

Programación metabólica temprana

Patricio Barzallo C.¹

RESUMEN

Barker y Lucas en los años 80 lanzan la hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto. *“Una nutrición fetal pobre causa adaptaciones que programan la propensión a padecer obesidad en la edad adulta”*

Los estudios epidemiológicos del grupo de Barker en Southampton publicados en el British Medical Journal (1989) muestran que aquellos individuos con bajo peso al nacimiento, tienen un riesgo aumentado de padecer: *enfermedad cardiovascular y otras alteraciones asociadas en la edad adulta.*

Actualmente se cree que la programación en las etapas tempranas de la vida es importante en la etiología de la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico, lo que se apoya por la evidencia epidemiológica en humanos y experimentos en animales que muestran que la nutrición escasa o excesiva de la madre y otras intervenciones durante el embarazo conducen a alteraciones del metabolismo y de la composición corporal en la edad adulta.

PALABRAS CLAVE: Programación metabólica temprana, obesidad y enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Barker and Lucas in the 80s launch the hypothesis of the fetal origin of adult diseases. *“Poor fetal nutrition causes adaptations that program the propensity to suffer obesity in adulthood”*

Epidemiological studies of the Barker group in Southampton published in the British Medical Journal (1989) show that those individuals with low birth weight have an increased risk of suffering: cardiovascular disease and other associated alterations in adulthood.

1. Médico-Pediatra Hospital Universitario del Río- Clínica Santa Ana. Director Red de Salud UDA. Profesor Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay.

Correspondencia:

Nombre: Dr. Patricio Barzallo C.

Correo electrónico:

patbarzallo@hotmail.com

Dirección: Av. Huayna Cápac y J. Peralta. Cuenca, Ecuador.

Código postal: EC 010156

Teléfono: (593) 999745255

Fecha de recepción:

22-04-2018

Fecha de aceptación:

22-05-2018

Fecha de publicación:

30-06-2018

Membrete bibliográfico

Barzallo P. Programación metabólica temprana. Cuenca-Ecuador. Rev. Med Ateneo 2018; 20 (1): 83 - 92.

It is currently believed that programming in the early stages of life is important in the etiology of obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases and metabolic syndrome, which is supported by epidemiological evidence in humans and animal experiments that show that insufficient or excessive nutrition of the mother and other interventions during pregnancy lead to alterations in metabolism and body composition in adulthood.

KEY WORDS: Early metabolic programming, obesity, cardiovascular diseases.

Introducción

Barker y Lucas en los años 80 lanzan la hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto. *"Una nutrición fetal pobre causa adaptaciones que programan la propensión a padecer obesidad en la edad adulta"*

Este descubrimiento en ratas de Wilker postula que las cifras hormonales alteradas que se observan en la lactancia, programan incorrectamente el mecanismo homeostático energético de las ratas de camadas pequeñas, nutridas en exceso ocasiona hiperfagia y ganancias de peso corporales aumentadas en el período postdestete, con desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la adultez (1).

Los estudios epidemiológicos del grupo de Barker en Southampton publicados en el British Medical Journal (1989) muestran que aquellos individuos con bajo peso al nacimiento, tienen un riesgo aumentado de padecer: *enfermedad cardiovascular y otras alteraciones asociadas en la edad adulta* (2).

En Lancet (1989) el mismo grupo publica: *peso en la infancia y muerte por enfermedad isquémica cardíaca* (3).

El origen de la programación fetal establece que la enfermedad cardiovascular y la diabetes no insulino dependiente se originan por la adaptación del feto a la malnutrición intrauterina.

La hipótesis de los "orígenes del comportamiento de la salud y la enfermedad" (OCSE) propone que las condiciones del medio ambiente durante el desarrollo fetal y postnatal temprano influyen en la salud y en las capacidades de la vida a través de efectos permanentes sobre el crecimiento, la estructura y el metabolismo. Esto se ha llamado "programación".

Los mecanismos que participan en la programación metabólica intrauterina son el genoma que determina el potencial de crecimiento intrauterino y postnatal; y se consideran también factores determinantes los epigenéticos como: el medio-ambiente, hormonas, nutrición, edad, etc. Estos cambios epigenéticos heredables en el ADN e histonas son la metilación del ADN y modificaciones de histonas, no modifican la secuencia de nucleótidos, pero si modifican la estructura y condensación de la cromatina, por lo que afectan la expresión génica y el fenotipo. Los primeros meses de vida pueden ser claves para la situación nutricional en toda la vida.

El término Epigenética fue acuñado por Conrad Hal Waddington en 1942 para referirse al estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos.

Se puede decir que la Epigenética es el conjunto de reacciones químicas y demás procesos que modifican la actividad del ADN, pero sin alterar su secuencia de proteínas. Las marcas epigené-

ticas no son genes, pero la genética moderna nos enseña que no sólo los genes influyen en la genética de los organismos.

La Epigenética cambia la interacción de nuestro bagaje genético con el medio-ambiente y especialmente con condiciones nutricionales, ya que seríamos capaces de responder y adaptarnos a tales condiciones, además de transmitir esta información a nuestros hijos. Entonces la Epigenética tiene un claro impacto en la salud del individuo, en la de su descendencia y en la evolución de la especie humana.

El peso corporal materno y los factores nutricionales durante la gestación son probablemente un determinante importante de la programación metabólica, como lo ilustran los siguientes estudios (4).

Individuos nacidos pequeños y grandes para la edad gestacional o prematuramente tienen tasas más altas de resistencia a la insulina durante la infancia y la adultez temprana, incluso después de controlar el estado de obesidad (4).

Del mismo modo, muchos estudios basados en la población confirman una asociación entre el peso al nacer con la diabetes, la enfermedad cardíaca, la resistencia a la insulina y la obesidad en etapas tardías (4).

En la cohorte de nacimientos de hambre holandesa (1954) la exposición al hambre durante la gestación temprana (primer trimestre) se asoció con obesidad, enfermedad metabólica y mayor mortalidad cardiovascular y general. Mientras que la exposición a la hambruna en cualquier otra etapa de la gestación (después de los tres meses) se asoció con mayores tasas de resistencia a la insulina (4).

Algunos estudios sugieren que el aumento de peso pregestacional de una madre durante el embarazo son predictores del peso al nacer y del peso del niño durante la infancia, incluso después de tener en cuenta factores genéticos y otros factores ambientales prenatales (4).

Sin embargo, otro gran estudio encontró que un mínimo incremento en el índice de masa corporal (IMC) materno durante el embarazo, incidía en el incremento del IMC de la descendencia durante la infancia, después de un ajuste riguroso de los factores genéticos (4).

En otro estudio vemos que el peso de la madre antes del embarazo y su aumento de peso durante el embarazo están relacionados de forma independiente con el peso al nacer de su descendencia (4).

El mayor consumo materno de bebidas endulzadas con azúcar durante el embarazo parece estar asociado con el aumento de la adiposidad en las crías en edad escolar, como lo demuestra un estudio prospectivo de cohortes (4).

En un estudio de 3.033 embarazos en Canadá, el consumo de bebidas endulzadas artificialmente durante el embarazo se asoció con un IMC más alto en el bebé al año de edad. El efecto se observó principalmente en los bebés varones (4). La diabetes mellitus materna durante la gestación se asocia con un aumento del IMC en la descendencia masculina adulta, independientemente del IMC materno al inicio del embarazo (4). La preeclampsia materna, con o sin prematuridad, se asocia con un IMC más alto en la descendencia y en especial en la adolescencia. Los

estudios discrepan en sus resultados en cuanto a si esta asociación se limita a la descendencia masculina o femenina. Los mecanismos ambientales son menos probables debido al ajuste del IMC y los factores socioeconómicos de la madre, pero no pueden excluirse (4).

Los niños cuyas madres tenían menarca temprana también tuvieron un crecimiento más rápido durante los primeros dos años de vida en comparación con los niños cuyas madres tuvieron menarca más tarde, mientras que el peso al nacer y el crecimiento después de los dos años de edad fueron similares. Este estudio proporciona un ejemplo de transmisión de obesidad transgeneracional, pero los resultados de este estudio no distinguen entre los mecanismos de programación metabólica versus los mecanismos genéticos (4).

Los niños nacidos de mujeres con derivación gástrica tienen menor prevalencia de obesidad que los nacidos antes del bypass gástrico, lo que sugiere que la reversión de la obesidad materna tuvo efectos beneficiosos a largo plazo en el perfil metabólico de la descendencia (4).

Tanto el desequilibrio nutricional como los disruptores químicos endógenos (QEDs) ambientales afectan al fenotipo, afectando con ello las funciones de los órganos y la susceptibilidad a la enfermedad en el futuro durante las ventanas sensibles del desarrollo (5).

Entonces nos preguntamos ¿cómo sus probabilidades se establecen en el útero? La respuesta es mediante la Programación Metabólica Temprana. Este término describe el proceso por el cual un estímulo desacetado en determinada época sensible del desarrollo, es capaz de establecer condiciones para producir enfermedad tiempo después. Esta memoria establecida en estadios críticos del desarrollo fetal sería una de las responsables de las enfermedades crónicas (6).

El feto se adapta a la malnutrición fetal con cambios metabólicos, alteración en el flujo sanguíneo, cambios en las secreciones hormonales fetales y placentarias. Los cambios anteriores hacen que constituyan momentos críticos en el catabolismo, disminución de la velocidad del crecimiento tisular y de los órganos.

El peso, talla y perímetro cefálico al nacimiento reflejan el estado nutricional intrauterino.

El recién nacido con déficit en esta antropometría refleja respuestas adaptativas del organismo frente a una inadecuada nutrición celular. Como consecuencia potencial desarrollará: Enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).

"Naces con la predisposición genética y si el medio ambiente y la alimentación lo permiten desarrollarás la enfermedad" "El futuro es inesperado"

"La nutrición del siglo XXI no está centrada en evitar las muertes infantiles, sino en prevenir las muertes prematuras del adulto, disminuyendo la discapacidad física y mental y añadir años de vida saludables a nuestra existencia. Los pediatras sabrán responder a este desafío"

El fin de la programación metabólica temprana es aumentar la esperanza de vida, que dependerá de los factores genéticos, ambientales y alimentación, para conseguir fetos a término y adultos saludables al término de su vida y de esta manera alejarnos de las primeras causas de mortalidad general de acuerdo a la tabla del INEC del 2017.

1. Accidentes de transporte terrestre
2. Enfermedades isquémicas del corazón

3. Diabetes mellitus
4. Enfermedades cerebro-vasculares
5. Enfermedades hipertensivas

Actualmente se cree que la programación en las etapas tempranas de la vida es importante en la etiología de la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico, lo que se apoya por la evidencia epidemiológica en humanos y experimentos en animales que muestran que la nutrición escasa o excesiva de la madre y otras intervenciones durante el embarazo conducen a alteraciones del metabolismo y de la composición corporal en la edad adulta.

LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA MATERNA.

Se inicia en los años 70 y se recomienda que las madres alimenten bien a sus niños para evitar la desnutrición, y tengan una ganancia de peso y talla ideal. Actualmente se recomienda la programación metabólica temprana para prevenir enfermedades a futuro.

La programación se la puede realizar desde que los fetos están en el vientre materno. Independiente de que los padres puedan tener genes de obesidad, hipertensión, diabetes. Lograr un apagamiento de genes malos y prendimiento de los genes buenos para que los hereden.

Las madres deben alimentarse con pescados de aguas profundas y frías como el salmón, atún, sardina, anchoas y truchas que son muy ricos en aceites con omega 3 (< metilmercurio), prebióticos (fibra soluble que ayuda al crecimiento bacteriano) y probióticos (bacterias benéficas que son inmunoestimulantes).

LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA DEL LACTANTE.

El período prenatal, postnatal inmediato y los primeros meses de vida son momentos especialmente sensibles para el crecimiento y desarrollo de los lactantes (7).

La lactancia materna puede ser un factor de protección de la obesidad. Los bebés que recibieron leche de fórmula antes de los tres meses presentan un índice de masa corporal (IMC) significativamente mayor comparados con los alimentados con leche materna.

Por esta razón los niños menores de 6 meses deben recibir leche materna exclusiva (recomendación de la OMS) o fórmulas infantiles con omega 3-6 y con bajo contenido de proteínas < 12 g/l. La alimentación temprana o ablactación comienza a partir de los 6 meses con jugos de frutas no cítricos, papillas, proteínas de origen vegetal y animal, aceites de oliva y canola, cereales, mariscos y oleaginosas.

Durante el primer año, el niño debe duplicar su peso a los 6 meses, triplicar el peso a los 12 meses y en la talla debe incrementar 25 cm desde su nacimiento hasta los 12 meses y en su perímetro cefálico el incremento debe ser de 12 cm hasta el año de edad.

En los casos en que por alguna razón no se pueda dar de lactar leche materna o humana, se debe escoger una alimentación sucedánea de la leche materna, que son productos alimenticios, modificados para satisfacer las necesidades fisiológicas del bebé, parcialmente o de forma total, manufacturados bajo procesos industriales acorde con normas del Códex Alimentarius.

Está proscrito referirse a las fórmulas en términos de leches maternizadas o leches humanizadas, ya que definitivamente la leche materna es única y no se puede homologar desde ningún punto de vista. Tampoco es adecuado usar el término de "leches artificiales", porque las fórmulas infantiles son fabricadas a partir de alimentos naturales tales como la leche de vaca. Sin embargo, un sinónimo admitido es el de "sucedáneos de leche materna".

La evolución fundamentada en la evidencia nos indica que desde 1920 se introdujo al mercado una leche de fórmula para suplir a la leche materna, se conocen con los nombres de leche de fórmula o sucedáneos de la leche materna. Por los años de 1945 se disminuye el contenido de proteínas a 15 g/l con predominio de caseína dominante; en el año de 1961 cambia la fórmula con 60% de suero dominante y 40% de caseína, para el año de 1991 se produce una reducción de proteínas, enriquecidas con Alfalactoalbúmina y con una disminución de B- lactoglobulina.

Desde el 2009 se buscan patrones parecidos a la leche materna como el DHA (ácido docosahexaenoico) que son ácidos grasos, nutrientes que se consideran fundamentales para el cerebro y los ojos del bebé.

El ARA (ácido araquidónico) es un ácido graso poliinsaturado presente en los fosfolípidos de las membranas de las células del cuerpo, y es abundante en el cerebro, los músculos, el hígado.

Los LC PUFA (ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga) son elementos esenciales en el desarrollo del cerebro, y retina del recién nacido y también del lactante. Se ha demostrado a la luz de la ciencia que los ácidos grasos y, en particular los ácidos grasos insaturados tienen funciones nutraceuticas. Por ejemplo, la deficiencia de ácidos grasos esenciales en la infancia provoca problemas en el desarrollo del cerebro y la retina, además de que previenen y modulan desórdenes autoinmunitarios (neuropatía, cáncer de pecho, colon y próstata, hipertensión leve, aterosclerosis, artritis reumatoide, entre otros.

Los HMO (Human Milk Oligosaccharides) son hidratos de carbono que se encuentran en la leche materna que no pueden ser digeridos por los bebés, pero que alimentan a las bacterias beneficiosas en su intestino, mientras se va conformando su microbiota intestinal que es un conjunto de bacterias que cumple diversas funciones básicas en el organismo.

Varios estudios han mostrado que los bebés alimentados con fórmulas son más grandes que los alimentados con leche materna al final del primer año de vida: Koletzko et al (2009) Europa 1,138 infantes - Kramer et al (2004) Republica de Belarus 16,755 infantes - Agostoni et al (1999) Italia 119 infantes - Dewey et al (1993) Estados Unidos 80 infantes.

Los bebés alimentados con fórmula ganan más peso durante el primer año de vida que los alimentados con leche materna. Debido a un mayor volumen de leche, a la diferencia en ingesta de sustratos metabolizables y en particular al tipo de proteína y como consecuencia se da la proliferación celular o adipositis y se inhibe la lipólisis con la consecuente exageración del crecimiento (8).

RIESGOS

Cuando existe una programación metabólica inadecuada a cualquier edad pueden tener los siguientes riesgos:

a) Riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2. Los hijos de madres con sobrepeso muestran alteraciones metabólicas como obesidad y resistencia a la insulina. La activación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3) significa sensibilidad a la leptina; y estudios recientes en ratas hembras mostraron que, al nacer, a pesar de que la descendencia con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) es hipoleptinémica, la señalización de la leptina hipotalámica se activa por una mayor STAT-3. Lo que da como consecuencia un incremento en el apetito y disminución de la saciedad. Al existir una resistencia a la insulina se incrementa el azúcar en la sangre, debido a que la principal función de la insulina es contrarrestar la acción concertada de varias hormonas generadoras de hiperglicemia y para mantener bajos los niveles de glucosa en sangre. Además de su papel en la regulación metabolismo de la glucosa, la insulina estimula la lipogénesis, disminuye la lipólisis, y aumenta el transporte de aminoácidos en las células.

b) Riesgo de desarrollar obesidad. La ingesta exagerada de proteínas puede tener un rol a corto y a largo plazo. En el primer caso existe un aumento de: aminoácidos circulantes, insulina que aumenta la saciedad e ingesta de alimentos que lleva a un aumento de peso, IGF1 hormona similar a la insulina que produce adipogénesis y riesgo de obesidad con ganancia de peso, aumento de peso para la talla y en el segundo caso aumenta el riesgo de obesidad.

Los datos epidemiológicos nos indican que cerca de 1.000 millones de personas se encuentran afectados. En los últimos 30 años se ha triplicado la prevalencia de niños con sobrepeso. El 30% de niños en los EEUU-México son obesos. 22 millones de obesos en el mundo son menores de 5 años. La obesidad está desplazando a la malnutrición. Es decir, nos encontramos frente a una pandemia.

En 1991 se hizo un estudio sobre 33.000 niños entre 6 y 14 años para evaluar sobrepeso y obesidad. El 14.4% tenían sobrepeso y el 4.4 eran obesos. Los que alguna vez fueron amamantados tenían 9.3 de sobrepeso y un 3.2 de obesidad (9).

Los factores de riesgo para obesidad en etapas posteriores de la vida. Varios estudios han identificado que una ganancia de peso mayor y un mayor peso para la talla en la infancia incrementan el riesgo de sobrepeso y obesidad en etapas posteriores. Como lo confirman: Stettler et al (2002). Estados Unidos. 19,397 sujetos – Karaolis-Danckert et al (2006). Alemania 206 sujetos – Taveras et al (2009). Estados Unidos 559 sujetos – Ekelund et al (2006) Suecia 248 sujetos.

Los orígenes tempranos para obesidad podrían estar relacionados con: la rápida ganancia de peso en los primeros 6 meses (8), con cada 100 g de aumento en ganancia de peso en la primera semana se asocia con incremento del 28% de riesgo de obesidad en el adulto y sus complicaciones: Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), Enfermedad cardiovascular (ECV) (10) (11).

¿Puede la alimentación infantil modular el riesgo de obesidad, es la pregunta que nos hacemos? Se han realizado varios meta-análisis e indican que la alimentación al pecho puede reducir el riesgo de obesidad en alrededor del 20 - 30%, respecto a las fórmulas infantiles durante los primeros años de vida (12).

La obesidad se encuentra asociada con serias complicaciones a corto y largo plazo, además tiene un impacto en la calidad y expectativa de vida. Las complicaciones más frecuentes se dan a nivel **cardiovascular**: (dislipidemias, hipertensión, coagulopatías, inflamación crónica, disfunción endotelial), **endócrino**: (diabetes tipo 2, ovario poliquístico en mujeres, pubertad precoz, hipogonadismo en hombres), **neurológico**: (pseudotumor cerebral), **músculo-esquelético**: enfermedad de Blount, fractura del antebrazo), **renal** (glomeruloesclerosis), **gastrointestinal** (cálculos biliares, esteatohepatitis), **pulmonar** (apnea del sueño, asma, intolerancia al ejercicio), **psicosocial** (baja autoestima, depresión, desórdenes alimenticios) (13).

Con relación a la programación metabólica inadecuada Friend y colaboradores hicieron una revisión sistemática que incluyó 85 estudios. Cuando se consideraron todos los estudios, la mediana de prevalencia de Síndrome Metabólico en toda la población fue del 3,3%, en niños con sobrepeso fue del 11,9%, y en las poblaciones de obesos fue del 29,2%.

b) Riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares: Un creciente número de estudios en animales de experimentación y epidemiológicos en seres humanos muestra que las alimentaciones en estas etapas programan y condicionan la susceptibilidad a padecer enfermedades a lo largo de toda la vida como enfermedad coronaria, infarto cerebral, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias (14).

El aporte inadecuado de zinc durante el crecimiento prenatal y postnatal constituye un factor de riesgo cardiovascular y renal, dado que induce alteraciones en la regulación de la presión arterial y en la función renal en el individuo adulto (15).

En relación con el desarrollo del colesterol, una mayor ingesta de la leche materna en la infancia en un estudio sobre 926 infantes, evaluados entre los 13 y 17 años de edad se asoció a menores niveles de LDL y HDL y de otras lipoproteínas (16).

Es posible el desarrollo de hígado graso, y el acúmulo de lípidos se debe a varias circunstancias. Las células más proclives son las cardíacas y los hepatocitos, especialmente se acumula en los lisosomas (17).

También es posible un desarrollo de hipertensión arterial. En un estudio de 35.000 pacientes del Reino Unido se asoció la lactancia materna con una presión sanguínea sistólica más baja a los 7 años. Los niños alimentados con fórmula infantil comparado con los que fueron amamantados presentaron presión sanguínea más alta (18).

La prevalencia de adultos de 35 años con obesidad para el 2020, alcanzará hasta 37% en varones y 44% en mujeres (19) y la prevalencia de enfermedad cardio vascular hasta el 2035 probablemente aumente en un rango entre 5 y 16% (20).

Por todo lo expuesto anteriormente existe un interés creciente por conocer la *gran influencia que tiene la alimentación de las primeras etapas de la vida sobre la salud a largo plazo.*

Se plantean soluciones como: a) fomentar la lactancia materna: 6 meses indispensable, 9 meses necesario y 12 meses deseado. b) en casos en que la lactancia materna no sea posible deben disminuir la concentración de proteínas de las fórmulas que contengan < 12.8 g /l. y que sean parecidas a la leche materna. c) sin dejar de hacer ejercicio.

Se plantean nuevas soluciones de experimentación como:

a) la administración de pegilado antagonista de leptina (que reduciendo la hidrofobicidad de un sitio de unión de leptina de mamífero en las posiciones 39-42, se obtienen mutantes de leptina que son antagonistas de leptina) a ratas recién nacidas también puede modificar su capacidad de respuesta a la obesidad inducida por la dieta en la vida adulta (21).

b) PDX1 es un gen que tiene un rol determinante regulador durante la formación del páncreas embrionario. La mutación de este gen suele acarrear problemas en la diferenciación de las células beta del páncreas exocrino y en la función del páncreas endocrino (21).

c) La exentina 4 neonatal, es un fármaco mimético de la incretina GLP1 por lo cual actúa por el mismo mecanismo que las incretinas naturales que son producidas en el intestino y estimulan la liberación de insulina por el páncreas como respuesta a la ingestión de alimentos (21).

d) El tratamiento con resveratrol postnatal demostró que previene el desarrollo de los síntomas del Síndrome Metabólico en la edad adulta en los niños con RCIU inducidos por hipoxia. El resveratrol es un tipo de fenol natural y una fitoalexina que se produce de manera natural en varias plantas como respuesta a una lesión o cuando éstas se encuentran bajo el ataque de patógenos tales como bacterias u hongos. Las fuentes alimenticias del Resveratrol incluyen la piel de las uvas, arándanos, frambuesas y moras (22).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker Dj, Osmond C, Golding y Cols: Growth in utero, blood pressure in Childhood and Barker Dj, Osmond C, Golding y Cols. Weight in infancy and death from ischemic heart. *BMJ* 1989; 298: 560-563.
2. Barker Dj, Osmond C, Golding y Cols: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-567.
3. Barker Dj, Osmond C, Golding y Cols: Weight in infancy and death from Ischemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-580.
4. Metabolic Programming Children: Uptodate. 06/2018
5. *World J Pediatr*: 2013; 9 (1); 5-8
6. Harrap SB. Hypertension: genes vs environment. *Lancet* 1994; 334:169-171
7. BJM. Moreno Villares: La programación metabólica: cómo influye la alimentación en el período de lactante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del adulto. *Nutr Clin Med*: 2009; III (3): 109-121
8. Rolland Cachera MF, Deheeger M, Akrou M et al. (1995) Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders* 19: 573-8.
9. Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, Von Kries R. Overweight and obesity in 6 to 14-year-old Czech Children in 1991: Protective effect of breast-feeding. *J Pediatric* 2002; 141:764-9
10. Elsie M. Taveras. Weight status in the first 6 months of life and obesity at > 3 years of age., *Pediatrics*. volumen 123, number 4, April 2009.

11. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005; 111:1897–903.
12. Koletzko, B. et al: Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr* 2009;89 (suppl):1502S–8S.
13. Ebbeling CB, et al. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *The Lancet*. 2002 Aug 10; 360 (9331): 473-82. 14. *Nutr Clin Med* 2009; III (3): 109-121.
14. *Rev. Argent Cardiol* vol.76 número 6. Nov-dic 2008
15. Singhal A, Cole Tj, Fewtrell M, Lucas A: Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born pre-term: Follow-Up Ofa Prospective Randomized Study. *Lancet* 2004; 363:1571-8.
16. Ruiz Moreno. M. *Trat en GHNP*. 2004
17. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Smith GD: Does Breastfeeding, in infancy lower blood pressure in childhood? The avon longitudinal study of parents and children (Alspac). *Circulation* 2004; 109:1259-66.
18. Bobbins-Domingo K, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 2371-9.
19. McClellan R, Novack D. Fetal nutrition: how we become what we are. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 233-44.
20. Xiu-Ming Wang *World J Pediatr* 2013; 9 (1); 5-8
21. Sahebkar A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2013 Dec; 71: 822-35.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Recolección de datos, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Patricio Barzallo C.

Médico Pediatra Hospital Universitario del Río - Clínica Santa Ana. Director Red de Salud UDA. Profesor Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8423-1663>

ABREVIATURAS

DHA: ácido docosahexaenoico

ARA: ácido araquidónico

LC PUFA: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

HMO: Human Milk Oligosaccharides

ECNT): Enfermedades crónicas no transmisibles

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos fueron recolectados de revistas y bibliotecas virtuales y está a disposición.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no reporta conflicto de intereses.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barzallo P. Programación metabólica temprana. *Cuenca-Ecuador. Rev. Med Ateneo* 2018; 20 (1): 83 - 92.