

Diabetes mellitus, revisión de la evidencia sobre la hipótesis del origen fetal de esta enfermedad

Por Ivana Lavanda



**Licenciada en Nutrición (UBA)
Magister en Nutrición
Experimental (USP) Brasil
Docente universitaria de grado y
posgrado (Universidad ISALUD,
Universidad Maimónides,
Universidad Favaloro)**

La autora expresa su agradecimiento al Prof. Dr. Alexandre A. Ferraro, titular de la disciplina Epidemiología del Ciclo Vital de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, Brasil.

1. Introducción

Las enfermedades crónicas son las principales causas de mortalidad en el mundo y suponen una gran morbilidad y consumo de recursos financieros, tanto individuales como poblacionales, debido a los años de vida productiva perdidos y al aumento del consumo de los servicios de salud por estos pacientes (OMS, 2005; OPS, 2007). Se admite que las enfermedades cardiovasculares y metabólicas más comunes en nuestra sociedad (hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias o enfermedades cardiovasculares) son causadas por factores exógenos específicos, asociados con determinados estilos de vida tales como el sedentarismo, el aumento del consumo calórico y de grasas saturadas y el consumo de tabaco, que actúan sobre el individuo genéticamente susceptible (Villares y Serra 2001).

Sin embargo, a la vez, se observa un incremento del interés sobre los efectos en la vida adulta de la nutrición fetal y su desarrollo en un ambiente intrauterino desfavorable (Hernández y Zárate, 2001). El origen de este interés se puede datar en los estudios epidemiológicos desarrollados inicialmente en el Reino Unido y posteriormente en otros países de Europa, Asia, Australia y EEUU, que comenzaron a observar que los factores de riesgo ambientales actuarían en los primeros periodos del desarrollo fetal (Villares y Serra 2001).

La etiología de esas enfermedades en el adulto no se encontraría entonces solamente en la predisposición genética o en los estilos de vida del individuo adulto, sino que los prematuros eventos acontecidos en las primeras etapas de su ciclo vital podrían afectar subsecuentemente la biología (Phillips, D.I.W. 2006). El crecimiento fetal muestra una fuerte relación con factores epigenéticos dependientes del estado nutricional. Estos incluyen una pobre dieta materna, escasas reservas nutricionales maternas, inadecuado flujo sanguíneo uterino incluyendo defectos en la permeabilidad de nutrientes a través de la placenta y la influencia de hormonas maternas (Parra-Gámez y col, 2003). La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), que refleja en la mayoría de las veces una mala nutrición materna, contribuye al aumento del riesgo de desarrollar

enfermedades crónicas a través de la programación fetal (Delisle, 2002). A mediados de los años 80, David Baker y sus colaboradores observaron una fuerte relación entre las tasas de enfermedades coronarias (en 1968-1978, en Inglaterra y Gales) con las tasas de mortalidad infantil registradas 70 años antes en la misma región. El bajo peso en el nacimiento fue una de las causas más frecuentes de mortalidad infantil en ese período. Estas observaciones sugirieron que bebés que nacieron con un bajo peso de nacimiento, pero que sobrevivieron, podrían tener un riesgo aumentado de sufrir enfermedades cardiovasculares cuando al ser adultos (Phillips, D.I.W. 2006).

A partir de este descubrimiento, diversas investigaciones comenzaron a estudiar los mecanismos subyacentes de esta relación. Los efectos sobre la fisiología pueden ser consecuencias de alteraciones en el tamaño y función fisiológica de los principales órganos, por ejemplo, el hígado o páncreas, y también alterando la capacidad de regulación de los diferentes ejes hormonales, en especial el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (Figura 1). Sin embargo, los últimos datos muestran que modificaciones epigenéticas de la expresión del gen puede ser también un factor clave que tiene el potencial de producir efectos transgeneracionales (Phillips, D.I.W. 2006; Parra-Gámez y col 2003).

El objetivo de este trabajo es el de profundizar el estudio de la epidemiología del ciclo vital y las posibles causas y agravantes en la etiología de la diabetes, siendo una enfermedad que demanda una alta intervención desde la prevención secundaria y terciaria, debido al rápido crecimiento de la prevalencia a nivel mundial y al gran daño que provoca en numerosos órganos del cuerpo.

2. Metodología

La bibliografía utilizada se buscó en *PubMed* con los términos *birth weight*, *diabetes* y *programming*, además de investigar en las referencias citadas en los artículos provistos por consulta a expertos. El Prof. Dr. Alexandre A. Ferraro es titular de la disciplina Epidemiología

del Ciclo Vital, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo, Brasil. Es médico pediatra, magister en epidemiología (London School of Hygiene & Tropical Medicine) y especialista en APS y realiza investigación sobre los tópicos: epidemiología del ciclo vital (exposición precoz al estrés ambiental y sus resultados en la vida adulta), y epidemiología clínica. El presente artículo se enmarca en un trabajo integrador realizado luego de la realización de estudios de posgrado en la universidad donde el experto consultado dicta clases.

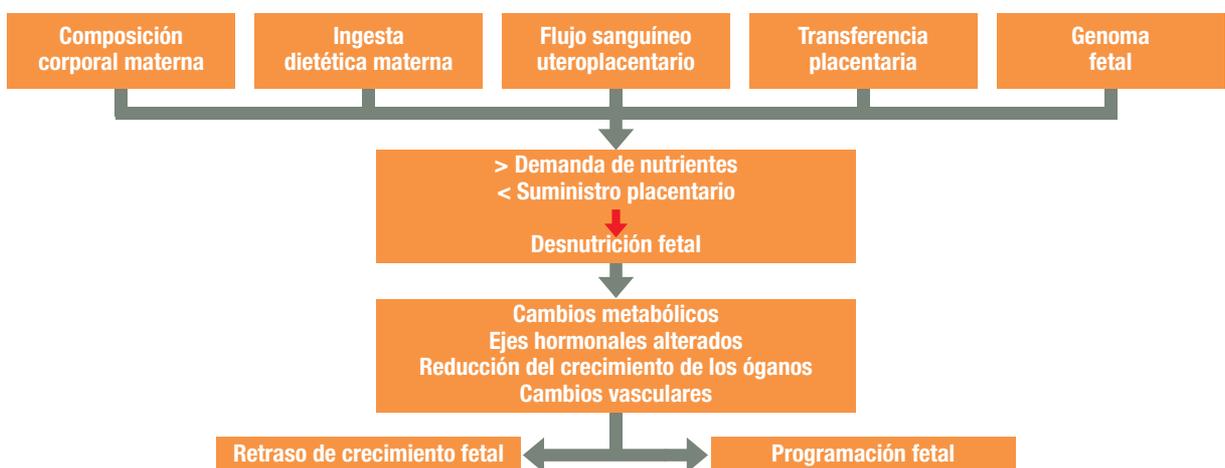
3. Resultados

Varios estudios encontraron asociación entre bajo peso al nacer y riesgo de diabetes tipo 2. Subsecuentemente muchos autores alegaron que la relación entre peso de nacimiento y diabetes tipo 2 es inversamente lineal, lo que implica que el elevado peso de nacimiento conduce a una disminución del riesgo de desarrollar esta enfermedad. Harder y su equipo, intentó elucidar estas interpretaciones. Ellos incluyeron solo 14 estudios realizados entre los años 1966-2005, porque requirieron que fuesen artículos originales y que informasen los valores de *odds ratios* (razón de probabilidades que evalúa estadísticamente el tamaño del efecto producido por la exposición a un factor de riesgo). El resultado fue que usando como referencia el peso al nacer normal (de 2.500 a 4.000 gr, valores determinados por la OMS), tanto el bajo peso al nacer como el elevado presentaron un riesgo elevado de sufrir diabetes tipo 2 en la vida adulta (OR= 1,55, 95% CI: 1.41, 1.70 para bajo peso; OR 1,34, 95% CI: 1.18, 1.52 para peso elevado). De esta forma, este meta-análisis de regresión, encontró una relación entre riesgo de sufrir diabetes tipo 2 con el peso de nacimiento, cuyo diseño de comportamiento recuerda una U (tanto el mayor peso, como el menor peso, se evidencia mayor riesgo). Estudios experimentales en animales han documentado muchos ejemplos de programaciones fetales¹. Ratas cuyas madres habían sido ali-

1 Programación Fetal: proceso resultante de un estímulo (o agresión) en

Figura 1

Como la subnutrición fetal puede llevar a largo plazo a cambios en la fisiología que predispongan a las enfermedades cardiovasculares y metabólicas



Fuente: Phillips, D.I.W. 2006

mentadas con una dieta **hipoproteica** durante el embarazo mostraron alteraciones permanentes en el equilibrio entre la producción hepática de glucosa y su utilización (Godfrey, K.M. y Barker, D.J.P, 2000). Siguiendo con los estudios que analizaron los efectos de la dieta restrictiva en proteínas, se observó que además de obtener bajo peso al nacer, tuvieron efectos en el desarrollo del páncreas, reducción en las células β , y en el tamaño y en la vascularización de las islas pancreáticas. En otro estudio que trabajó con dietas hipoproteicas, evaluó en los animales adultos la captación de la glucosa por estimulación con insulina y observaron una reducción de la captación de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo, acompañado por una reducción de la GLUT 4 en el músculo (Fernandez-Twin, D.S. y Ozanne, S.E., 2006).

Otros efectos a largo plazo por alteraciones en la alimentación materna incluyen cambios en el metabolismo del colesterol, en la secreción de insulina y en el desarrollo renal. Existen evidencias mostrando que el pobre crecimiento fetal levo a una disminución del número de células β en el páncreas, con una consecuente menor capacidad de producir insulina, tornándolos menos capaces de resistir al estrese de tomarse obesos cuando adultos. Hay fuertes indicios de que las personas que tuvieron un **índice ponderal bajo**² en el nacimiento tienden a tener resistencia a la insulina en la edad adulta, sugiriendo alteraciones metabólicas y una falla en la conservación del combustible (glucosa, etc.). De esta forma, en un estudio con 103 individuos con 50 años de edad y nacidos en Preston, Reino Unido, mostró que aquellos que tuvieron un bajo índice ponderal al nacimiento presentaron una disminución más lenta de la glucosa en la sangre después de un test con insulina (Godfrey, K.M. y Barker, D.J.P 2000).

Los mismos resultados fueron confirmados por un grupo de investigadores suecos, que encontraron una fuerte asociación entre diabetes e índice ponderal, siendo la prevalencia de diabetes de 12% en los bebés que tuvieron el índice ponderal más bajo comparado con 4% en las otras cuatro categorías de índices ponderales más altos ($P = 0,001$). Los autores concluyeron que el menor crecimiento fetal está asociado a un incremento en el riesgo de desarrollar diabetes y también sugieren una determinada asociación con la delgadez al nacer. Esta relación parece ser mediada por medio de la resistencia a la insulina, a través de la alteración de la funcionalidad de las células β , dependiendo también de la presencia de la obesidad en la vida adulta (Lithell, H.O. y col. 1996).

De la misma forma, fue evidenciado que mujeres de diversos países que tuvieron un bajo peso al nacer, tienen un riesgo aumentado de sufrir dia-

betes gestacional cuando adultas (Pettitt D.J. y Jovanovic L, 2007).

Se evaluó la cohorte que nació inmediatamente antes, durante o después de la crisis en Alemania, acontecida como consecuencia de la 2da Guerra Mundial, caracterizada por una disminución profunda de la ingesta energética en las embarazadas (1944-1945). Dicho estudio también concuerda con la hipótesis de falla en la función de las células β por causa de una reducción en la cantidad de estas células (Rooij S. y col, 2006).

En un estudio realizado en China, se evaluó los niveles de insulina y glucosa en recién nacidos a los 4 días de vida. Incluyeron tanto pequeños para a edad gestacional como adecuados como también pretérmino y a término. Los niveles de glucosa fueron semejantes en todos los grupos de recién nacidos y no fueron elevados en contraposición, los niveles de insulina fueron significativamente mayores en los pequeños para la edad gestacional. Esto sugiere que estos lactantes exigen una mayor respuesta secretora de insulina para mantener la homeostasis de la glucosa, demostrando una reducida sensibilidad a la insulina. Los niveles más elevados de insulina en lactantes pequeños pueden sugerir que la restricción del crecimiento fetal puede llevar a una resistencia a la insulina (menor captación periférica de la glucosa) en vez de indicar una disfunción en las células β , que es lo que ha sido más relatado. Esta insuficiencia es revelada apenas más tarde en la vida adulta, en la presencia de obesidad, lo que agrava todavía más la intensidad de resistencia a la insulina (Wang X. y col, 2007).

Recordando el dibujo del comportamiento en forma de U en la relación entre el peso de nacimiento y el riesgo aumentado de sufrir diabetes tipo 2, hay estudios mostrando la disminución de la sensibilidad a la insulina después del nacimiento en bebés grandes para la edad gestacional, nacidos de madres con o sin diabetes, demostrando el inicio de la resistencia a la insulina antes del nacimiento, y evidencias de una programación fetal alterada (Dyer S.J. y col, 2007).

Los mismos resultados se observaron en un otro estudio hecho en 2006. Que midió la hemoglobina glicosilada (HbA1) en los bebés y en las madres, obteniendo una HbA1 significativamente aumentada en los bebés pequeños para edad gestacional, y una HbA1 aumentada en madres de bebés grandes. Indicando una vez más que los mecanismos fisiopatológicos que conectan el crecimiento prenatal y la sensibilidad a la insulina posnatal están presentes en edades prematuras, o antes del nacimiento (Pfab y col, 2006).

Una revisión hecha en la India intentando explicar el incremento acelerado de la prevalencia de diabetes tipo 2 en ese país, indica que la susceptibilidad a diabetes tipo 2 puede ser debido a factores genéticos, "programación" intrauterina, crecimiento acelerado en la infancia y factores del estilo de vida. Sin embargo reconoce que estas explicaciones no deben ser vistas separadamente, pudiendo ser incorporadas para construir un abordaje de prevención en el transcurso de la vida. En estudios desarrollados en ese país, observaron que a los 8 años de edad, los test de resistencia a la insulina eran más elevados en niños que tuvieron el menor peso de nacimiento, pero habían crecido más en ese período, denominados *bigness* incluyendo no solo peso y masa grasa, sino también altura. La velocidad de crecimiento (por altura, peso y otras

uno o varios momentos críticos de la gestación que desencadena efectos permanentes que afectan al tamaño, estructura, fisiología y metabolismo. Estas respuestas que facilitan la probabilidad de enfermedades diversas en edades tardías del ser humano, son en definitiva consecuencia de adaptaciones fetales y/o embrionarias que se producen, con gran frecuencia ligadas a desnutrición durante la gestación y que permitirá la supervivencia "económica" del nuevo ser con la puesta en marcha de mecanismos o procesos "ahorradores" (Sanchez-Muñiz y col, 2013).

2 Índice ponderal: = $\text{Peso}/\text{Longitud}^3 \times 100$, ayuda a diferenciar los recién nacidos constitucionalmente grandes, armónicos y con unos parámetros biológicos similares a los de un recién nacido de peso adecuado, de aquellos neonatos con una macrosomía disarmónica, un fenotipo metabólico distinto y un mayor riesgo de complicaciones perinatales (Asociación Española de Pediatría).

medidas) de 4 a 8 años de edad fue un predictor más fuerte del riesgo de sufrir resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares que las propias medidas a los 8 años. Ser delgados y largos al nacer podría, en el crecimiento rápido posterior, aumentar la adiposidad o el porcentual de grasa corporal, uno de los principales determinantes de la resistencia a la insulina. También se observó que los hijos de padres más bajos, crecieron más rápidamente después del nacimiento agravando el riesgo, sugiriendo una ligación intergeneracional, pudiendo ser genética, bien como nutricional (Yajnik, C. S. 2004).

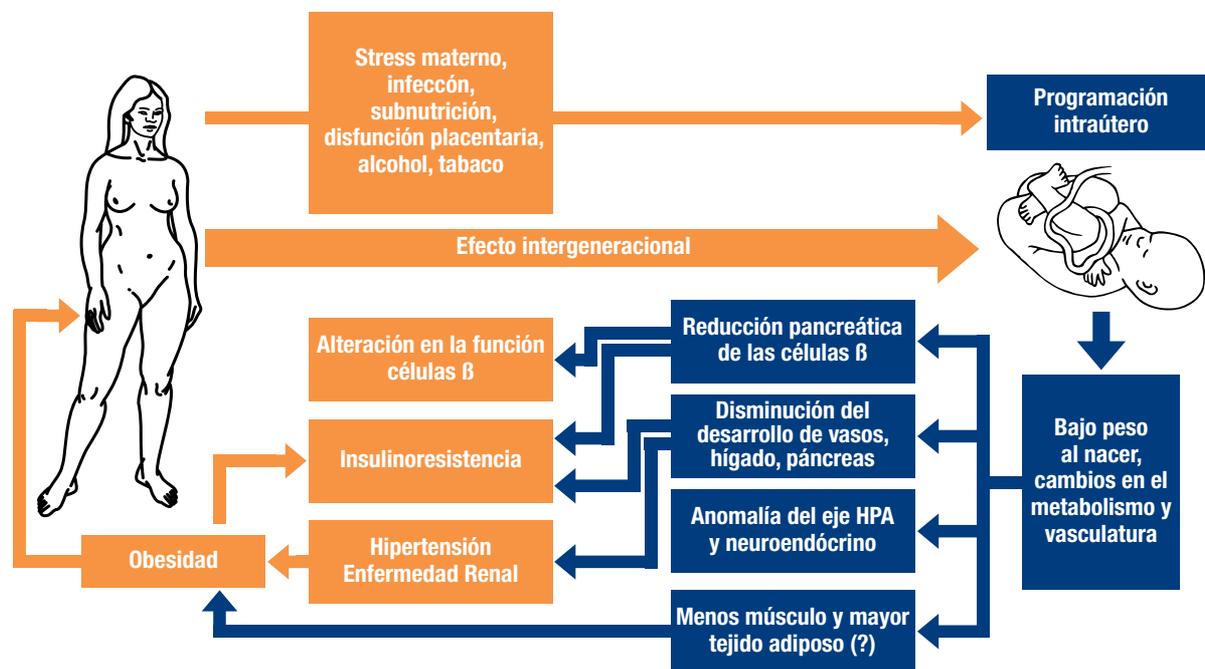
3.1 Genotipo económico vs. fenotipo económico

Se acostumbra atribuir a la susceptibilidad de sufrir diabetes al proceso de fortalecimiento evolutivo del **genotipo económico**, el cual aumenta las chances de sobrevivencia en el pasado, cuando fueron escasos e intermitentes los alimentos, pero la plenitud de alimentos y el sedentarismo se tomaron perjudiciales en las condiciones actuales. Es por esto también que los adultos también tienden a comer más que lo gastado porque el hipotálamo estimula el aumento de los depósitos grasos en preparación para un posible período de escasez alimentaria. Estos mecanismos biológicos ancestrales resultan superfluos en buena parte de las sociedades humanas del Siglo XXI capaces de producir excedentes alimentarios en forma constante, ofrecerlos a diario en supermercados y kioscos, y guardarlos bajo frío en la cocina (Rubinstein M, 2012). Una explicación alternativa es la propuesta por el **fenotipo económico**, hipótesis posteriormente generalizada como orígenes fetales, que atribuye la epidemia a un desfavorable ambiente intrauterino. Las dos explicaciones no son necesaria-

mente exclusivas y hasta podrían complementarse a una tercera hipótesis, la hipótesis de la **insulina fetal**, que relaciona el bajo peso al nacer con diabetes pudiendo tener determinantes genéticos comunes, sin embargo resaltando la sugerencia que el ambiente intrauterino puede influenciar esta relación (Yajnik C. S. 2004). Esta hipótesis propone que la resistencia a la insulina o los defectos en la secreción de insulina son determinados genéticamente, obteniendo como resultado tanto un crecimiento fetal perjudicado como una aumentada susceptibilidad a tener diabetes en la edad adulta. Siendo apoyado por estudios en humanos, que identificaron mutaciones en el gen de la glucoquinasa con el surgimiento de la diabetes en la madurez de los jóvenes (MODY 2), acompañados por una reducción del peso de nacimiento (aproximadamente 500 gramos), en comparación con los hermanos inalterados. Sin embargo, un estudio del polimorfismo asociado con resistencia a la insulina no reveló asociación con el peso de nacimiento. Otros estudios sugieren que puede haber polimorfismo genético, aunque estos efectos son considerablemente más débiles del efecto del peso de nacimiento propiamente dicho o, ejercen sus efectos, por la interacción con el medio ambiente (Fernandez-Twinn D.S. y Ozanne S.E., 2006; Yajnik C. S. 2004).

La propuesta del fenotipo económico sugiere que la mala nutrición fetal induce a adaptaciones fisiológicas o metabólicas para asegurar nutrientes para la mayoría de los órganos vitales (ej: cerebro), a costas de otros órganos. Si tales adaptaciones suceden en los períodos críticos del desarrollo podrían redefinir (ej: reduciendo la masa de células B) o programar el metabolismo del feto para sobrevivir futuramente, suponiendo la continuidad de un ambiente nutricional restringido (ver figura 2). Este tipo de fenotipo se ajusta a las formas básicas de ventaja evolutiva; aunque esta supuesta ventaja se torna rápidamente antagonista de la programación individual o

Figura 2
Hipótesis del fenotipo económico



Fuente: Fernandez-Twinn, D.S. y Ozanne, S.E., 2006.

de la descendencia cuando encuentra una abundancia nutricional en etapas posteriores de la vida, con consecuencias perjudiciales a largo plazo (Neel JV, 1962; Fernandez-Twinn, D.S. y Ozanne, S.E., 2006).

3.2 Hipótesis y suposiciones

Los lactantes de muy bajo peso de nacimiento tienen **deficiencia de insulina** provocando hiperglucemia durante la primera semana de vida. Las consecuencias fisiológicas en la secreción y el control glucémico no fueron establecidas hasta el momento. Aunque, hay cada vez más indicios de que el período posnatal precoz es fundamental para el desarrollo del páncreas. En este momento un complejo conjunto de señales parece influenciar la evolución y la supervivencia de las células del páncreas. Esto tiene implicaciones tanto en el control de la glucosa aguda, como también en la deficiencia relativa de insulina siendo susceptible a desempeñar un pobre crecimiento posnatal, que más tarde fue asociado con una menor cantidad de células β , ligadas al riesgo de sufrir diabetes tipo 2 en la vida adulta (Beardsall, K. y col, 2007).

Pruebas en humanos y animales sugieren que una importante forma por la cual influencias adversas durante el desarrollo fetal pueden afectar la salud de los descendientes, sea a través de las alteraciones del **eje hipotálamo hipófise-supra-renal (HPA)**. En estudios realizados en animales, la manipulación del estrés materno, la exposición materna a glucocorticoides sintéticos o la manipulación materna de los nutrientes, tienden a reducir el crecimiento fetal y a aumentar la actividad del HPA. Bebés de bajo peso de nacimiento tienen las concentraciones de cortisol aumentadas en la sangre umbilical y elevada excreción urinaria de cortisol en la infancia. En la vida adulta, tienen mayor actividad simpática, y concentraciones aumentadas de cortisol en ayunas. Estudios más recientes sugieren que estas concentraciones aumentadas de cortisol son debido a un esfuerzo elevado en respuesta al estrés (Phillips, 2006). Un estudio hecho con la cohorte de Helsinki (Finlandia), concluyó que un común haplotipo del gen del receptor de glucocorticoides (GR) puede estar asociado con menor longitud y bajo peso al nacer conduciendo a un aumento de la actividad del HPA en la vida adulta, que estaría relacionada con una regulación alterada de la tolerancia a la glucosa (Rautanen, A y col, 2006).

3.3 Resultado en el desarrollo fetal en madres diabéticas

En el caso de la diabetes gestacional, hay un aumento en la cantidad de grasa corporal, macrosomía, hiperinsulinismo fetal, hipoglucemia fetal, hipoxia, acidosis metabólica y aumento del índice de muerte perinatal. La macrosomía que se produce en el último trimestre del embarazo ha sido explicada por la transferencia placentaria de mayor cantidad de glucosa y otros nutrientes. Este aporte adicional de nutrientes acelera la maduración secretora de las islas pancreáticas fetales y provoca hiperinsulinismo fetal, lo que aumenta el potencial anabólico en el feto, y al mismo tiempo,

hipoglucemia neonatal. Esta hiperplasia de las células β , inducen cambios irreversibles en el páncreas, ocasionando intolerancia a la glucemia, obesidad e inclusive diabetes tipo 2 en el adulto. De hecho, las alteraciones en la tolerancia a la glucemia persisten hasta en la tercera generación (Ponce, P.A.C. y col, 2005; Sánchez-Muniz F.J. y col, 2013).

Un estudio hecho 1988 en la comunidad de los indios Pima observó que los hijos de las mujeres que tuvieron diabetes no insulino dependiente en el embarazo presentaron una fuerte prevalencia (45%) de desarrollar diabetes no insulino dependiente a los 20 a 24 años de edad, comparados con los hijos de madres no diabéticas (1,4%) o madres que sufrieron diabetes luego del embarazo (8,6%). Esas diferencias persisten después de ajustar los datos por la presencia de diabetes paterna, las edades de inicio de la diabetes en los padres, y la relación peso/altura de los bebés. Los resultados sugieren que el ambiente intrauterino es un factor determinante en el desarrollo de la diabetes y que su efecto es más allá de los efectos de los factores genéticos (Pettitt, D.J. y col, 1988).

3.4 Estado nutricional materno y RCIU

Hay evidencias que sugieren la frecuencia de ingesta de micronutrientes y los niveles sanguíneos de ácido fólico y ácido ascórbico como fuertes determinantes del tamaño fetal. Los pliegues cutáneos de los niños estaban relacionados con la frecuencia del consumo materno de verduras de hojas verdes. Abundantes datos resaltan la importancia de la influencia del estado nutricional a través del Índice de masa corporal (IMC) materno pregestacional y la nutrición materna durante el embarazo (Yajnik, C.S. 2004; Sánchez-Muniz y col, 2013). En esta línea, un estudio realizado en adolescentes, las cuales fueron divididas en adolescentes tempranas (hasta los 17 años) y adolescentes tardías (18 y 19 años de edad), obtuvo que el estado nutricional materno y el correcto aumento de peso durante la gestación son factores predictores del riesgo de padecer RCIU y no de su edad per se (Bolzan A, Guimarey L y Norry M, 1999).

4. Discusión y conclusiones

Dentro de lo expuesto y de acuerdo con la hipótesis de origen fetal del desarrollo de enfermedades vemos que la subnutrición materna y/o la anormal función útero-placenta, reducen el transporte de nutrientes para el feto, pudiendo producir adaptaciones en el metabolismo y en la expresión genética que son benéficos durante la vida intrauterina pero que puede contribuir al riesgo de enfermedades en fases más tardías de la vida (Pfab y col, 2006). Los resultados sugieren que el rápido crecimiento en la infancia, de los niños que nacieron pequeños, puede ser considerado un “catch-up” del crecimiento y depende de la adecuada nutrición en la infancia. Esto puede tener importantes implicaciones para las poblaciones en crecimiento económico y mejora nutricional (Yajnik C. S. 2004; Jiménez-Chillaron J.C. y Patti M.E. 2007).

Por este motivo, muchos autores reconocen que el bajo peso de nacimiento y el acelerado “catch-up” post natal son factores de riesgo para el

desarrollo de las enfermedades en el adulto. Es sabido que conociendo los mecanismos y la contribución de los diferentes factores, se podrá establecer intervenciones apropiadas para prevenir o retrasar las enfermedades en el adulto.

En relación a la diabetes específicamente, el peso relativo de la genética vs el ambiente intrauterino todavía es discutido, sin embargo en modelos animales, la prevención de la hiperglucemia durante la gestación reduce de forma significativa la prevalencia de diabetes en la generación siguiente (Ponce, P.A.C. y col, 2005); las futuras investigaciones deberán explorar formas de integrar la hipótesis de la programación fetal con la hipótesis de la "insulina fetal".

En relación a los micronutrientes, no hay en la literatura gran cantidad de estudios procurando asociación entre la ingesta materna y el stock materno de micronutrientes y las características posnatales de los niños. Sabiendo que muchos minerales están vinculados en el desarrollo y el crecimiento fetal, siendo cofactores de enzimas que participan de la expresión genética, como también de enzimas del metabolismo de los macronutrientes, se debería programar una evaluación precisa de esta

relación, sabiendo que la determinación de una dieta adecuada es difícil en estudios epidemiológicos.

Ya que la restricción del crecimiento intrauterino es una evidencia física clara de una exposición fetal a un ambiente prejudicial, se torna necesario pesquisar con más intensidad estos acontecimientos durante el embarazo.

Es sabido que la gestación constituye una de las etapas de mayor vulnerabilidad en la vida de la mujer. Ella se encuentra más sensible y receptiva a la educación, por eso es una etapa indicada para educar a las mujeres sobre alimentación y estilo de vida saludable (Pizarro, T.Q. 2007).

Es por esto que sería interesante que los organismos de salud pública comiencen a pensar en desarrollar estrategias para ofrecer información más significativa y precisa para posibilitar la realización de pesquisas sobre el tema, permitiendo evaluar también los efectos de potenciales modificadores. Con esta información sería posible identificar formas de prevención, e intervenciones, como campañas de nutrición materna, atención prenatal y control del peso en los niños pequeños al nacer promoviendo un mejor estado de salud cuando estos sean adultos.

Bibliografía

- Beardsall, K.; Vanhaesebrouck, S.; Ogilvy-Stuart, A.L.; Ahluwalia, J.S.; Vanhole, C.; Palmer, C.; Midgley, P.; Thompson, M.; Cornette, L.; Weissenbruch, M.; Thio, M.; Zegher, F.; Dunger, D. A randomised controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, "NIRTURE" (neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatrics* 2007, 7:29.
- Bolzan A, Guimarey L y Norry M. Relación entre el estado nutricional de embarazadas adolescentes y el crecimiento fetal. *MEDICINA (Buenos Aires)* 1999; 59: 254-258.
- Delisle, Hélène. Foetal programming of nutrition-related chronic diseases. *Sante*. 2002 Jan-Mar; 12(1):56-63
- Dyer, S.J.; Rosenfeld, C.R.; Rice, J.; Rice, M. and Hardin, D.S. Insulin Resistance in Hispanic Large-for-Gestational-Age Neonates at Birth *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 3836-3843.
- Fernandez-Twinn, D.S. e Ozanne, S.E., Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiology & Behavior* 2006, 88, 234-243.
- Godfrey, K.M. e Barker, D.J.P. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1344S-52S.
- Harder, T.; Rodekamp, E.; Schellong, K.; Dudenhausen, J.W. and Plagemann, A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165:849-857
- Hernández, V. M. e Zárate, A. Fetal weight at weight as predisposing risk factor for type 2 diabetes in adulthood. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2001 Oct; 69:390-8.
- Jimenez-Chillaron, J.C. e Patti, M.E. To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 Feb;14(1):23-29.
- Lithell, H.O.; McKeigue, P.M.; Berglund, L.; Mohsen, R.; Lithell, U.B.; Leon, D.A. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312:406-410 (17 February).
- Neel JV. Diabetes mellitus: a "thifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 352-362.
- OMS, *Prevenção de Doenças Crônicas um investimento vital*, 2005. http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html
- Organización Panamericana de la Salud *Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas*. Washington, D.C: OPS, 2007.
- Parra-Gómez, L.; Reyes, T-G.J.; Briones, E.C. La desnutrición y sus consecuencias sobre el metabolismo intermedio. *Rev. Fac. Med. UNAM* 2003, Vol.46 No.1.
- Pettitt, D.J. e Jovanovic, L. Low Birth Weight as a Risk Factor for Gestational Diabetes, Diabetes, and Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy. *Diabetes Care* 2007, Vol 30, suppl 2.
- Pettitt, D.J.; Aleck, K.A.; Baird, H.R.; Carraher, M.J.; Bennett, P.H. and Knowler, W.C. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes*, Vol 37, Issue 5 622-628, 1988.
- Pfah, T.; Slowinski, T.; Godes, M.; Halle, H.; Priem, F.; Hoher, B. Low Birth Weight, a Risk Factor for Cardiovascular Diseases in Later Life, Is Already Associated With Elevated Fetal Glycosylated Hemoglobin at Birth. *Circulation*. 2006;114:1687-1692.
- Phillips, D.I.W. External influences on the fetus and their long-term consequences. *Lupus* 2006, 15, 794-800.
- Pizarro, T.Q. Intervención nutricional a través del ciclo vital para la prevención de obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev. Chil. Pediatr.* 2007, v. 78 n.1.
- Ponce, P.A.C.; Monsalve, M.C.R.; Garibay, M.A.P.; Andrade, S.I. Efecto de la diabetes materna en el desarrollo fetal de humanos y ratas. *Ginecol. Obstet. Mex.* 2005;73:544-52.
- Rautanen, A.; Eriksson, J.G.; Kere, J.; Andersson, S. Osmond, C.; Tienari, P.; Sairanen, H.; Barker, D.J.; Phillips, D.I.W.; Forse, N. T.; Kajantie, E. Associations of Body Size at Birth with Late-Life Cortisol Concentrations and Glucose Tolerance Are Modified by Haplotypes of the Glucocorticoid Receptor Gene. *Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 4544-4551.
- Rooij, S.; Painter, R.C.; Phillips, D.I.W.; Osmond, C.; Michels, R.P.J.; Godsland, L.F.; Bossuyt, P.M.M.; Bleker, O.P.; Roseboom, T.J. Impaired Insulin Secretion After Prenatal Exposure to the Dutch Famine. *Diabetes Care* 2006, 29:1897-1901.
- Rubinstein M. Te alimento, te engordo, te adelgazo. *Revista Ñ*, 449, mayo 2012.
- Sánchez-Muniz FJ, Gesteiro E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez Bernal B, y Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp*. 2013;28(2):250-274
- Villares, J.M. M. e Serra, J. D. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? *Acta Pediatr. Esp.* 2001; 59: 573-581.
- Wang, X.; Cui, Y.; Tong, X.; Ye, H. and Li, S. Glucose and Lipid Metabolism in Small-for-Gestational-Age Infants at 72 Hours of Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:681-684.
- Yajnik, C. S. Early Life Origins of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in India and Other Asian Countries. *J. Nutr.* 2004, 134: 205-210.