectos de cambios moderados en la composición de grasas del alimento que recibían los animales durante la gestación y la lactancia, sin modificar su cantidad. 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, pero en esos estudios los animales habían sido alimentados durante la gestación con una dieta conteniendo una proporción exageradamente alta de grasa saturada (30-40%) (61-63). 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 graso 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 (64-66). 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 graso 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 todas las crías fueron alimentadas con la dieta estándar del animalario. Una parte de los resultados obtenidos en este estudio ya han sido publicados (32; 45; 67; 68).

Como se muestra en la figura 12, al nacer, las crías de madres alimentadas con dieta de aceite de pescado pesaban menos que las de aceite de oliva, aunque su tamaño corporal era igual en las crías de ambos grupos. Sin embargo, al final de la lactancia (día 21 de edad), tanto el peso como el tamaño corporal eran sustancialmente más bajos en las crías de madres alimentadas con dieta conteniendo aceite de pescado que las de dieta con aceite de oliva. En estas crías realizamos una serie de pruebas de maduración corporal y psicomotora, siguiendo protocolos desarrollados previamente por nuestro grupo (69). Como se muestra también en la figura 12, observamos que la edad de adquisición de determinados reflejos psicomotores (reflejo de rotación en superficie, SRR, o en caída, ARR) era siempre significativamente superior en las crías de madres alimentadas con dieta de aceite de pescado que en las de dieta de aceite de oliva (68). Ello indica un evidente retraso en el desarrollo corporal y en la maduración psicomotora en las crías del primer grupo.

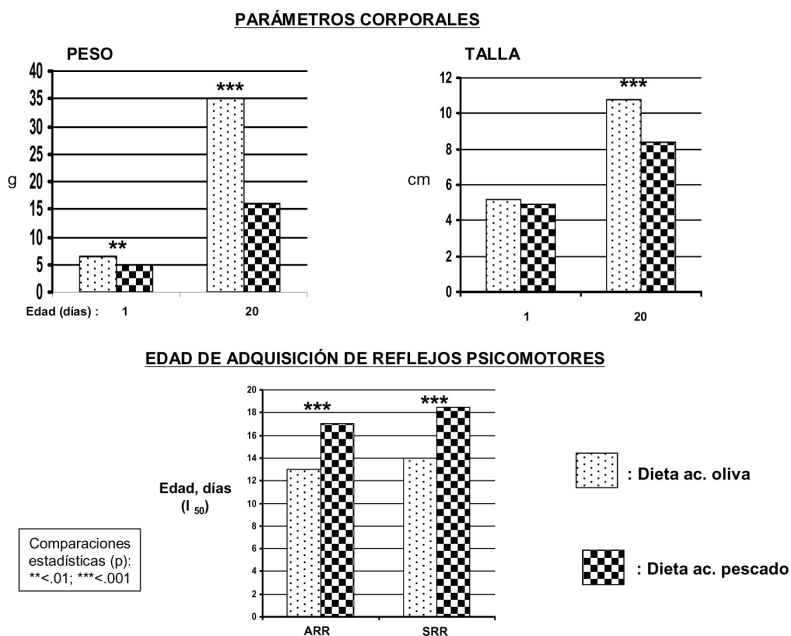


Figura 12. Peso corporal, talla, y edad de aparición de reflejos aéreo (ARR) y de superficie (SRR) en crías de ratas alimentadas con dieta conteniendo aceite de pescado o de oliva. Otros detalles en ref. (68)

Estudiamos también la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa en ratas de distintas edades, y nos encontramos que cuando los animales eran de edad avanzada (18 meses de edad), aquellos procedentes de madres que habían sido alimentadas con dieta conteniendo aceite de pescado durante la lactancia, 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 (figura 13). Estos resultados ponen de manifiesto que variaciones en la composición de ácidos grasos en la dieta materna durante la lactancia, y en particular un exceso de ácidos grasos ω -3, no solo retrasa el desarrollo postnatal de los animales, sino que produce una resistencia a la insulina en las crías cuando adultas, predisponiéndolas al desarrollo de diabetes.

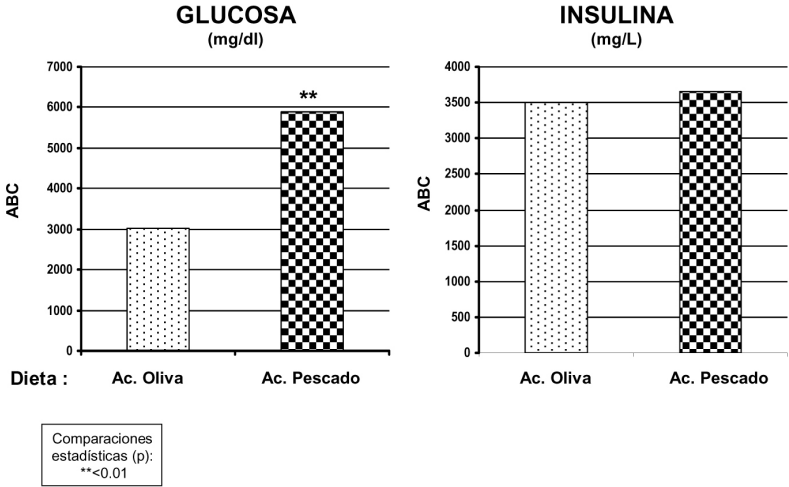


Figura 13. Sobrecarga oral de glucosa (2 g/Kg de peso corporal) en ratas macho de 18 meses de edad, cuyas madres habían estado alimentadas con dieta conteniendo aceite de pescado o aceite de oliva, como único componente graso no-vitaminico durante la lactancia. Los datos se expresan como el área bajo la curva (ABC) de los valores de glucosa e insulina a lo largo de 60 min tras la administración de la glucosa. Composición de las dietas en la ref. (68) y otros detalles experimentales en ref. (70).

Procesos epigenéticos en el origen fetal de enfermedades en el adulto

Ante la evidencia de que cambios en la cantidad y/o calidad de la alimentación materna durante la gestación y/o la lactancia predisponen al desarrollo de determinadas enfermedades en su descendencia cuando adultos, ha sido necesario investigar el mecanismo molecular que subyace en este fenómeno, no solo por su interés puramente científico, sino para poder establecer estrategias efectivas de prevención. Recientemente se ha propuesto que el mecanismo implica cambios epigenéticos que afectan a la transcripción génica.

Para entender este proceso hay que tener en cuenta que el DNA conteniendo todo el material genético, utiliza un lenguaje basado en cuatro letras (las cuatro bases nitrogenadas, A, C, G y T), de las que dispone un total de 3.000 millones de pares. Estas letras se combinan en palabras de tres, que determinan la secuencia de aminoácidos en las proteínas, que son las moléculas que dotan de estructura y funciones específicas a los organismos. Esta visión resulta incompleta, ya que aunque todas las células del organismo poseen la misma dotación génica (es decir, los mismos genes contenidos en su DNA), no permite explicar por qué cada tipo de célula expresa determinados genes y no otros, y ello hace, por ejemplo, que una neurona sea muy distinta a una célula muscular o a una célula hepática. Tampoco explica por qué dos gemelos genéticamente idénticos tienen caracteres muy distintos, o uno desarrolla cáncer y el otro no.

Recientemente se está empezando a dar una explicación a estos fenómenos, gracias a la *epigenética*, que estudia los cambios heredables que no dependen de la secuencia de bases del DNA. Para entender el proceso es necesario recordar cómo se encuentra la molécula del DNA en la célula, así como tener en cuenta que los genes son fragmentos del DNA (alrededor de 30.000 en el genoma humano), que se expresan formando moléculas de RNA-mensajero (transcripción), que a su vez rigen la formación de una proteína (traducción). En cada célula el DNA está formado por una larga fibra de unos 2 metros de longitud (la cromatina), que se encuentra empaquetada o condensada de tal forma que llega a confinarse dentro del núcleo (figura 14), el cual tiene un diámetro alrededor de un millón de veces más pequeño. A esta condensación del DNA contribuyen unas **proteínas empaquetadoras**, las histonas y proteínas no histonas, que permiten la formación de pequeñas unidades de enrollamiento, que son los **nucleosomas** (figura 14). La forma en que este DNA (o trozos del mismo) es empaquetado determina su funcionamiento. De hecho,

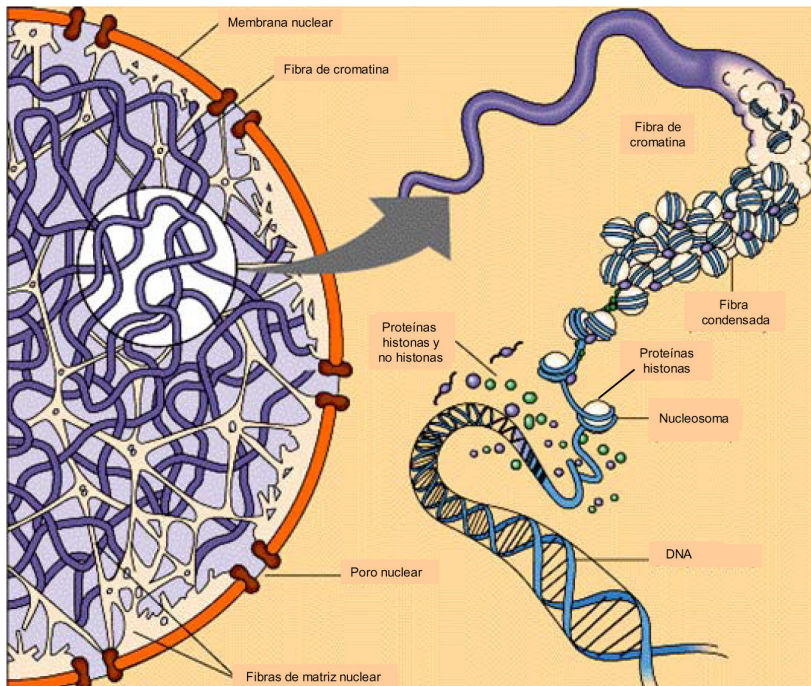


Figura 14.- Niveles de la estructura de la cromatina. A la derecha se muestra una imagen más ampliada de una fibra de cromatina, que en parte se encuentra en forma condensada y en parte en forma abierta. Tomada de la ref. (71)

sabemos que añadiendo un grupo metilo a determinadas bases de la cadena del DNA (normalmente a unidades de citosina), se llega a condensar la cromatina, inhibiendo la accesibilidad al mismo de los factores de transcripción y del resto de la maquinaria necesaria para la transcripción de los genes. Ello impide su expresión; es decir, su transcripción para la formación del RNAm correspondiente (figura 15). Sin embargo, las proteínas histonas que forman parte de los nucleosomas pueden también unir un pequeño compuesto químico llamado acetilo (también pueden unirse a ellas otros compuestos de pequeño tamaño, como metilo, fosfato o ubiquitina), y con ello logran descondensar a la cromatina, facilitando la accesibilidad de dichos factores de transcripción al DNA y la consecuente expresión de los genes correspondientes (figura 15). Esta acción permite abrir (expresar) o cerrar (silenciar) los genes, y ello constituye el denominado **proceso epigenético**.

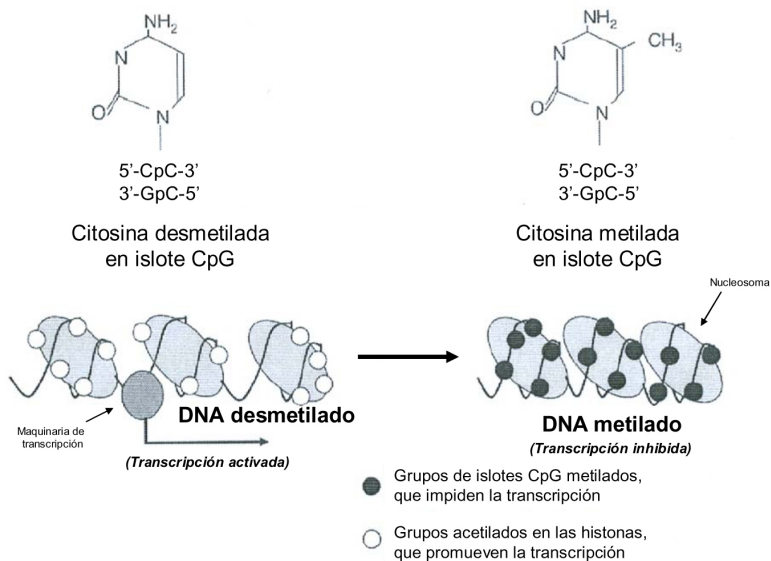


Figura 15. Metilación del DNA y acetilación de histonas en procesos epigenéticos.

La metilación del DNA y la acetilación de las histonas regulan la transcripción del DNA. Los islotes CpG del DNA pueden estar metilados o desmetilados. En el estado desmetilado, las histonas asociadas al DNA tienden a estar acetiladas, lo que facilita la descondensación del DNA y su transcripción. Sin embargo, la metilación de citosinas en los islotes CpG induce la desacetilación de las histonas, facilitando la condensación del DNA e impidiendo su transcripción.

En la figura 16 se muestra un esquema simplificado de este **proceso epigenético** que relaciona la estructura de la cromatina (DNA) con la expresión génica, donde se pone de manifiesto que los trozos condensados de la cromatina no permiten la formación del RNAm correspondiente, de forma que no llega a expresarse la información contenida en ellos. Como hemos comentado, la unión de grupos metilo al DNA o de acetilos a las histonas en sitios concretos de la cromatina, hace que se abra o se cierre el gen correspondiente, y de esta forma se transcriba o se reprima el trozo (gen o genes) del DNA sin modificar su secuencia de bases nitrogenadas. Así se facilita o se inhibe la traducción de la información contenida en determinados genes del DNA para la síntesis de proteínas específicas (figura 16). Así pues, mediante modificaciones en el patrón de **condensación** o **relajación** de partes de la cromatina por la acción de esas moléculas de pequeño tamaño que se unen a sus **proteínas empaquetadoras**, se producen cambios en la expresión de determinados genes.

El proceso epigenético es bastante más complejo de lo aquí expuesto, e incluso aún no se encuentra completamente dilucidado. Su control es ejercido por el denominado código epigenético, que 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 capaces de alterar el código epigenético, condicionan la accesibilidad de la cromatina a la maquinaria de transcripción, facilitando o inhibiendo el reconocimiento por esta maquinaria de genes que se deben expresar o silenciar de forma transitoria o permanente.

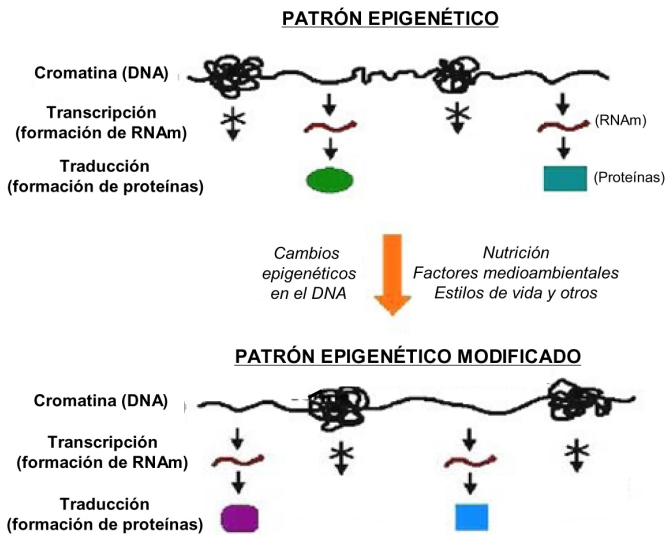


Figura 16.- Representación esquemática del proceso epigenético. Las zonas descondensadas del DNA por hipometilación y acetilación (ver figura 15), permiten la transcripción (formación de RNAm), y consecuente traducción, en la síntesis de determinadas proteínas. Sin embargo, factores externos tales como la nutrición, factores medioambientales y estilos de vida, pueden modificar el grado de metilación y acetilación (es decir, producir cambios epigenéticos) en determinadas zonas del DNA, permitiendo la formación de proteínas y/o la inhibición de la de otras. Esta modificación de la expresión de determinados genes se produce sin variación de la secuencia de bases nitrogenadas en la molécula del DNA.

Es interesante destacar que mientras que la dotación genética de una persona no es fácilmente modificable, la epigenética es más dinámica. De hecho, nuestras células disponen de mecanismos muy eficaces de reparación del DNA para evitar mutaciones de su estructura. Sin embargo, gracias al proceso epigenético podemos modificar la expresión de nuestros genes dentro de determinados límites. Así, por ejemplo, podemos hacerlo de forma positiva gracias a hábitos de vida saludables, mientras que los alcohólicos suelen sufrir deficiencias vitamínicas que causan la pérdida de metilación de su genoma, lo cual puede relacionarse con la aparición de diversas enfermedades que padecen.

Control epigenético por el que la alimentación materna durante la etapa perinatal condiciona el riesgo de enfermedades del adulto

A través de procesos epigenéticos se alteran actividades de vías metabólicas y del 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 los correspondientes fenotipos, incrementando la susceptibilidad de padecer las enfermedades ya comentadas.

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 (72).

Un descontrol del equilibrio de los procesos epigenéticos puede dar lugar a determinadas enfermedades, incluidas la diabetes, el síndrome metabólico, el cáncer, enfermedades cardiovasculares, síndromes relacionados con defectos cromosómicos e incluso retraso mental (73; 74). A su vez, 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 (75).

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 (76). La metilación de las citosinas en el DNA tiene lugar en los **islotos CpG** del DNA (figura 15) y se establece durante la embriogénesis o al poco tiempo de la etapa postnatal. 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, controlando 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 perinatal, estas marcas epigenéticas se mantienen en la mayoría de los casos con gran fidelidad a lo largo de la vida. Sin embargo, esa etapa perinatal en que se establecen estos patrones epigenéticos es susceptible de influencias ambientales, como son los cambios en la dieta materna. De hecho, la alimentación materna y/o los factores endocrinos que regulan la transcripción génica, se han implicado en la metilación del DNA, como mecanismo modulador de la programación fetal (77).

Existen evidencias de que cambios en la dieta de la madre durante la fase perinatal pueden modificar la regulación epigenética de genes específicos (76). De hecho, hay ya varios ejemplos, pero vamos a comentar dos que pueden considerarse especialmente representativos; uno producido por una deficiencia nutricional, y el otro como consecuencia de la 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 (78). 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- (PPAR) y del receptor de glucocorticoides (RG). Ello da lugar a un incremento en la expresión de PPAR 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 carboxinasa (PEPCK) (79). Al igual que el RG, por estudios realizados en nuestro laboratorio y por otros autores,

sabemos que los PPARs son factores de transcripción cuya expresión varía en la etapa perinatal (80), son dependientes de factores nutricionales (81-83), 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 (84-86).

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 promotor del PPAR arriba comentada se produce en hígado, corazón, cordón umbilical y cerebro, pero no en músculo esquelético, tejido adiposo o bazo (75). De todas formas, hay todavía aspectos por dilucidar, como el determinar 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 postnatal programa una predisposición permanente a la obesidad, y al consecuente riesgo de padecer diabetes y alteraciones cardiovasculares (87). 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 (98; 89). 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.

Influencias epigenéticas del padre en la descendencia

Hasta ahora, los trabajos llevados a cabo para demostrar la influencia de la nutrición en la etapa perinatal sobre la salud del adulto se han circunscrito a los efectos derivados de cambios en la alimentación materna. Ello es obvio, ya que se consideraba que era en el entorno intrauterino o en las primeras etapas de la fase postnatal, dependientes a su vez de la nutrición materna, cuando se podía influir en los procesos epigenéticos que condicionan la situación de salud o enfermedad en el adulto. Sin embargo, desde el reconocimiento de que cambios epigenéticos pueden transmitirse incluso hasta 4 generaciones (90), se ha llegado a pensar que la dotación epigenética del padre podría también influir y hasta condicionar la salud de su descendencia. En este sentido, recientemente se ha publicado un estudio experimental en el se demuestra por primera que una alterada nutrición del padre puede influir en la transmisión de una predisposición al desarrollo de diabetes en su descendencia (91). Desde hace unos años había antecedentes epidemiológicos en humanos que apuntaban al papel del padre en la obesidad y otras alteraciones metabólicas en su descendencia (92). Sin embargo, la dificultad de separar en esos estudios en el hombre los efectos derivados de las características genéticas de los producidos por alteraciones medioambientales, como son las de tipo nutricional, estilo de vida, y otros, ha obligado a esperar a disponer de un adecuado modelo experimental. En dicho estudio, ratas hembras alimentadas con una dieta control, fueron cruzadas con ratas macho que se habían alimentado previamente bien con una dieta control o bien con una dieta hipercalórica de alto contenido en grasas, y que consecuentemente eran obesos. A las 6, y más aún a las 12 semanas de edad, las crías hembras de las ratas cruzadas con machos que habían sido alimentados con la dieta rica en grasas mostraron intolerancia a la sobrecarga oral de glucosa como resultado de una menor secreción de insulina del páncreas. Es decir, dichas crías presentaban las características de la diabetes, y los mismos autores han podido demostrar que el efecto implica cambios de tipo epigenético (es decir, cambios en la metilación de determinados genes en la estructura del DNA) (91). Así pues, estos datos permiten extender al padre el concepto de la transmisión a la descendencia de secuelas metabólicas derivadas de cambios epigenéticos como consecuencia de alteraciones nutricionales en la etapa perinatal.

Resumen y consideraciones finales

Las observaciones epidemiológicas relacionando el bajo peso al nacer con el padecimiento de determinadas patologías cuando adultos, tales como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, 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 modelos experimentales, en particular en la rata, 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 el 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 dicha programación fetal, predisponiendo también a esas patologías en el adulto.

Actualmente se empieza a dilucidar el mecanismo molecular que subyace en este fenómeno, el cual implica procesos epigenéticos que ocurren en el genoma (DNA), sin alterar la secuencia de letras (bases nitrogenadas) que lo componen. Cada individuo nace con una determinada dotación de genes (genotipo), que es prácticamente igual en todas las células de su cuerpo. A pesar de ello, la expresión de dichos genes difiere en cada tipo de célula, dando lugar a células tan diferentes como las neuronas, células hepáticas, etc. Esta diferenciación se basa en dichos procesos epigenéticos, que hacen que unos genes de la estructura del DNA se expresen mientras que otros permanecen silenciados. Durante el desarrollo perinatal hay periodos críticos en los que estos procesos epigenéticos son susceptibles de ser modificados en respuesta a las perturbaciones que puedan tener lugar en la nutrición materna, tanto en cuanto a cantidad como a calidad. A su vez, en el transcurso de la vida se presentan una serie de circunstancias (familiares, estilo de vida, circunstancias socioeconómicas, hábitos, etc.), que pueden influir en la dotación epigenética del individuo, y todo ello termina repercutiendo de forma efectiva en su salud.

En la figura 17 hemos representado esquemáticamente los factores que consideramos más relevantes que participan en la **programación fetal** cuando el feto se encuentra ante una reducida disponibilidad de nutrientes. Los procesos epigenéticos se **programan** durante la etapa intrauterina y a corto tiempo del nacimiento, pero son influidos por numerosas circunstancias y hábitos en el transcurso de la vida. Es obvio que la temporalidad e intensidad de todos esos factores pueden ser muy variables, pero de entre ellos destacan aquellos capaces de afectar directamente los procesos epigenéticos, como es el caso de la alimentación de la madre desde las primeras fases de la gestación, que llega a ejercer una influencia fundamental sobre los mismos.

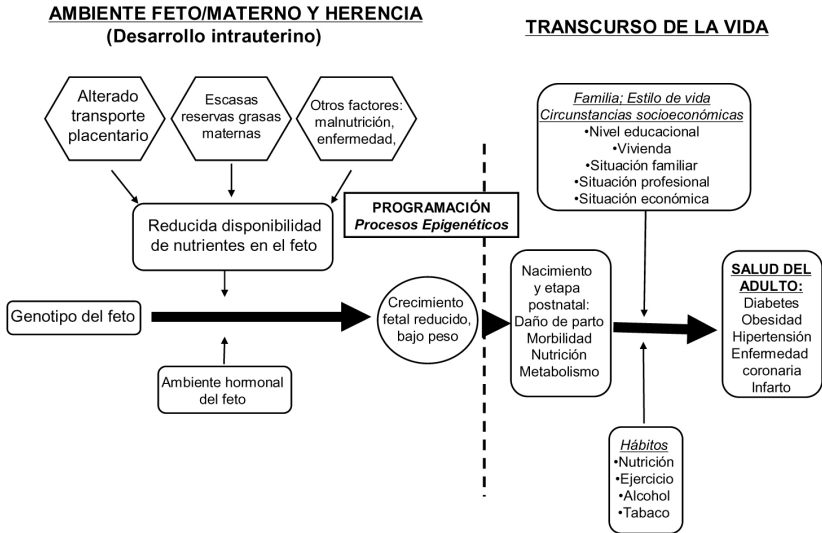


Figura 17. Factores que participan en la *programación fetal* en situaciones de reducida disponibilidad de nutrientes durante la etapa perinatal, e influencia sobre ella de circunstancias o hábitos en el transcurso de la vida, condicionando la salud del adulto.

Así pues, las aportaciones científicas aquí resumidas ponen de manifiesto 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. A su vez, en base a datos experimentales, se comienza a vislumbrar que la dieta del padre puede también condicionar cambios epigenéticos transmisibles a su descendencia, y consecuentemente influir en la salud de esta. La prevención de todo ello evitará alterar la secuencia de acontecimientos que tienen lugar a lo largo del desarrollo perinatal, afectando no solo las adaptaciones metabólicas y estructurales que tienen lugar normalmente durante esta etapa, sino al riesgo de padecer determinadas enfermedades cuando adulto, e incluso de transmitir este riesgo a posteriores generaciones.

Agradecimientos

Una parte considerable de las referencias bibliográficas que aquí se citan proceden de nuestro grupo de investigación, denominado **Bioquímica Perinatal**, y se han realizado durante mi estancia en la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo, a lo largo de los últimos 16 años. Por ello, deseo manifestar mi más sincero y expresivo agradecimiento a todos los componentes del grupo, sin cuya ayuda 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 medios para seguir manteniendo nuestra productividad científica, incluso en épocas de dificultades económicas como las actuales.

Muchas gracias.

Bibliografía

1. Kennedy DJCK. Santo Tomás de Aquino. In: The Catholic Encyclopedia, vol. I, New York: Enciclopedia Católica, ACI Prensa, 1999.
2. Waddington H. An introduction to modern genetics: Development as an epigenetic process. London: 1939.
3. Cardiovascular disease: prevention and control. World Health Organization . 2009.
4. Mathers CD, Boerma T and Fat DM. Global and regional causes of death. Brit Med Bull 92: 7-32, 2009.
5. Las patologías cardiovasculares, primera causa de muerte en España. EFE. Madrid 30-1-2008 .
6. Hossain P, Kawar B and El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - A growing challenge. N Engl J Med 356: 213-215, 2007.
7. Steinberger J and Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. Scientific statement of the American Heart Association. Circulation 107: 1448-1453, 2003.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Farag YMK and Gaball MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. Nephrol Dial Transplant 10.1093/ndt/gfq576: 2010.
12. World Health Organization. Diabetes programme. 2010.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. World Health Organization. Obesity and overweight. 2009.
17. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. La obesidad en España. 2007.
18. Aranceta J and y col. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. Med Clin (Barc) 120: 608-612, 2003.
19. Prevención de la obesidad infantil: Campaña 2007. Ministerio de Sanidad y Política Social 2008.
20. Youth Risk Behaviour Survey. Overweight children that will develop obesity in adulthood. 2008.
21. Mokdad AD, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS and Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. JAMA 286: 1195-1200, 2001.
22. Morrow J. Diabetes - The rising obesity epidemic? J Occup Environ Med 25 Sept.: 2010.
23. National Diabetes Educational Program. Working together to manage diabetes: a guide for pharmacists, podiatrists, optometrists, and dental professional, 2007. 2007.
24. Neel JV. Diabetes mellitus: a *thrifty* genotype rendered detrimental by *progress*? Am J Hum Genet 14: 353-362, 1962.

25. Hales CN and Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-601, 1992.
26. Hocher B. Fetal programming of cardiovascular diseases in later life - mechanisms beyond maternal undernutrition. *Journal of Physiology-London* 579: 287-288, 2007.
27. Meyer K and Zhang LB. Fetal programming of cardiac function and disease. *Reproductive Sciences* 14: 209-216, 2007.
28. Barker DJP, Bagby SP and Hanson MA. Mechanisms of Disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2: 700-707, 2006.
29. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 156: 38-50, 1991.
30. 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.
31. Herrera E and Ortega-Senovilla M. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol* 5: 899-911, 2010.
32. 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.
33. 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.
34. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K and Clark PM. Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62-67, 1993.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 25: 457-463, 1995.
39. Hales CN. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr* 86 Suppl. 423: 184-187, 1997.
40. 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.
41. Huxley R, Neil A and Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birth weight and subsequent blood pressure? *Lancet* 360: 659-665, 2002.
42. Singhal A and Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 363: 1642-1645, 2004.
43. 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.
44. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 134: 205-210, 2004.
45. 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.
46. Hytten FE and Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. Oxford: Blackwell Scientific, 1971.

47. López-Luna P, Muñoz T and Herrera E. Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci* 39: 1389-1393, 1986.
48. Herrera E, Lasunción MA, Gomez Coronado D, Aranda P, Lopez Luna P and Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158: 1575-1583, 1988.
49. Herrera E, Muñoz C, Lopez-Luna P and Ramos P. Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin. *Brazilian J Med Biol Res* 27: 2499-2519, 1994.
50. Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A and Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 40 Suppl 2: 83-88, 1991.
51. Herrera E and Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 16: 202-210, 2000.
52. Ramos MP, Crespo-Solans MD, del Campo S 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.
53. 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, 19. 2009.
54. Do Carmo MGT, Do Nascimento CMO, Martin A and Herrera E. Ethanol intake during lactation impairs milk production in rats and affects growth and metabolism of suckling pups. *Alcohol* 18: 71-76, 1999.
55. Vilaró S, Vinas O, Remesar X and Herrera E. Effects of chronic ethanol consumption on lactational performance in rat: mammary gland and milk composition and pups' growth and metabolism. *Pharmacol Biochem Behav* 27: 333-339, 1987.
56. 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.

57. Langley-Evans SC and Nwagwu M. Impaired growth and increased glucocorticoid-sensitive enzyme activities in tissues of rat fetuses exposed to maternal low protein diets. *Life Sci* 63: 605-615, 1998.
58. Langley-Evans SC, Welham SJM, Sherman RC and Jackson AA. Weanling rats exposed to maternal low-protein diets during discrete periods of gestation exhibit differing severity of hypertension. *Clin Sci* 91: 607-615, 1996.
59. Sugden MC and Holness MJ. Modulation of in vivo insulin action by dietary protein during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 268: E722-E729, 1995.
60. Wilson MR and Hughes SJ. The effect of maternal protein deficiency during pregnancy and lactation on glucose tolerance and pancreatic islet function in adult rat offspring. *J Endocrinol* 154: 177-185, 1997.
61. Cerf ME, Williams K, Nkomo XI, Muller CJ, Du Toit DE, Louw J and Wolfe-Coote SA. Islet cell response in the neonatal rat after exposure to a high-fat diet during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R1122-R1128, 2005.
62. Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L and Taylor PD. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288: R127-R133, 2005.
63. Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, Pandya JD and Patel MS. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 291: E792-E799, 2006.
64. 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.
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. Amusquivar E, Rupérez FJ, Barbas C and Herrera E. Low arachidonic acid rather than α -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.
69. 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.
70. López-Soldado I and Herrera E. Different diabetogenic response to moderate doses of streptozotocin in pregnant rats, and its long-term consequences in the offspring. *Int J Experim Diabet Res* 4: 107-118, 2003.
71. Mathews CK and Holde KE. *Bioquímica*. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana, 2008.
72. Waterland RA and Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 69: 179-197, 1999.
73. Junien C. Impact of diets and nutrients/drugs on early epigenetic programming. *J Inherit Metab Dis* 29: 359-365, 2005.
74. 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.
75. 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.
76. Junien C. Impact of diets and nutrients/drugs on early epigenetic programming. *J Inherit Metab Dis* 29: 359-365, 2005.
77. 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.

78. Bertram CE and Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull* 60: 103-121, 2001.
79. 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.
80. Panadero M, Herrera E and Bocos C. Peroxisome proliferator-activated receptor- α expression in rat liver during postnatal development. *Biochimie* 82: 723-726, 2000.
81. 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.
82. González MC, Vidal H, Herrera E and Bocos C. Fenofibrate reduces adiposity in pregnant and virgin rats but through different mechanisms. *BMB Reports* 42: 679-684, 2009.
83. Panadero MI, González MC, Herrera E and Bocos C. Factors modulating fibrates response: Therapeutic implications and alternative strategies. *Endocr , Metab & Immun Disorders-Drug Targets* 9: 219-236, 2009.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Davidowa H and Plagemann A. Insulin resistance of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed rats. *Neuroreport* 18: 521-524, 2007.
88. Plagemann A and Harder T. Hormonal programming in perinatal life: leptin and beyond. *Br J Nutr* 101: 151-152, 2009.

89. 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.
90. Skinner MK. Fathers' nutritional legacy. Nature 467: 922-923, 2010.
91. Ng S-F, Lin RCY, Laybutt DR, Barres R, Owens JA and Morris MJ. Chronic high-fat diet in fathers programs b-cell dysfunction in female rat offspring. Nature 467: 963-966, 2010.
92. Power CLL, Manor O and Davey SG. Combination of low birth weight and high adult body mass index: at what age is it establishe and what are its determinants? J Epidemiol Community Health 57: 969-973, 2003.

Emilio Herrera Castellón Nació en Sevilla (1939). Actualmente es Profesor Emérito de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo. Doctor en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid. Catedrático de Universidad (1972). Dr. Honoris causa en Medicina por Universidad de Lund (Suecia) (1995) y Profesor Honorario de la Universidad Nacional del Litoral (Argentina) (2009).

Investigación y docencia: Postdoctorado en USA (Harvard University Medical School, de Boston y Northwestern University Medical School, de Chicago). Investigador del CSIC. Prof. Agregado de Fisiología Animal (Fac. Biología, Universidad Complutense de Madrid), Catedrático de Fisiología General (Fac. Biología, Univ. de Barcelona), Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular (Fac. Medicina, Univ. Alcalá de Henares y de Fac. Ciencias Experimentales y de la Salud, Univ. CEU San Pablo). Director del Dpto. Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Decano de la Fac. de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universidad CEU San Pablo.

Premios científicos: Cruz Roja Española en Investigación Diabetológica; Leandre Cervera de Investigación; Nacional Leo en Invest. Diabetológicas; Novo, de la Soc. Española de Diabetes; Trayectoria Científica del Instituto Danone; Ángel Herrera de Investigación, Fund. Universitaria San Pablo CEU; The Jorgen Pedersen Medal, European Diabetes Association (DPSG); The Norbert Freinkel Lecture Award, American Diabetes Association; 2010 John Stowers Research Award, del European Diabetic Pregnancy Study Group.

Productividad científica: Tesis doctorales dirigidas, 49; Publicaciones, 403; Presentaciones a Congresos, 647.

Otros títulos: Coordinador del Grupo de Bioquímica Perinatal de la Soc. Española de Bioquímica y Biología Molecular; Presidente del *Consejo Nacional de Especializaciones Farmacéuticas* y de la *Comisión Nacional de Bioquímica Clínica*; Chairman del European Diabetes Pregnancy Study Group; First Editor del British Journal of Nutrition.