



Revisión

# 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

F. J. Sánchez-Muniz<sup>1</sup>, E. Gesteiro<sup>2</sup>, M. Espárrago Rodilla<sup>2</sup>, B. Rodríguez Bernal<sup>1</sup> y S. Bastida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España. <sup>2</sup>Servicio de Laboratorio. Hospital de Mérida. Mérida. Badajoz. Extremadura. España.

Resumen

El embarazo es una etapa de vital importancia, donde tienen lugar múltiples procesos hiperplásicos, hipertroáficos, de adaptación metabólica y de preparación para la vida extrauterina. En esta revisión se analizan aspectos centrales de la nutrición durante el embarazo, tanto en la etapa embrionaria como fetal. Se exponen los cambios más importantes que tienen lugar en el páncreas fetal, con especial mención de la susceptibilidad de este órgano central en la homeostasis de la glucosa a enfrentarse a cambios nutricionales durante su desarrollo y maduración. Se comentan algunos estudios realizados en modelos animales y en la especie humana con especial mención del papel de la nutrición materna sobre la masa de células- $\beta$ , la producción de insulina y otras hormonas y la sensibilidad a la insulina. Se detallan aspectos sobre las hipótesis del genotipo y fenotipo ahorrador, señalando que la hiponutrición causa adaptaciones metabólicas que permiten al futuro ser medrar en un ambiente de nutrientes y energía reducido. Se revisan algunos aspectos de la hipótesis de Barker y se indica que la adaptación metabólica que preconiza es un arma de doble filo en el mundo actual de abundancia que nos encontramos. Por último se revisan trabajos de nuestro grupo y de otros autores, en aspectos menos estudiados que relacionan la calidad de la dieta materna con alteraciones de marcadores de resistencia/sensibilidad a la insulina en el momento del parto. En especial se estudia el papel de la relación ácidos grasos saturados/hidratos de carbono y la de ácidos grasos omega-6/omega-3 en el marco de dietas inadecuadas bajo el punto de vista del índice de alimentación saludable o de la adherencia a la dieta mediterránea que condicionan en el neonato un perfil de resistencia a la insulina. La revisión incide además en que los hábitos nutricionales deben estar fuertemente instaurados ya en la etapa pregestacional para asegurar una buena alimentación desde las primeras semanas del embarazo, y asegurar un desarrollo fetal y en particular pancreático que posibilite una homeostasis adecuada de la glucosa durante el embarazo y en etapas posteriores de la vida evitando, o al menos frenando, el desarrollo y la instauración de enfermedades degenerativas asociadas con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

(Nutr Hosp. 2013;28:250-274)

DOI:10.3305/nh.2013.28.2.6307

Palabras clave: Embarazo. Páncreas fetal. Placenta. Nutrición materna. Marcadores de sensibilidad/resistencia a la insulina. Neonatos.

**Correspondencia:** Francisco J. Sánchez-Muniz.  
Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición).  
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.  
28040 Madrid. España.  
E-mail: frasan@farm.ucm.es

Recibido: 9-XI-2012.  
Aceptado: 12-XII-2012.

## MATERNAL NUTRITION DURING PREGNANCY CONDITIONS THE FETAL PANCREAS DEVELOPMENT, HORMONAL STATUS AND DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME BIOMARKERS AT BIRTH

Abstract

Pregnancy is a vital period where several hyperplastic, hypertrophic processes together with metabolic adaptation and preparation for extra-uterine life take place. Present review accounts for central aspects of nutrition throughout gestation on the embryonic and fetal periods. It is centered in the major changes occurring in fetal pancreas, with special mention to the susceptibility of this main glucose homeostasis organ to support nutritional changes during maturation and development. Studies performed in animal models as human are commented considering the role of maternal nutrition on  $\beta$ -cell mass size, insulin and other pancreatic hormones production, and insulin sensitivity. Details of both the thrifty genotype and phenotype hypothesis are given, indicating that hypo/subnutrition causes metabolic adaptations that permit the future body to grow and develop itself in limited environmental and energetic conditions. The Barker hypothesis is considered suggesting that this metabolic hypothesis is a double-edged sword in the actual abundance World. Lastly the review, taking into account our own research and other papers, analyses less known aspects that relate maternal diet with insulin resistance/sensitivity markers at delivery. Particularly the role of the saturated fatty acid/carbohydrate and omega-6/omega-3 ratios in the frame of maternal diet is reviewed considering the quality of those diets under the Healthy Eating Index and the Adherence to Mediterranean Diet scores and the relationship with insulin resistance profile at birth. Present review ends indicating that nutritional habits should be strongly stated before gestation in order to assure a proper nutrition since the first moment of pregnancy. This will support an adequate fetal and pancreatic growth and development, and in turn, adequate glucose homeostasis during pregnancy and later in life, slowing down or preventing from degenerative diseases related with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus.

(Nutr Hosp. 2013;28:250-274)

DOI:10.3305/nh.2013.28.2.6307

Key words: Pregnancy. Fetal pancreas. Placenta. Maternal nutrition. Insulin sensitivity/resistance biomarkers. Neonates.

## Abreviaturas

- ADM: Adherencia a dieta mediterránea.  
 AGA: Adecuado para su edad gestacional.  
 AGP: Ácidos grasos poliinsaturados.  
 AGS: Ácidos grasos saturados.  
 Apo: Apolipoproteína.  
 DG: Diabetes gestacional.  
 HOMA-IR: Marcador de resistencia a la insulina en la homeostasis de la glucosa.  
 IAS: Índice de alimentación saludable:  
 IGFs: Factores de crecimiento similares a la insulina.  
 IMC: Índice de masa corporal.  
 IP: Índice ponderal.  
 ISR-1: Sustrato 1 del receptor de la insulina.  
 LGA: Grandes para su edad gestacional.  
 LPL: Lipoprotein lipasa.  
 PPLIN: Gen de la perilipina.  
 QUICKI: Índice de sensibilidad a la insulina.  
 SGA: Pequeños para su edad gestacional.  
 SEN: Sociedad Española de Nutrición.  
 GH: Hormona de crecimiento.  
 SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido.  
 T2DM: Diabetes mellitus tipo 2.  
 VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad.

## Introducción

Los problemas relacionados con el crecimiento, desarrollo y maduración constituyen actualmente un tema de gran importancia tanto bajo el punto de vista sanitario

como de investigación para pediatras, endocrinólogos, nutricionistas y personal sanitario en general<sup>1,2</sup>. El fenómeno biológico del crecimiento está ligado a la multiplicación celular y por consiguiente al incremento de la masa de un tejido y por extensión del propio cuerpo. El término desarrollo hace referencia al grado de organización y complejidad funcional que alcanzan las diferentes estructuras orgánicas. Por último, maduración se refiere al nivel de desarrollo alcanzado por un tejido o por un organismo en un determinado momento<sup>3</sup>.

El embarazo es un periodo de vital importancia, tremendamente complejo, donde confluyen de forma armónica los tres conceptos previos, donde el futuro ser, además de incrementar la masa celular, se desarrolla y madura morfológicamente para adquirir de forma progresiva capacidades funcionales. En el embarazo confluyen multitud de factores que implican que la vida de un futuro ser fracase o se desarrolle con total o parcial éxito.

Desde la fecundación, acontecen en el nuevo ser multitud de procesos que incrementan paulatinamente el número y tamaño de sus células, así como su especialización funcional que le permitirán adaptarse y sobrevivir extrauterinamente. Desde el óvulo fecundado, hasta el momento del parto tiene lugar la puesta en marcha de un programa de información “impreso” en sus propios genes e influido por el estatus materno<sup>4,5</sup>; donde no sólo existen factores genéticos, sino ambientales, como la alimentación, que ejercen un papel central, sin olvidar los niveles hormonales materno-fetales y placentarios, el posible estrés, la presencia de factores tóxicos (p.e. alcohol, tabaco, fármacos), las infecciones víricas o bacterianas, etc. (fig. 1).

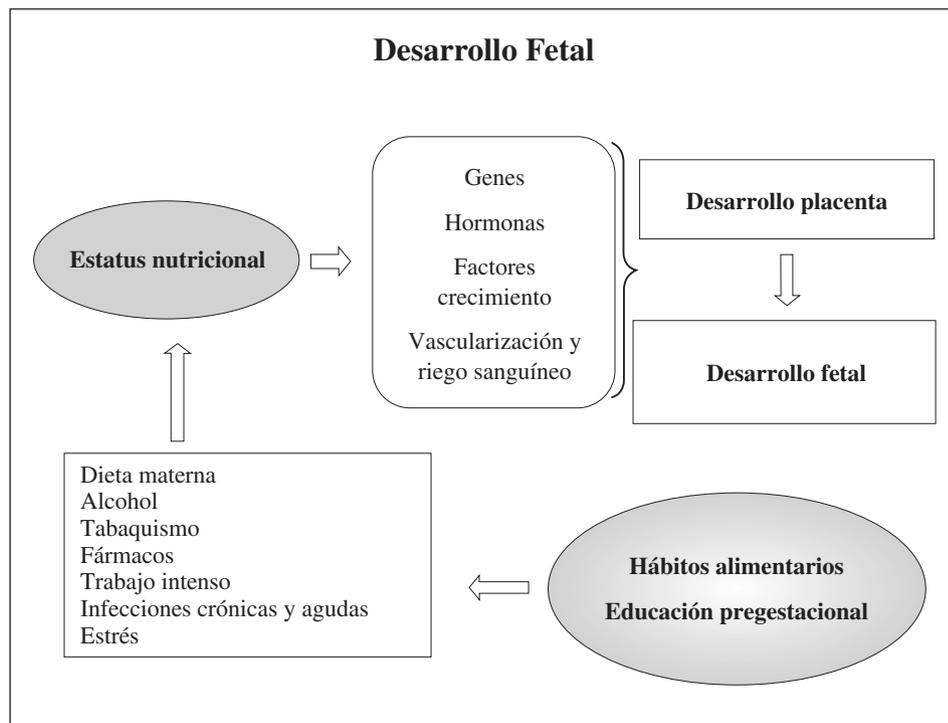


Fig. 1.—Relación e importancia de los hábitos, educación y dieta pregestacional de la futura madre sobre el desarrollo del feto y la placenta. El desarrollo embrionario y fetal dependerá del estatus nutricional materno y éste de sus hábitos saludables y por tanto de la dieta. La correcta ganancia de peso implica un desarrollo fetal y placentario adecuado. Durante el periodo fetal madura la placenta, que se establece como órgano independiente, filtro y conector entre madre y feto. La placenta participa en funciones importantísimas que afectan al patrón de desarrollo tales como el transporte de nutrientes, síntesis de hormonas ó resistencia vascular, lo que conduce a una modulación metabólica fetal. Elaborado a partir de diferentes publicaciones<sup>1-5,46-50</sup>

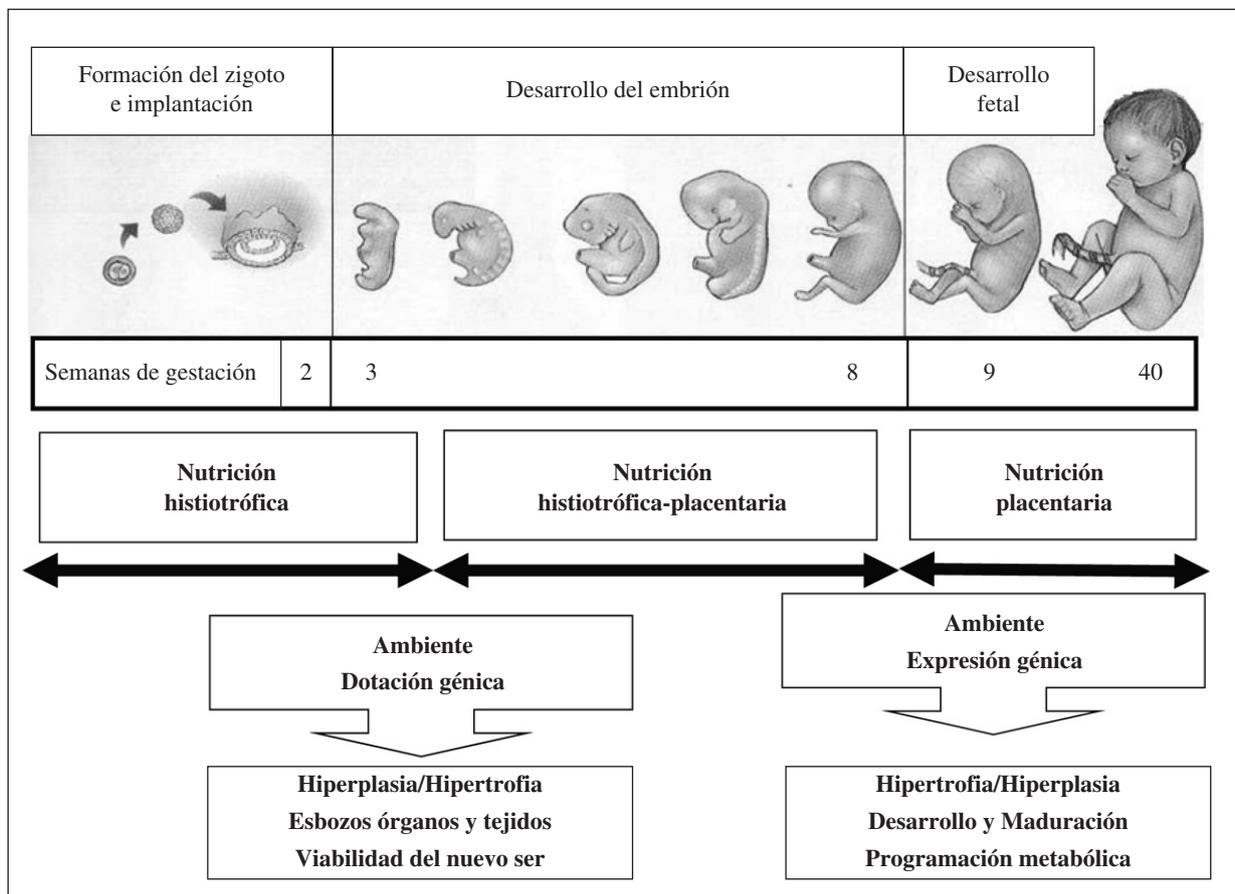


Fig. 2.—Relación entre las etapas de la gestación, tipo de nutrición y desarrollo de embrión y feto. Desde la fecundación hasta las 2-3 primeras semanas acontecen cambios singulares: estado de mórula, blastocisto, invasión trofoblástica, inicio de la formación de las 3 capas embrionarias primigenias: endoblasto (o entoblasto), ectoblasto y mesoblasto. En esta etapa se condiciona la viabilidad del futuro ser, acontecen preferentemente mecanismos hiperplásicos. La nutrición es histiotrófica y altamente dependiente de los sustratos disponibles en el útero materno. Posteriormente tiene lugar la fase embrionaria propiamente dicha con la formación de los esbozos de los órganos y tejidos. Es una fase mayoritariamente hiperplásica, donde la placenta aún no está madura, y el embrión es muy sensible a teratógenos pudiendo producirse cambios morfológicos importantes. Particularmente el páncreas comienza su formación en la semana 4-5. En esta fase la nutrición es de naturaleza histiotrófica-placentaria. Cumplidos los dos meses de embarazo, comienza la etapa fetal. La placenta termina de madurar y se establece como órgano independiente y central en la nutrición fetal. Es la etapa de nutrición placentaria. A las 10 semanas los islotes pancreáticos ya existen y en la semana 20 la producción de insulina está bien desarrollada. Es una etapa de predominio hipertrófico, con desarrollo y maduración de los órganos y sus capacidades. Dependiendo del ambiente uterino-placentario acontece la “programación metabólica fetal”. Elaborado a partir de diferentes publicaciones<sup>11,15</sup>.

El conocimiento de las enfermedades hereditarias o las debidas a aberraciones cromosómicas tempranas era hasta unos años un aspecto central en la investigación perinatal y en el conocimiento de la salud del neonato. Las hipótesis de Barker<sup>6,7</sup> o la de Palinski y Napoli<sup>8,9</sup>, entre otras, han supuesto la puesta en marcha de multitud de estudios que contemplan la interacción madre-hijo en sus múltiples facetas y la necesidad de conocer los muchos factores que regulan el desarrollo óptimo, ajustado o problemático del nuevo ser<sup>4,6-9</sup>.

En el embarazo podemos distinguir dos periodos fundamentales, el embrionario que se extiende durante las primeras 8 semanas y el fetal que abarca desde la semana 9 hasta el parto<sup>10,11</sup> (fig. 2). Se considera que un neonato es pre-término cuando su gestación dura menos de 37 semanas, a término cuando el parto acontece entre las semanas 37 y la 42, y post-término cuando la gestación dura 42 o más semanas<sup>12-14</sup>. Tam-

bién otros aspectos son interesantes a tener en cuenta, ya que un recién nacido es de bajo peso cuando al momento de nacer su peso es menor de 2,5 kg, normo-peso cuando se encuentra entre 2,5 y 3,999 kg y de alto peso cuando tiene más de 4,0 kg. En la actualidad se considera determinante el concepto de pequeño para su edad gestacional o SGA (acrónimo de la terminología inglesa small-for-gestational-age), apropiado para su edad gestacional (AGA, appropriate-for-gestational-age) y grandes para su edad gestacional (LGA, large-for-gestational-age)<sup>12-14</sup> que discrimina el grado de maduración y desarrollo mejor que la propia edad gestacional.

Como puede observarse en la figura 2, las dos primeras semanas del periodo embrionario son tremendamente críticas y hacen al embrión muy vulnerable, aconteciendo, cuando las condiciones son adversas (p.e. presencia alterada de hormonas, bajos niveles de

riego y nutrientes uterinos), la muerte prenatal. Este periodo de “fracaso” es conocido por el vulgo como periodo de “huevo huero” en la idea de “huevo sin embrión”, en ocasiones, se acompaña de hemorragias leves a severas. En el periodo entre las semanas 2-8 el embrión es extremadamente sensible o vulnerable a los agentes teratógenos, pues coincide con la formación de los esbozos de órganos. En él pueden acontecer graves malformaciones<sup>11,15,16</sup>. Por último en el periodo fetal, pueden tener lugar alteraciones morfológicas menores, pero importantes adaptaciones fisiológicas. Esta etapa es susceptible de ajustes que dan origen a la programación fetal de la que luego hablaremos y que condicionarán el desarrollo óptimo o problemático del nuevo ser<sup>11,15,16</sup>.

De acuerdo con Herrera et al.<sup>17,18</sup> durante el embarazo, en la futura madre, acontecen dos periodos fundamentales. El primero de índole anabólico o de creación de reserva seguido de una mal llamada etapa catabólica en la que tienen lugar la movilización de las reservas creadas y la adaptación para el parto. Ambas etapas se distribuyen de manera similar en diferentes especies. Así, la primera etapa se extiende durante aproximadamente 2/3 del embarazo (p.e. 26-27 semanas en los humanos y 14 días en la rata). Este periodo anabólico coincide con incrementos marcados por parte materna de la concentración de insulina y de la sensibilidad a esta hormona, del tamaño de la placenta, del volumen de líquido amniótico, de la “reserva proteica” y del depósito de grasa en tejido adiposo de la madre, habiendo alcanzado el feto, sin embargo, un tamaño bastante reducido en comparación con la ganancia de peso materno. En la fase de distribución de reservas sigue el crecimiento lineal de la placenta y del líquido amniótico, tiene lugar un crecimiento fetal exponencial, pero se reduce enormemente el ritmo de ganancia de las reservas maternas.

En términos didácticos la madre debe ganar entre 11,3 y 15,8 kg para asegurar la gestación de un nuevo ser cuyo peso al nacimiento se encuentre entre 2,5 y 4,0 kg<sup>19</sup>. No obstante, en la actualidad, y considerando que tanto la gestación de niños SGA como la de LGA presenta graves problemas para el desarrollo futuro de enfermedades del adulto<sup>5-9,20,21</sup> y que la ganancia excesiva o reducida también implica riesgos para la madre<sup>20,21</sup>, se aconseja un incremento de peso durante el embarazo acorde con el exceso, defecto o normalidad del peso en el momento de la fecundación (peso pregestacional). Cuando existe exceso ponderal parece adecuada una ganancia entre 6,8 y 11,3 kg, mientras que en caso de madres con peso reducido, se recomienda incrementos de peso aproximados entre 12,7 y 18 kg<sup>19</sup>; lógicamente tales ganancias ponderales durante gestación serán mayores en el caso de gestación gemelar o múltiple donde serán del orden de 18 kg y matizable dependiendo del peso pregestacional y del número de fetos engendrados<sup>22</sup>. Otro aspecto importante resulta el ritmo de ganancia de peso durante el embarazo. Un ritmo apropiado podría ser de 4 kg

durante las primeras 20 semanas e incrementos ponderales de 0,4 a 0,5 kg/semana en el resto del embarazo<sup>19,22</sup>.

Al final de la gestación tienen lugar “ajustes” para permitir la transición desde el seno materno a la lactancia pasando por el parto. Es una situación que implica en la madre cambios en la concentración de sustratos (p.e. lípidos plasmáticos, glucosa) cambios en la concentración hormonal (insulina, somatotropina coriónica, progesterona, prolactina) y en donde es destacable cierto grado de resistencia a la insulina. Esta situación deriva de la importancia de asegurar glucosa al cerebro materno y al feto y de dirigir glucosa a la glándula mamaria reduciendo la utilización de glucosa por otros territorios maternos<sup>17,18,20</sup>. Sin embargo, cuando la homeostasis de la glucosa en gestación no es fisiológicamente correcta, pueden sobrevenir cambios<sup>23</sup>, que en muchos casos atañen de forma grave al desarrollo del feto y lo predisponen a diabetes en la edad adulta<sup>20</sup>. En algunas mujeres no diabéticas, a lo largo del embarazo se desarrolla una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, sucediendo que aunque en ayunas los niveles de glucosa e insulina son normales o incluso reducidos, tras una carga de hidratos de carbono en ayunas la glucemia se eleva por encima de valores normales. Estos cambios son más acentuados en el último tercio de la gestación y se incluyen dentro del término diabetes gestacional (DG)<sup>23</sup>.

La DG se define como cualquier nivel de intolerancia a la glucosa que comienza o se diagnostica por primera vez durante el embarazo. Suele ser una condición transitoria en la que una embarazada no es capaz de producir suficiente insulina o se vuelve resistente a ésta, lo que provoca unos niveles elevados de glucemia<sup>23</sup>. La DG suele diagnosticarse en el segundo trimestre de la gestación, cuando la producción de hormonas antagonistas a la insulina (p.e. somatotropina coriónica) es mayor<sup>17,18,20</sup>. Estas hormonas modifican la sensibilidad de los receptores periféricos a la insulina, desviándose la glucosa para el feto y elevándose la movilización de los lípidos del tejido adiposo materno.

La DG ha sido ampliamente evaluada en roedores<sup>24</sup>, con resultados bastante extrapolables al ser humano. En general, ratas gestadas por madres con DG moderada secretan menos insulina y su tolerancia a la glucosa disminuye, mientras en casos de diabetes severa, se induce en las crías resistencia a la insulina en músculo esquelético e hígado. Así, los descendientes adultos de ratas diabéticas muestran una masa de células-β, una insulinemia y glucemia dentro de intervalos de normalidad, pero la respuesta insulínica a glucosa está alterada tanto *in vivo* como *in vitro*. La DG no tratada/no compensada somete al embrión y al feto a hiperglucemia, afectándose los tejidos fetales y particularmente el crecimiento, desarrollo y maduración del páncreas fetal<sup>25,26</sup>.

Es decir, las madres diabéticas transmiten a su descendencia una tendencia diabetogénica, que no se manifiesta en situaciones normales, pero sí en aquellas

situaciones donde se requiere un incremento de la metabolización de la glucosa. Es más, la obesidad y otros factores que promueven resistencia a la insulina parecen incrementar el riesgo de Diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) después de DG<sup>21,27</sup>, mientras que la prole de mujeres con DG tiene incrementado el riesgo de obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes al final de la adolescencia y en épocas tempranas del estado adulto<sup>28</sup>. La gestación en una mujer diabética no sólo se asocia con riesgo materno, sino que también se relaciona significativamente con prematuridad, crecimiento excesivo intrauterino, síndrome de distrés respiratorio y defectos congénitos que conducen a un aumento de la mortalidad neonatal.

La DG moderada da lugar a niños con hiperplasia e hipertrofia pancreática y mayor peso<sup>26</sup>, lo que se acompaña de elevación de la insulinemia fetal. En situación severa, se induce hipertrofia con elevación temprana de los niveles de insulina, pero con estímulo permanente y excesivo del páncreas, afectando a su funcionamiento y conduciendo a hipoglucemia, disminución del metabolismo y microsomía en el periodo perinatal<sup>29</sup>.

Por ello es fundamental controlar la glucemia y la tolerancia a la glucosa durante el embarazo. Durante las semanas 24-28 de la gestación es preceptivo en la actualidad la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa llamada test de O'Sullivan<sup>30</sup>. Así, la prueba consiste en la administración vía oral de 50 g de glucosa y medida de la glucemia 1 hora después. Cuando los niveles de glucosa después del test superan los 140 mg/dL (0,78 mmol/L) se procede a administrar una carga oral de 100 g y medir las variaciones de la glucemia cada hora durante un total de tres horas. La curva de glucemia normal en gestación supone valores máximos en ayuno, a la hora, a los 2 horas y a las 3 horas de 105; 190; 165 y 145 mg/dL, respectivamente (5,83; 10,56; 9,17 y 8,06 mmol/L, respectivamente). Cuando al menos en dos medidas se igualan o superan dichas cifras de glucemia, se diagnostica DG<sup>23</sup>. Este problema metabólico se presenta aproximadamente en el 7% de todas las embarazadas. En un estudio nuestro realizado en unas 176 gestantes se encontró que aproximadamente el 5% de ellas fue diagnosticado de DG<sup>31</sup>. De todo lo señalado se deduce por tanto que es importantísimo el tratamiento nutricional, o en su caso, farmacológico para corregir la DG. En algunos casos, la situación de DG se corrige con dietas equilibradas donde se controla el balance energético y el incremento de peso, ya que como es sabido la obesidad induce resistencia a la insulina<sup>32</sup>.

### La nutrición en el embarazo

Tres son las fases nutricionales del futuro ser: Histiotrófica, histiotrófica-placentaria o mixta y placentaria (fig. 2). La fase histiotrófica (de *histio*, tejido, y *trofos*, lugar) implica que el embrión se alimenta directamente de los nutrientes y sustratos disponibles

en el útero materno. Hasta el día 18 del embarazo no es manifiesto el esbozo de la circulación materno-fetal<sup>33</sup> y por tanto de la futura placenta, por lo que el estatus nutricional de la futura madre durante las primeras semanas de vida intraútero es muy similar al estatus preconcepcional, y marcará la viabilidad del futuro ser y el comienzo correcto de la formación y estructuración de los órganos y tejidos.

Ya al inicio de la gestación (día 6), tras la implantación ha comenzado en el blastocisto la especialización de líneas celulares. Se observa el ectoblasto que originará la piel y el tejido nervioso y en entoblasto que dará lugar a las glándulas digestivas, epitelio digestivo y epitelio respiratorio, mientras que el mesoblasto, que originará el esqueleto, los músculos, el sistema conjuntivo, el aparato circulatorio y el aparato urogenital aun no es evidente<sup>16,33</sup>. Un cluster de células, el sincitio-trofoblasto comienza la invasión del útero materno con la producción de factores angiogénicos y factores de transcripción que originarán entre otras cosas la formación de la placenta y de la circulación útero-placentaria<sup>34</sup> (fig. 3).

Es interesante comentar que la placenta ha madurado como órgano central en la gestación para realizar procesos de síntesis, transferencia y modificación de sustratos una vez cumplido el primer trimestre del embarazo en los humanos<sup>20,21,33,35</sup>. Durante estas doce primeras semanas, la placenta va formándose, especializándose y se constituye como una entidad esencial en esta etapa del embarazo<sup>16,33</sup>. No obstante esta placenta es inmadura y el feto está claramente rodeado de líquido almacenado en el espacio celómico y en el espacio amniótico. El saco vitelino también se constituye como un reservorio esencial de nutrientes maternos. Estos líquidos son ultrafiltrados del plasma y aportan a través de la piel y las mucosas cantidades muy importantes de sustratos, mientras que el acceso por el futuro cordón umbilical todavía es deficitario<sup>36</sup>. Es claramente una etapa histiotrófica-placentaria (fig. 2). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, madura la placenta y tienen lugar profundos cambios en ella y en el feto. La cara posterior y el saco vitelino involucionan, la placenta se especializa y la transferencia de sustratos vía cordón umbilical se hace preferente<sup>16,33,35</sup>.

Aunque el feto está especializado preferentemente para utilizar glucosa<sup>37</sup>, como lo demuestra la génesis de multitud de factores de transcripción que implican niveles elevadísimos de transportadores tipo GLUT-1, y GLUT-4, pero también de GLUT-2, GLUT-3<sup>38,39</sup>, otros factores son indispensables para el buen desarrollo de la placenta y por tanto del nuevo ser. Podemos decir que durante la gestación la esencialidad de la glucosa, proteínas, ácidos grasos poliinsaturados (AGP) de las familias omega-6 y omega-3, minerales, vitaminas, etc, es indudable<sup>20,22</sup>. La importancia de la concentración, disponibilidad y transferencia del yodo ha sido internacionalmente reconocida<sup>20,22,35</sup>. Larqué et al.<sup>40,41</sup> han revisado recientemente el papel de la placenta en la

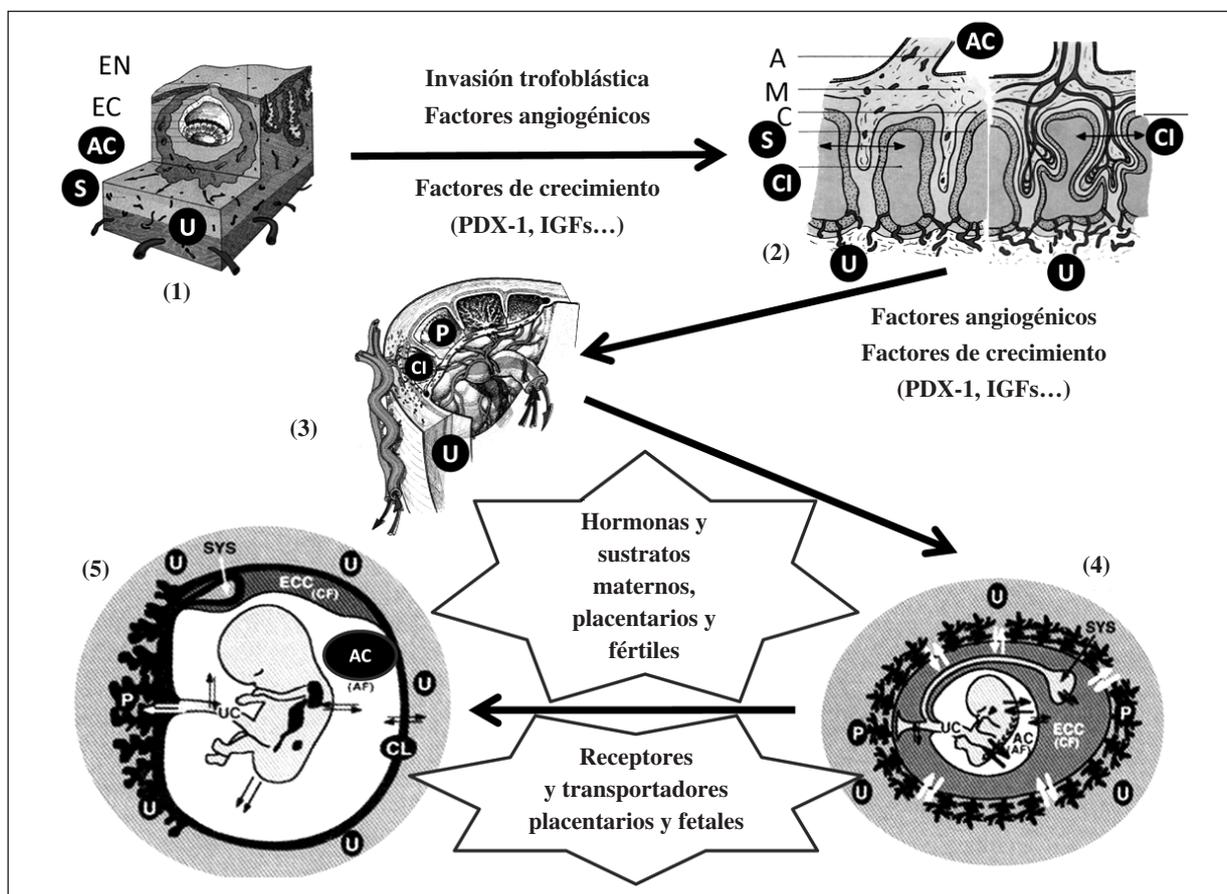


Fig. 3.—Cambios centrales que acontecen desde la implantación del blastocisto. Destaca la importancia de los factores angiogénicos y de crecimiento en las primeras etapas y de las hormonas placentarias, maternas y fetales posteriormente. A, Amnios; AC, cavidad amniótica; C, citotrofoblasto; CI, cámara intravellosa; CF, fluido celómico; EC, cavidad celómica; P, placenta; S, sincitiotrofoblasto; SYC, saco vitelino; U, útero; UC, cordón umbilical. (1). Día 6-7 del embarazo. Blastocisto con algunas de sus estructuras más relevantes. Importancia de la invasión trofoblástica o sincitiotrofoblástica. (2). Días 18-21 del embarazo. Formación de los esbozos de los vasos sanguíneos fetales y placentarios. Inicio de la circulación feto-placentaria. (3). Placenta madura. Nótese los vasos del cordón umbilical y la enorme profusión de capilares para incrementar la superficie de transporte en la cámara intravellosa (CI). (4). Final del primer trimestre. La cavidad interna o cavidad amniótica (AC) contiene al feto y está llena de líquido amniótico. La cavidad celómica (ECC) separa al feto y a la cavidad amniótica de la placenta (P), contiene el saco vitelino (SYC) que está conectado con el cordón umbilical (UC) y desde allí con el tracto digestivo y la circulación del feto. La cavidad celómica (ECC) contiene líquido celómico (CF) que es un ultrafiltrado de la sangre materna y contiene además componentes específicos producidos por la placenta (P) y del saco vitelino (SYC). Este líquido actúa de reservorio de los nutrientes necesarios para el feto. La membrana que separa el líquido celómico (CF) del amniótico (AF) es permeable y constituye otra vía de acceso de los componentes del líquido celómico para el feto, mayoritariamente por la piel y mucosas. (5). Hacia el final del primer trimestre y el principio del segundo. El saco vitelino (SYC) y 2/3 de la placenta primitiva degeneran, y la cavidad celómica (ECC) con su líquido (CF) se reducen al crecer la cavidad amniótica (AC). Se modifica el intercambio fetal y se establece una conexión más directa entre la placenta y la circulación sanguínea fetal a través del cordón umbilical. El oxígeno, los nutrientes maternos, muchas hormonas y factores, se transfieren desde la placenta a la circulación fetal, reduciéndose enormemente la transferencia a través de la piel y mucosas. Elaborado a partir de diferentes publicaciones<sup>5,11,10,34,35,101</sup>

transferencia de sustratos, particularmente de AGP de la familia omega-3, y más en particular del ácido docosahexaenoico. Es indudable que la placenta al igual que otros tejidos dispone del equipo enzimático para obtener dichos ácidos grasos de los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) maternas (p.e. lipoprotein lipasa)<sup>17,18,42</sup> y que modificaciones genéticas, epigenéticas y nutricionales condicionarán no sólo el nivel y composición de las VLDL maternas, sino también la concentración y actividad de dichos enzimas y, por ende, la transferencia placentaria<sup>17,18,40,41</sup>. También recientemente se ha señalado el papel central de la vitamina D en la formación y maduración del feto

y la placenta<sup>43,44</sup>. La vitamina D promueve la maduración celular e induce tanto la diferenciación como la apoptosis en diferentes líneas celulares. Algunas células del cuerpo expresan la hidroxilasa 1- $\alpha$  para la 25(OH)-vitamina D<sub>3</sub>, lo que sugiere pueden producir calcitriol localmente con el fin de regular su diferenciación y proliferación<sup>45</sup>.

La nutrición en el embarazo, no sólo debe mirarse bajo un punto de vista pasivo de aportar nutrientes y otras sustancias que aseguren recambio de estructuras y crecimiento, sino de un proceso donde las funciones energéticas, estructurales y de control y regulación metabólicas se deban a la interacción de los nutrientes

sobre nuestros genes, aspecto que posibilitará la expresión génica y la formación de “entidades” bioquímicas (p.e receptores, transportadores, enzimas, hormonas) que hagan posible la mejor funcionalidad de los nutrientes<sup>46-50</sup>. Incidimos por tanto en el campo de la nutrigenómica, donde nuestro fenotipo será la resultante de la interacción de los nutrientes sobre nuestros genes<sup>46-50</sup>. Tampoco debemos olvidar que en virtud de mutaciones en nuestros genes, muchas de ellas silentes, la respuesta a la dieta, y por tanto la interacción de la dieta sobre nuestros genes, se modifica. Es decir, la nutrigenómica viene modulada por la nutrigenética, llevándonos al campo de las dietas individualizadas y óptimas<sup>46-50</sup>.

### Aspectos generales de la alimentación durante el embarazo

Aunque un informe detallado de este aspecto se sale del contenido y objetivo de esta revisión, parece lógico

recordar algunos detalles de las recomendaciones de energía y nutrientes durante la gestación<sup>51-56</sup>, así como mostrar un resumen de los objetivos nutricionales y guías de alimentación señalados más recientemente por las autoridades y Sociedades de la Nutrición<sup>19,21,52-56</sup>. En la tabla I se presenta un esquema de aquellos aspectos dietéticos de interés durante gestación. Por ello se aconseja no comer por dos, aunque sí incrementar ligeramente el tamaño de raciones y elevar el número de tomas a lo largo del día, aconsejándose 5 ó 6, para así evitar el volumen excesivo que incrementaría el riesgo de vómitos y pirosis, como una menor demanda de insulina con fines metabólicos. La última toma, la postcena o resopón parece altamente aconsejable, ya que evita el bache hipoglucémico inducido por la demanda fetal entre la cena y el desayuno, asegurando una buena utilización de glucosa para el feto y una protección de las “reservas” proteica y grasa<sup>17</sup>. Esto parece recomendable especialmente en aquellas gestantes que cen en temprano.

También debe evitarse el consumo de alimentos crudos, por el riesgo alimentario (p.e. toxoplasmosis) que

**Tabla I**  
*Consejos y Guías nutricionales a considerar durante el embarazo*

- Dieta muy individualizada.
- Respetar dentro de lo posible apetencias y aversiones individuales
- Evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocinados (carnes y derivados, pescados) por el riesgo alimentario que implican<sup>57</sup>.

---

- Beber agua en cantidad adecuada durante el día y en las comidas (8-9 vasos)
- 5 o más tomas de alimentos para evitar los baches hipoglucemiantes, los vómitos y la pirosis.
- No ir a la cama antes de dos horas de haber terminado de cenar, para evitar el reflujo esofágico. El resopón o post-cena es muy aconsejable cuando la separación entre cena y desayuno es prolongada.
- Evitar la pica entre horas<sup>69</sup>.

---

- En términos generales la dieta durante el embarazo seguirá las directrices de una dieta equilibrada, incrementando ligeramente el tamaño de raciones.
- Se aconsejan 4-6 raciones de cereales, 5-7 raciones de fruta más verdura, 3-4 raciones de lácteos y “2 1/2” o “2,5” raciones de alimentos proteicos<sup>172</sup>. El reparto de comida debe hacerse según el número de comidas. Un ejemplo de reparto para un menú de 6 colaciones puede ser, respecto al total calórico: desayuno, 20%; media mañana, 10%; comida principal, 30-35%; merienda, 10%; cena, 20-25%; post-cena 5%.
- Desayuno, comida principal y cena deberán ser equilibradas y contener mayoritariamente alimentos del mayor número de grupos de alimentos posible.

---

- Seleccionar alimentos en virtud de su calidad y densidad de nutrientes (nutrientes/1.000 kcal).

---

- Evitar/restringir al máximo el consumo de bebidas alcohólicas, particularmente en la fase embrionaria. Las bebidas “sin alcohol” contienen cantidades reducidas de alcohol etílico, (normalmente < 1%), pero no están exentas de él.

---

- Limitar el consumo de azúcares refinados. Limitar el consumo de bebidas azucaradas y/o con cafeína.

---

- Reducir el consumo de sal en casos de edema e hipertensión.

---

- Obtener minerales y vitaminas fundamentalmente de los alimentos.
- Evitar la iatrogenia y el consumo indiscriminado de suplementos mineralo-vitamínicos.
- Seguir los consejos del especialista en cuanto a los suplementos de Fe, I, y folatos. El Fe se suplementará sólo en casos de anemia diagnosticada. En gestantes vegetarianas el suplemento de vitamina B<sub>12</sub> será obligatorio y el de Vitamina D y B<sub>6</sub> aconsejable.
- Vigilar el aporte de Ca, fundamentalmente en madres vegetarianas.
- Existe competencia en la absorción de algunos minerales. El exceso del consumo de Fe puede afectar a la absorción del Zn, y la de éste a la del Cu<sup>70</sup>.
- El exceso de vitamina A es teratogénico (disminución crecimiento, anomalías del crecimiento facial, espina bífida)<sup>68</sup>. Adecuar la ingesta de equivalentes de retinol con β-carotenos.
- El exceso de vitamina B<sub>6</sub> produce disfunción sistema nervioso<sup>77</sup>.
- El exceso de vitamina C (> 2 g/día) incrementa el riesgo de escorbuto en el neonato<sup>69</sup>, y el riesgo de cálculos renales de ascorbato<sup>78</sup>, posiblemente interfiere con el estrógeno placentario y con el metabolismo y absorción de vitamina B<sub>12</sub>, produciendo en las gestantes cefaleas, fatiga, hemólisis, náuseas, vómitos, hipoglucemia, hipercolesterolemia<sup>79</sup>.

---

- Evitar el consumo de tabaco y drogas.
- Evitar el consumo de fármacos contraindicados particularmente en el periodo embrionario o cuando se sospeche de probabilidad de embarazo<sup>69</sup>.

Esta tabla ha sido elaborada a partir de información de muchos tratados de nutrición, entre ellos resaltaremos<sup>20,21,58,59,68</sup>.

**Tabla I (cont.)**  
**Consejos y Guías a considerar durante el embarazo. Consumo de fibra, contribución calórica de los macronutrientes y otros índices dietéticos**

<i>Proteínas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De buena calidad. Al menos 50% de origen animal.</li> <li>- 10-15% de las kcal. En algunas situaciones y 12-16% kcal dependiendo de la evolución del embarazo y de la edad de la gestante.</li> </ul>
<i>Hidratos de carbono</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se consumirán alimentos de todos los grupos que aporten hidratos de carbono.</li> <li>- Reducir el consumo excesivo de alimentos refinados.</li> <li>- Complejos, 50-60% kcal; Simples, &lt; 10% de las kcal.</li> </ul>
<i>Fibra</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El embarazo de forma natural induce a estreñimiento.</li> <li>- Consumir todo tipo de fibra (de cereales, frutas, leguminosas, y verduras).</li> <li>- 30-35 g/día; 15-20 g/1.000 kcal.</li> </ul>
<i>Alcohol etílico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restringir al máximo.</li> <li>- 0% kcal durante todo el embarazo.</li> </ul>
<i>Grasas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda el consumo de aceite de oliva como única grasa culinaria. Evitar el consumo excesivo de alimentos de origen animal.</li> <li>- AMDR: 20-35% kcal; U-AMDR &lt; 35% kcal.</li> </ul>
<i>Grasas saturadas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar el consumo excesivo de tocino, nata, y bollería.</li> <li>- Reducir al máximo los ácidos grasos láurico, mirístico y palmítico.</li> <li>- U-AMDR: 10% kcal. Se estudiará la conveniencia de reducir a &lt; 7% kcal.</li> </ul>
<i>Grasas trans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducir al máximo el consumo de grasas con ácidos grasos trans.</li> <li>- UL: &lt; 1% de las kcal.</li> </ul>
<i>Grasas poliinsaturadas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se aconseja consumo moderado.</li> <li>- Fuentes prioritarias vegetales, frutos secos, pescados.</li> <li>- AMDR: 6-11% kcal; AI: 2-3% kcal.</li> </ul>
<i>Total omega-6</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se aconseja consumo moderado.</li> <li>- Fuentes prioritarias vegetales, frutos secos.</li> <li>- 13 g/día; EAR: 2% kcal.</li> </ul>
<i>Linoleico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se aconseja su obtención a partir de vegetales y en menor cuantía de aceites de semillas, que elevarían mucho la contribución al total calórico de estos ácidos grasos omega-6.</li> <li>- AMDR: 2,5-9% kcal.</li> </ul>
<i>Araquidónico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los alimentos son pobres en araquidónico. Sintetizado endógenamente a partir del ácido linoléico.</li> </ul>
<i>Total omega-3</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuentes fundamentales: pescados grasos, nueces.</li> <li>- Estudiar la conveniencia de consumo alimentos enriquecidos en omega-3.</li> <li>- Consumir pescados grasos al menos dos veces por semana, seleccionando pescados grasos de pequeño tamaño por su menor contenido en mercurio.</li> <li>- AMDR: 0,5-2% kcal.</li> </ul>
<i>Linoléico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuentes fundamentales nueces y algunos aceites (p.e. soja).</li> <li>- L-AMDR: <math>\geq 0,5</math> % kcal; 2 g/día.</li> </ul>
<i>Eicosapentaenoico + Docosaheptaenoico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuentes alimentarias fundamentales: pescados grasos.</li> <li>- AMDR para EPA + DHA: 0,250-2 g/día.</li> </ul>
<i>Cociente omega-6/omega-3</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OMS/WHO no recomienda específicamente ningún cociente siempre que los objetivos para omega-6 y omega-3 se hayan cubierto.</li> </ul>
<i>Vitamina E/AGP</i>	0,6 mg/g.

Las cantidades son las fijadas para adultos por OMS/WHO<sup>36</sup>. AI: Ingesta adecuada; AMDR: Intervalo aceptable de distribución de nutrientes; L-AMDR: Nivel más bajo aceptable de distribución de nutrientes; EAR: Requerimiento medio adecuado; U-AMDR: Nivel más elevado del intervalo aceptable de distribución de nutrientes; UL: Nivel más elevado tolerable de ingesta. Esta tabla ha sido completada a partir de información de muchos tratados de nutrición, entre ellos resaltaremos<sup>30,21,58,59</sup>.

implica<sup>57</sup>. Parece importante no introducir cambios bruscos en la alimentación materna, o aconsejar alimentos que no gusten o que puedan ser extraños a la futura madre. No es la gestación momento para ensayos. La alimentación será a la vez, variada, adecuada, equilibrada y simultánea. Es decir en cada comida deben encontrarse platos que aporten variedades de hidratos de

carbono, proteínas, lípidos y micronutrientes. Una ingesta adecuada asegurará complementaciones y sinergias de nutrientes, mejorará la salud digestiva de la madre y de su microbiota y aportará componentes bioactivos imprescindibles. Conviene considerar que el consumo de alcohol, incluso de bebidas de baja graduación debe restringirse al máximo para evitar los problemas

**Tabla II**

*Ingestas diarias recomendadas de agua, energía proteínas y minerales en mujeres adultas en periodo fértil\* y embarazo*

	<i>Edad*</i>	<i>SEN<sup>51</sup></i>	<i>Instituto de Medicina<sup>52,54</sup></i>
<i>Agua (L)</i>	Mujer adulta		2,7 L/día
	Embarazo		3,0 L/día
<i>Energía(kcal)</i>	Mujer adulta	20-39, 2.300	
	Embarazo	40-49, 2.185 +250	+340 kcal/día (2T) +452 kcal/día (3T)
<i>Proteína (g)</i>	Mujer adulta	41	46
	Embarazo	56	75
<i>Calcio (mg)</i>	Mujer adulta	800	1.000
	Embarazo	1.400	1.000
<i>Fósforo (mg)</i>	Mujer adulta	700	700
	Embarazo	1.400	700
<i>Magnesio (mg)</i>	Mujer adulta	330	310
	Embarazo	450	350
<i>Hierro (mg)</i>	Mujer adulta	18	18
	Embarazo	18	27
<i>Cinc (mg)</i>	Mujer adulta	15	8
	Embarazo	20	11
<i>Yodo (mg)</i>	Mujer adulta	110	150
	Embarazo	135	220
<i>Selenio (mg)</i>	Mujer adulta	55	55
	Embarazo	65	60
<i>Flúor (mg)</i>	Mujer adulta		3
	Embarazo		3

\*Para el intervalo 20-49 años, si no se detalla de forma específica como la energía según SEN<sup>51</sup>. Embarazo, se refiere a segunda mitad. 2T y 3T, segundo y tercer trimestre, respectivamente.

fetales relacionados con el consumo de alcohol en gestación (Síndrome alcohólico fetal o Efectos del alcohol en el feto)<sup>58-60</sup>. Hay que recordar los aspectos de malnutrición primaria o secundaria ligadas a la ingesta de alcohol y al bloqueo que el alcohol realiza sobre funciones metabólicas, más aún considerando que la placenta carece de actividad alcohol dehidrogenasa<sup>58</sup>.

Un aspecto de indiscutible interés se deriva de la recomendación de reducir el consumo de ciertos pescados grasos durante la gestación. Así, en 2011, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) haciendo eco de lo comunicado por la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA) en 2004<sup>61</sup> señaló que el consumo de atún rojo, pez espada, tiburón y lucio debía suprimirse en gestación debido al alto contenido de mercurio de estos pescados. Desafortunadamente la prensa recogió erróneamente en un comunicado dicha noticia, señalando que no debía consumirse ningún pescado graso o azul durante el embarazo. Este aspecto es de crucial importancia pues los pecados azules contienen ácidos grasos de la familia omega-3 que no se encuentran en otros alimentos. La reducción drástica del consumo de estos alimentos marinos durante gestación limitaría claramente, no

sólo el aporte de tales ácidos grasos preformados al feto, sino también de la vitamina (hormona) D, con los consiguientes aspectos negativos para la madre y para el crecimiento, desarrollo y maduración del feto<sup>43,44,62-66</sup>. Desconocemos el alcance futuro de este “consejo” pero una caída del consumo de pescado graso en España, y en particular durante el embarazo, repercutiría negativamente sobre la concentración sanguínea y tisular de AGP omega-3 y por tanto sobre el cociente omega-6/omega-3, de indudable importancia en muchos aspectos fisiológicos<sup>62,64,65,67</sup>.

También se adjuntan las recomendaciones de energía y nutrientes tanto pregestacionales como para la segunda mitad de la gestación para mujeres adultas o entre el intervalo 20-49 años de edad (tabla II). Así, observamos que en la segunda mitad de la gestación deben incrementarse la ingesta energética [250 kcal según la Sociedad Española de Nutrición (SEN)]<sup>51</sup>, o entre 340 y 452 kcal según el Institute of Medicine americano<sup>52</sup>, aproximadamente entre un 8-15% la ingesta energética de la situación pregestacional. Proteínas y otros nutrientes también deben incrementarse en porcentajes que dependen del nutriente, pero que en algunos casos puede superar el 50%, debido a las

**Tabla II (cont.)**  
*Ingestas diarias recomendadas de vitaminas en mujeres adultas en periodo fértil\* y en embarazo*

	<i>Edad*</i>	<i>SEN<sup>51</sup></i>	<i>Instituto de Medicina<sup>52,54</sup></i>
<i>Tiamina (mg)</i>	Mujer adulta	0,9	1,1
	Embarazo	1,0	1,4
<i>Riboflavina (mg)</i>	Mujer adulta	20-39, 1,4 40-49, 1,3	1,1
	Embarazo	+0,2	1,4
<i>Equivalentes de Niacina (mg)</i>	Mujer adulta	20-39, 15 40-49, 14	14
	Embarazo	+2	18
<i>Vitamina B<sub>6</sub> (mg)</i>	Mujer adulta	1,6	1,3
	Embarazo	2,2	1,9
<i>Folatos (mg)</i>	Mujer adulta	400	400
	Embarazo	600	600
<i>Vitamina B<sub>12</sub> (mg)</i>	Mujer adulta	2	2,4
	Embarazo	2,2	2,6
<i>Pantoténico (mg)</i>	Mujer adulta		5
	Embarazo		6
<i>Biotina (mg)</i>	Mujer adulta		30
	Embarazo		30
<i>Colina (mg)</i>	Mujer adulta		425
	Embarazo		450
<i>Vitamina C (mg)</i>	Mujer adulta	60	75
	Embarazo	80	85
<i>Vitamina A (mg RE)</i>	Mujer adulta	800	700
	Embarazo	800	770
<i>Vitamina E (mg TE)</i>	Mujer adulta	12	15
	Embarazo	15	15
<i>Vitamina K (mg)</i>	Mujer adulta		90
	Embarazo		90
<i>Vitamina D (mg)</i>	Mujer adulta	5	5
	Embarazo	10	5

\*Para el intervalo 20-49 años, si no se detalla de forma específica como la tiamina y equivalentes de niacina según SEN<sup>51</sup>. Embarazo, se refiere a segunda mitad. 2T y 3T, segundo y tercer trimestre respectivamente. RE = equivalentes de retinol; TE = equivalentes de tocoferol.

demandas maternas y de los productos de la concepción. En la actualidad existe controversia en incrementar las recomendaciones de la vitamina A y del Fe. El primero por considerar los riesgos teratogénicos derivados del exceso del consumo de dicha vitamina (p.e incremento de la prevalencia de espina bífida)<sup>19-21,68</sup>. El segundo, por las molestias gastrointestinales y riesgo de macrocitosis<sup>69</sup> que origina y por la competencia del Fe en la absorción de otros minerales como el Zn<sup>70</sup>.

Entre los obstetras y autoridades en el campo de la nutrición existe el acuerdo general de prescribir durante el embarazo suplementos de hierro, folatos e yodo, considerando las características pregestacionales de la población femenina. En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>71</sup> declaraba: “La deficiencia de yodo es, mundialmente y después la inanición extrema, la causa nutricional más frecuente de retraso

mental prevenible”. Posteriormente, como señalan Monreale de Escobar y Obregón<sup>35</sup> se ha incluido entre los Derechos de la Infancia de tal forma que se puede proclamar: 1- “Todo niño(a) tiene derecho a un aporte adecuado de yodo para asegurar su desarrollo normal”. 2- “Toda madre tiene el derecho a una ingesta adecuada de yodo durante el embarazo, para asegurar que sus hijos(as) alcancen el desarrollo mental potencial óptimo”. Estas recomendaciones implican la urgencia de consumir, incluso antes de la gestación, suplementos de yodo para incrementar las reservas tiroideas<sup>72</sup>, sobretodo en zonas donde el aporte de dicho mineral sea muy bajo, lógicamente evitando la iatrogenia indiscriminada de yodo que podría conducir a tirotoxicosis.

A su vez, se aconsejan suplementos de folatos dada la dificultad de mantener niveles de ingesta adecuada de esta vitamina (600 µg/día)<sup>51</sup> y la relación entre hipo-

**Tabla III**  
Niveles ingesta máxima tolerable (UL)<sup>1</sup> de minerales según el Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de Estados Unidos

		Instituto de Medicina <sup>52,54</sup>
Calcio (mg)	Mujer adulta	2.500
	Embarazo	2.500
Fósforo (mg)	Mujer adulta	4.000
	Embarazo	3.500
Magnesio (mg)	Mujer adulta	350
	Embarazo	350
Hierro (mg)	Mujer adulta	45
	Embarazo	45
Cinc (mg)	Mujer adulta	408
	Embarazo	40
Yodo (mg)	Mujer adulta	1.100
	Embarazo	1.100
Selenio (mg)	Mujer adulta	400
	Embarazo	400
Flúor (mg)	Mujer adulta	10
	Embarazo	10
Cobre (mg)	Mujer adulta	10.000
	Embarazo	10.000
Manganeso (mg)	Mujer adulta	11
	Embarazo	11
Molibdeno (mg)	Mujer adulta	2.000
	Embarazo	2.000
Níquel (mg)	Mujer adulta	1,0
	Embarazo	1,0
Boro (mg)	Mujer adulta	20
	Embarazo	20

Cromo, arsénico, silicio y vanadio, no determinado. <sup>1</sup>UL, nivel máximo de ingesta que no genera efectos adversos; b, UL de magnesio, representa una ingesta farmacológica. (Adaptado de<sup>54</sup>).

folatemia materna durante el primer mes de embarazo y riesgo incrementado de malformaciones del tubo neural<sup>73-76</sup>, y posteriormente con anemias macrocíticas e hiperhomocisteinemia<sup>73-76</sup>. El tema del Fe es controvertido ya que recuperar los niveles de hemoglobina y la reserva de Fe requiere tiempo y no son pocos los problemas relacionados con el exceso de hierro en el feto (p.e. hemorragias, problemas de crecimiento)<sup>69</sup>. Por eso la SEN<sup>51</sup> (tabla II) no incrementa en sus recomendaciones las cantidades de hierro durante la gestación, ya que considera que la absorción de hierro durante la gestación se eleva del orden de 2,5 veces respecto a la situación pregestacional y que no existen pérdidas uterinas menstruales. No obstante otras entidades<sup>52,53,55</sup>, considerando que las reservas de hierro están reducidas ya pregestacionalmente y que difícilmente se adecúan a 18 mg/día durante la gestación, elevan las ingestas dietéticas de referencia a 27 mg/día para dicho mineral (tabla

II), lejos aún del valor de 45 mg/día de las ingestas máximas tolerables (UL) para dicho mineral<sup>53</sup> (tabla III).

Otro tema de interés es aconsejar que se evite la toma indiscriminada de vitaminas durante el embarazo, ya que el exceso de una puede interferir en las otras, ya que en muchos casos todas deben estar biodisponibles de forma simultánea. Debemos recordar la interacción entre sí, de las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> y Niacina participando en el metabolismo de los macronutrientes, o de los folatos con las vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en la transferencia de grupos activos, Particularmente debe evitarse el exceso de 3 de ellas<sup>68,77-79</sup>. El exceso de vitamina A, ya comentado, es teratogénico (afecta al crecimiento y estructura facial, a la disminución del crecimiento y eleva el riesgo de espina bífida)<sup>68</sup>, por ello para cubrir las ingesta recomendadas o reducir el riesgo de teratogenicidad debido al exceso de vitamina A de origen animal, debe potenciarse el consumo de β-carotenos. El exceso de vitamina B<sub>6</sub> induce disfunción del sistema nervioso<sup>77</sup>. Por su parte un exceso de vitamina C (> 2 g/día) eleva el riesgo de escorbuto agudo después del nacimiento, por haberse adaptado el feto a dosis altas de vitamina C<sup>69</sup>, incrementa el riesgo de cálculos renales<sup>78</sup>, interfiere con el estrógeno placentario y probablemente con el metabolismo y absorción de vitamina B<sub>12</sub>, produciendo cefaleas, fatiga, hemólisis, náuseas, vómitos, hipoglucemia e hipercolesterolemia<sup>79</sup>.

Entre los patrones dietéticos más aconsejables se encuentra el de la dieta mediterránea, basado en una ingesta elevada de productos vegetales, ricos en hidratos de carbono, fibra, compuestos bioactivos, aceite de oliva y moderado de pescado<sup>80</sup>. La dieta mediterránea es la forma de alimentación que, desde hace varios siglos, han seguido los habitantes de las regiones bañadas por el mar Mediterráneo. Aunque no existe una definición totalmente aceptada de dieta mediterránea, ésta se reconoce como el patrón de alimentación tradicional que caracterizaba a los países de la cuenca del Mediterráneo hacia la mitad del siglo XX<sup>81</sup>. Los rasgos más característicos de este patrón dietético son:

- 1) Alto consumo de pan, cereales integrales, frutos secos y miel.
- 2) Alto consumo de legumbres, verduras, hortalizas (ensaladas) y frutas frescas.
- 3) Grasa culinaria: aceite de oliva (cocinar y aderezo). Cocinado: Fritura.
- 4) Baja ingesta de grasas saturadas (cremas, mantequilla y margarina).
- 5) Frecuente consumo de pescado.
- 6) Moderada ingesta de productos lácteos: principalmente queso y yogurt.
- 7) Bajo consumo de carnes y productos cárnicos: embutidos curados.
- 8) Consumo moderado de vino.
- 9) Un alto consumo de ajo, perejil, cebolla, albahaca, orégano, cúrcuma, anís, sésamo, canela y otras especias.

**Tabla IV**  
*Detalle de los criterios tomados en consideración en el Índice de Adherencia a la Dieta Mediterránea (ADM)*

	<i>Criterios para obtener 1 punto</i>
Uso de aceite de oliva como principal grasa culinaria	Sí
Cantidad de aceite de oliva consumida por día incluyendo aceite utilizado para fritura, ensaladas, comidas fuera de casa, etc.	≥ 4 cucharadas soperas
Raciones de vegetales al día (1 ración = 200 g). Considera la guarnición como media ración	≥ 2; ≥ 1 porción cruda o como ensalada
Unidades de frutas, incluyendo zumos naturales de frutas por día	≥ 3
Raciones de carne roja, hamburguesas, o productos cárnicos (jamón, salchichas, etc.) por día	< 1
Raciones de mantequilla, margarina o nata consumidas por día (1 ración = 12 g)	< 1
Número de bebidas azucaradas o carbonatadas por día	(< 1)
Raciones de vino por día (1 ración = 150 g)**	≥ 1 vaso
Raciones de legumbres por semana (1 ración = 150 g)	≥ 3
Raciones de pescado o marisco consumidos por semana (1 ración = 100-150 g de pescado o 4-5 unidades de 200 g de marisco)	≥ 3
Raciones de dulces comerciales (no hechos en casa): galletas, magdalenas, etc., por semana	< 3
Raciones de nueces o frutos secos (incluyendo piñones) por semana (1 ración = 30 g)	≥ 3
Consumo de pollo, pavo, conejo en vez de cerdo, carne de vacuno, hamburguesa o salchichas	Sí
Veces por semana de vegetales, pasta, arroz, o platos sazonados con sofrito, salsa preparada con tomate, cebolla, ajo, y aceite de oliva	≥ 2

\*Este ADM es una transcripción del ADM score de 14 puntos de Estruch et al.<sup>86</sup>.

Los datos se expresan en parte comestible.

\*\*Al considerar que el consumo de alcohol está contraindicado en gestación, en la valoración de la calidad de la dieta de las embarazadas, el consumo de vino no debe valorarse por lo que la evaluación se hace sobre 13 puntos<sup>88</sup>.

La dieta mediterránea forma parte de un estilo de vida que engloba tanto el uso de una variedad de ingredientes tradicionales como una elaboración de las comidas de forma característica. La combinación de sus elementos dio como resultado una dieta saludable<sup>82</sup>. Aunque existen variaciones en el consumo de los componentes de la dieta mediterránea tradicional entre los distintos países del Mediterráneo<sup>82</sup>, debido a los recursos alimentarios de cada país, todos se acercan a este patrón común<sup>83</sup>. La consideración de la dieta mediterránea como dieta saludable surgió a partir de estudios nutricionales realizados en Creta, donde se detectó una incidencia de arteriosclerosis, enfermedades cardiovasculares (ECV) y enfermedades degenerativas inferior a la media de otras poblaciones y una mayor esperanza de vida<sup>80</sup>. En la tabla IV se recoge información para valorar la adherencia a la dieta mediterránea (ADM). El primer “score” fue acuñado por Trichopoulou et al.<sup>84,85</sup>, aunque posteriormente se han definido otros índices, pero en todos los casos siempre se encuentran, con matices, las mismas premisas.

PREDIMED, un estudio epidemiológico a gran escala ha utilizado un índice de ADM de 14 puntos, definido en la tabla IV y basado en las publicaciones de Estruch et al.<sup>86</sup> y Salas-Salvadó et al.<sup>87</sup> para conocer la relación entre obesidad y seguimiento de un patrón ali-

mentario característico de la dieta mediterránea. Nuestro grupo ha utilizado este patrón para valorar la ADM durante gestación, eliminando la puntuación por el consumo de vino por considerar que no deben ingerirse bebidas alcohólicas durante este periodo, aunque sean de mediana o baja graduación. Se definió que la ADM era baja cuando del total de esos 13 puntos no se alcanzó una valoración de 7 puntos<sup>88</sup>.

También el Índice de Alimentación Saludable (IAS) se ha empleado para la valoración de la calidad global de la dieta. Dicho índice evalúa 10 componentes de la dieta en una escala de 100 puntos y refleja la complejidad del perfil de la misma<sup>89</sup> (tabla V). La validez del IAS se ha demostrado en estudios utilizando biomarcadores plasmáticos<sup>90,91</sup>. Sin embargo, según Koning et al.<sup>92</sup> el IAS no predice el riesgo de T2DM en hombres. En dicho índice existen 4 apartados que valoran en la dieta el contenido total de grasa, de AGS, de sal y colesterol y otros 6 apartados que miden el consumo de grupos de alimentos y su ingesta junto con la variedad de la dieta (tabla V). El IAS ha sido utilizado y adaptado por diferentes autores para conocer la calidad de la dieta durante gestación<sup>93,94</sup>. Nuestro grupo ha empleado dicho índice para valorar la calidad de la dieta durante el embarazo, considerando que una dieta es inadecuada o de baja calidad cuando su valoración da cifras menores a 70<sup>88</sup>.

**Tabla V**

*Detalle de los criterios tomados en consideración en el Índice de Alimentación Saludable (IAS)*

	<i>Puntuación<sup>a</sup> (intervalo, valor)</i>
Cereales, granos y legumbres (6, 8 y 10 raciones, respectivamente) <sup>a</sup> 1 ración: pan = 30-40 g; galletas y magdalenas, roscos, etc. = 40-50 g; cereales de desayuno = 30-40 g)	0 a 10 <sup>a</sup> (0-10)
Veretales (3, 4 y 5 raciones, respectivamente) 1 ración: escarola, lechuga, espinaca, etc. = 100-150 g; patatas, tomates, zanahorias, etc. = 100-150 g	0 a 5 <sup>a</sup> (0-10)
Frutas (2, 3 y 4 raciones, respectivamente); 1 ración: frutas = 150-200 g o zumo natural de fruta = 100-150 g	0 a 4 <sup>a</sup> (0-10)
Leche o Productos lácteos. 1 ración: leche = 200-250 ml, yogurt = 125 ml, queso fresco = 60 g; queso curado o semicurado = 30-40 g	0 a 3 (0-10)
Carne, huevos, y pescado (2, 2,4 y 2,8 raciones, respectivamente). 1 ración: carne y vísceras = 100-125 g; pescado = 100-150 g; huevo = 1 unidad	0 a 3 <sup>a</sup> (0-10)
Grasa total (%En)	> 45 a < 30% En (0-10)
Grasas saturadas (%En)	> 15 a < 10% En (0-10)
Colesterol (mg/día)	> 450 a < 300 (0-10)
Sodio (mg/día)	> 4.800 a < 2.400 (0-10)
Variedad de la dieta (número de alimentos por 3 días)	< 6 a > 16 (0-10)

<sup>a</sup>Adaptado de Ortega et al.<sup>55</sup> a las ingestas recomendadas para 1.600, 2.200, y 2.800 kcal. Los valores corresponden a parte comestible. En: energía.

### Formación del páncreas durante el embarazo

El páncreas es un órgano exocrino y endocrino fundamental para nuestra economía. Mediante la producción de enzimas contribuye de manera decisiva a la digestión de los macronutrientes<sup>95,96</sup> mientras que el segmento endocrino es clave para la homeostasis de la glucosa<sup>97,98</sup>. De hecho, la T2DM es una patología que por su prevalencia y consecuencias fisiopatológicas a medio y largo plazo constituye un problema sanitario de primer orden<sup>99</sup>.

Ontogénicamente, el páncreas se desarrolla a partir de células progenitoras endodérmicas pluripotentes/multipotentes que por efecto de factores locales, y de otra naturaleza originan células acinares (exocrinas), ductales (conductos menores que se reúnen en el conducto pancreático o de Wirsung) y células endocrinas. Su origen en el ser humano se inicia en la semana 5-6, observándose ya en la semana 11 los islotes bien delimitados<sup>33</sup>. La producción de insulina es neta en la semana 20 del embarazo<sup>33</sup>. En esta época ya parece que se definen cuatro tipos de células endocrinas, células- $\alpha$ , productoras de glucagón; células- $\beta$ , productoras de insulina; células- $\delta$ , de somatostatina; y por último células PP, productoras de polipéptido pancreático. Al final de la gestación, la mayor cantidad de células son células- $\beta$  y la menor de células PP (< 2%). Esto se corresponde en líneas generales con las características del páncreas adulto donde el 70-80% del islote insular son células- $\beta$ , el 15-20% células- $\alpha$ , el 5% células- $\delta$  y < 2% células PP. Puede por tanto concluirse que el páncreas es un órgano activo al final del primer trimestre y con un papel “decisivo” ya en el cuarto mes del embarazo.

Comentaremos a continuación algunos aspectos que recoge la excelente revisión de Álvarez Escolá y Escrivá Pons<sup>99</sup>. El tejido endocrino deriva de las células ductales del epitelio pancreático primigenio y se forma mediante neogénesis. Después tales células van formando racimos adheridos al epitelio ductal y la vascularización invade los territorios que están inmaduros, que co-expresan diferentes hormonas pancreáticas y neuropéptidos convirtiéndose posteriormente en islotes de Langerhans<sup>100</sup>. En los humanos, se definen dos partes, una caudal y otra cefálica, que en consonancia con el movimiento del duodeno el embrión gira y se fusiona con la parte caudal<sup>33,101</sup>.

En la diferenciación de células primordiales a células endocrinas pancreáticas participan diferentes factores de transcripción, entre los que destaca el factor PDX-1<sup>102</sup>. También participan otros factores como el PAX, Nk2.2, NK6.1 que se acoplan con el crecimiento celular y la progresiva inervación y vascularización del páncreas<sup>55,99</sup>. A la formación de las diferentes células endocrinas y expansión de los islotes contribuyen también diferentes factores de crecimiento como PDGF, VEGF, FGF-7, pero particularmente los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) que se expresan en el estroma pancreático adyacente al epitelio ductal. Así, la especialización a células- $\beta$  es “canalizada” fundamentalmente por el factor de transcripción PDX-1<sup>102</sup>. Este PDX-1 interviene también en la maduración de las células- $\beta$  y en el control de la expresión del gen de la insulina. El factor de transcripción PDX-1 depende a su vez de otros factores de transcripción como el HNF-3 $\beta$  y  $\beta$ -2/Neuro D<sup>103</sup>.

Como hemos señalado los IGFs, particularmente el IGF-1, son fundamentales para la especialización, cre-

cimiento, maduración de los islotes y por tanto para la producción de insulina. La masa de células- $\beta$  depende de un equilibrio entre división-crecimiento y muerte por apoptosis. Dicho equilibrio condiciona a su vez la producción de insulina y por tanto la adaptación de las células- $\beta$  a distintas condiciones ambientales (p.e. carestía, adecuación o exceso de nutrientes). La formación/no formación de células (hiperplasia/aplasia) es un aspecto típico del embarazo, mientras que en el adulto los mecanismos adaptativos atañen fundamentalmente al tamaño celular (hipertrofia/atrofia). Esto sugiere la existencia de plasticidad pancreática que permite responder a situaciones donde la demanda de insulina se incrementa<sup>99</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio donde se señala que durante el embarazo en el feto el área de células- $\beta$  se incrementa, no existiendo cambios en el tamaño de dichas células, ya que es frecuente el incremento del número de islotes pequeños pero no el del número de células- $\beta$  por islotes. Tampoco se producen cambios en la replicación, pero el número de células ductales positivas para insulina se incrementan durante el embarazo<sup>104</sup>.

En los roedores, al final de la gestación se incrementa significativamente la masa celular<sup>105</sup>, posteriormente durante el periodo postnatal tiene lugar un incremento de la apoptosis manteniéndose la neogénesis. En los roedores adultos, la formación de nuevas células- $\beta$  se reduce de forma marcada, con lo que puede decirse que la masa de células insulares del adulto se ha “prefijado” durante la preñez y la etapa perinatal<sup>106</sup>.

### **El ambiente uterino. Clave para un buen desarrollo del páncreas endocrino**

Como hemos señalado, el páncreas fetal ya es un órgano activo al final del primer trimestre, momento en el que la placenta es una estructura en evolución hacia la placenta madura. Por tanto los factores histiotróficos que condicionan el crecimiento/ desarrollo del embrión van a ser clave para el crecimiento/maduración de la placenta y del páncreas embrionario y fetal. Puede afirmarse que un ambiente anómalo alterará la disponibilidad de sustratos, la angiogénesis y la producción de factores hormonales maternos<sup>34</sup> que a su vez redundará en la producción adecuada de factores de transcripción, factores endocrinos y de variada índole, claves para el crecimiento y maduración normal del nuevo ser (fig. 3).

La reducción de la circulación materno-fetal, de la disponibilidad de nutrientes por insuficiencia histiotrófica o placentaria o por alteraciones en la cantidad y calidad de la dieta, la diabetes materna y DG alteran no sólo el crecimiento del ser en formación, sino su tamaño y la capacidad de las células endocrinas pancreáticas, promoviendo a largo plazo ciertas “incapacidades” que predisponen entre otros aspectos a enfermedades degenerativas como la TD2M o el síndrome metabólico<sup>6,7,27,32</sup>.

El concepto de programación fetal (y por tanto de programación de las capacidades pancreáticas) es el

proceso resultante de un estímulo (o agresión) en 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”.

### **¿Genotipo o fenotipo ahorrador?**

Aunque ambos aspectos son concordantes y puedan parecer claramente idénticos, caben algunos matices dignos de ser comentados. El ser humano, como la mayoría de los seres heterótrofos, debe obtener sustratos energéticos, estructurales y reguladores de otros seres en donde se encuentran transformados. No obstante, la oferta de alimentos es en muchos casos no fija y en la mayoría de las situaciones escasa. La evolución de las especies según Faustino Córdón<sup>107</sup> parece estar canalizada y dirigida por los medios nutritivos a su alcance; así, un medio estable induce normalmente pequeños cambios adaptativos, mientras que un medio escaso normalmente promueve búsqueda de nuevos nichos ecológicos y de adaptaciones profundas que han llevado a la aparición, mutación, activación o represión de ciertos genes que favorezcan o permitan la existencia y la perpetuidad de la especie.

*Genotipo ahorrador.* Hace cinco décadas surgió la idea o hipótesis del “Genotipo ahorrador” acuñada por Neel<sup>108</sup>, según la cual la selección evolutiva favorece a los seres dotados de genes que les permitan acumular reservas metabólicas energéticas en épocas de abundancia de alimentos, para poder afrontar con ventaja las épocas de escasez. Estos genes ahorradores conferirían una predisposición a la acumulación de energía, fundamentalmente en forma de grasa, ya que es un sustrato que rinde más energía por gramo que los otros macronutrientes y que ocupa poco espacio, al almacenarse en forma no hidratada a diferencia del glucógeno o las proteínas<sup>62</sup>. No debemos olvidar que metabólicamente la grasa además genera más agua por gramo que los hidratos de carbono, o las proteínas, aspecto fundamental en un mundo donde la disponibilidad de agua es a veces muy limitada<sup>109-111</sup>. También la capacidad metabólica y el rendimiento de la conversión de grasa alimentaria en grasa corporal es muy elevada<sup>62</sup>. Además, la grasa de los alimentos es tremendamente palatable, es decir los seres dotados de capacidad para detectar alimentos grasos estarían en ventaja respecto a aquellos que no la tuvieran<sup>62</sup>. Este es un campo muy novedoso y poco conocido, así, se sugiere la existencia de capacidad receptora y de genes implicados en la sensibilidad para el amargo o el dulce, aspectos claves de algunos alimentos de la dieta mediterránea<sup>112</sup>.

Entre los genes ahorradores se encuentran aquellos que retrasan la utilización de algunos nutrientes (p.e. grasas). Estos genes podrían estar implicados en mecanismos para detectar, absorber, sintetizar, almacenar o retrasar la utilización e hidrólisis de los triglicéridos. Además controlarían la génesis de compuestos controlados por el tejido adiposo y por los núcleos hipotalámicos y de otras regiones del sistema nervioso y de la economía que intervienen a su vez el comportamiento alimentario (p.e. interleuquinas, adipocitoquinas, orexinas y antiorexinas, etc). También serían genes ahorradores los que en presencia reducida de sustratos limitarían la expresión de receptores/transportadores de glucosa, insulina, hormona de crecimiento, IGF, etc., siendo este aspecto de crucial importancia en la propia célula- $\beta$ . Este tema ha sido mucho menos estudiado, y la información disponible, con mucho, se refiere a mecanismos relacionados con la obesidad y la diabetes, particularmente del adulto. No obstante en la actualidad vamos disponiendo de información creciente al respecto. Aquellos niños SGA, dotados de ciertos polimorfismos en esos genes, tendrían mayor probabilidad de sobrevivir en un mundo donde la disponibilidad de sustratos es escasa o muy cambiante. Entre los genes más estudiados en el adulto se encuentran los genes de la perilipina (*PPLIN*), del receptor de la leptina (*LEPR*), de la proteína ligadora de ácidos grasos (*FABP2*), receptor activador  $\gamma 2$  de la proliferación de los peroxisomas (*PPAR $\gamma 2$* ), de la termogenina (*UCP*), del sustrato 1 del receptor de la insulina (*IRS-1*), etc.

Los factores genéticos parecen ser responsables de una gran parte de la varianza asociada con la sensibilidad a la insulina, y por tanto juegan un papel muy importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina. Por ello la resistencia a dicha hormona puede ser consecuencia de heredar varias mutaciones en una variedad de genes<sup>113</sup>. Dado que la T2DM resulta de la interacción de la predisposición genética y se acelera por factores ambientales, puede especularse que diferentes genes con diferente penetrancia pueden contribuir a determinar una alteración prevalente en la acción de la insulina y/o en la secreción de esta hormona<sup>114</sup>.

Del Prato et al.<sup>114</sup> han construido diferentes modelos, considerando la resistencia a la insulina y defectos en la célula- $\beta$ , para explicar la T2DM y el síndrome metabólico. Según el modelo 1, el síndrome metabólico se desarrolla debido a interacciones entre la resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia compensadora. El modelo 2 considera un ambiente genético propicio para el desarrollo de la resistencia a la insulina y defectos en la célula- $\beta$ , con lo que debido a la secreción insuficiente de insulina se llega a la hiperglucemia y a la diabetes. En el modelo 3, una predisposición genética común origina la acción disminuida de la insulina y el defecto de la célula- $\beta$ .

El análisis mutacional de la cascada de señalización de la insulina ha identificado un polimorfismo [972G $\rightarrow$ A (glicina $\rightarrow$ arginina)] en el codon 972 del

ISR-1, siendo la prevalencia de tal polimorfismo del 9% entre los caucásicos<sup>114</sup>

A nivel del *PPAR $\gamma$*  existen polimorfismos frecuentes que parecen afectar la sensibilidad a la insulina en la población general<sup>115</sup>. También se ha descrito que los individuos diabéticos y prediabéticos pueden tener una reducción significativa en la expresión de genes que codifican enzimas del metabolismo oxidativo y de la función mitocondrial<sup>116</sup>. Así, el gen de la calpaina-10 (*CAPN10*) parece estar relacionado con la resistencia a la insulina. Recientemente algunas variantes genéticas del gen de la proteína asociada a la masa grasa y obesidad o dioxigenasa dependiente de  $\alpha$ -cetoglutarato (fat mass and obesity-associated protein también conocido como alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase gene, *FTO*) se han asociado con la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico<sup>117,118</sup>.

No obstante, la contribución de estos genes sobre la acción/efectos de la insulina es limitada, ya que se ha probado que la resistencia a la insulina está relacionada con mutaciones silenciosas de muchos genes, y de los que cabe esperar también interacción (sinergia o antagonismo). Recientemente se ha producido un gran interés por el factor de transcripción 7-similar al 2 (transcription factor 7-like 2, *TCF7L2*)<sup>119</sup> ya que se ha encontrado una fuerte asociación de este gen con la T2DM en la mayoría de las poblaciones que ha sido confirmada en un meta-análisis realizado en unas 50.000 personas<sup>120,121</sup>. El polimorfismo CT/TT predice fuertemente el riesgo futuro de T2DM, ya que el alelo de riesgo T se asoció con una secreción reducida de insulina, efectos tipo incretina, y nivel incrementado en la producción de glucosa hepática. Los homocigotos TT tienen incrementado 5 veces la expresión de *TCF7L2* en los islotes humanos. Esta sobre-expresión redujo la secreción de insulina tras la estimulación por glucosa. Por tanto puede sugerirse que el riesgo incrementado de T2DM debido a la variante *TCF72* atañe al eje entero-insular, incrementando la expresión del gen en los islotes, y disminuyendo la secreción de insulina<sup>121</sup>.

También debemos destacar el papel del *PPLIN*. La perilipina eleva la estabilidad de las gotas de grasa en los adipocitos blancos<sup>122</sup> y bloquea, al menos parcialmente, la transformación de los preadipocitos en adipocitos<sup>123</sup>. Dicha molécula ralentiza o bloquea la acción de la lipasa sensible a hormonas a través de un mecanismo no perfectamente dilucidado que atañe a la proteína tirosina kinasas<sup>124</sup>. La expresión del *PPLIN* es importante en poblaciones que padecen de forma habitual hambruna, habiéndose estudiado la relación entre perilipina, resistencia a la insulina y obesidad en el ratón knockout<sup>125</sup>.

Estudios realizados por Corella et al.<sup>126</sup> en pacientes obesos, sugieren que el polimorfismo del *PPLIN* a nivel 11482 G > A condiciona la respuesta a dietas hipocalóricas y asegura la supervivencia en situaciones de ingesta disminuida de energía. Mientras que los individuos no mutados (GG) responden después de 3 meses o 1 año de tratamiento, reduciendo el peso cor-

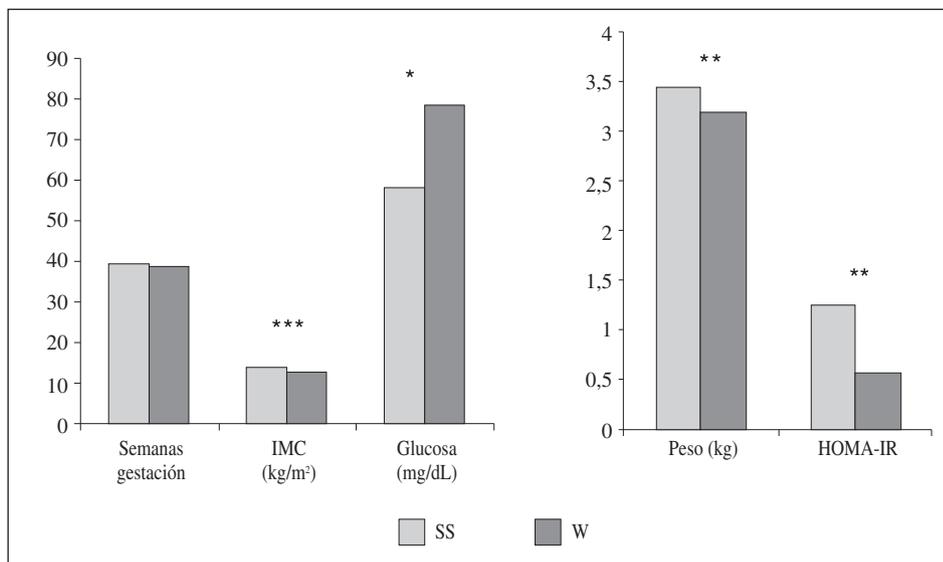


Fig. 4.—Parámetros antropométricos, hormonales, glucosa y marcadores de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en neonatos con diferentes polimorfismos S19W del gen de la apolipoproteína A5 (APOA5). Número de neonatos SS = 45; W = 13). \*\*\* $p < 0,001$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \* $P < 0,05$ . Adaptado de Gesteiro et al.<sup>127</sup>.

poral un 4,4% o un 7,7% respectivamente, los individuos portadores del alelo A (AG y AA) son hiporrespondedores a la dieta de 1.200 kcal y no reducen significativamente su peso corporal después de dicho tratamiento.

Nuestro equipo ha observado que aquellos neonatos que presentan el polimorfismo S19W para el gen de la Apo A5 (APOA5) crecen menos intraútero. Esta situación es más marcada cuando tanto los niños como sus respectivas madres son portadoras W<sup>127</sup>. La Apo A5 es una proteína que ayuda a la metabolización de las VLDL activando la enzima lipoprotein lipasa (LPL)<sup>128</sup>. Se conoce que la placenta posee dicha enzima para permitir la cesión de ácidos grasos de los triglicéridos de las VLDL desde la madre a la sangre fetal<sup>129</sup>. A su vez, estos neonatos muestran una mayor sensibilidad a la insulina (medida como reducción de la resistencia a la insulina) por el marcador de resistencia a la insulina en la homeostasis de la glucosa (HOMA-IR) que aquellos que no presentan la mutación<sup>127</sup> (fig. 4). Es interesante observar que los neonatos mostraron una reducción del crecimiento de tipo asimétrico, ya que peso, el índice de masa corporal (IMC) e índice ponderal (IP) estuvieron disminuidos, pero no la longitud corporal (talla), muy posiblemente por privación nutricional aguda, particularmente de ácidos grasos, durante el periodo de altísimo crecimiento, ya que la longitud no se afectó<sup>130</sup>.

**Fenotipo ahorrador.** El término “Fenotipo ahorrador” atañe a las características de individuos que son capaces de vivir mediante la reducción de la utilización de sustratos. Este término fue acuñado por Barker hacia los años 70 y su hipótesis<sup>6,7</sup> es hoy por hoy una de las más citadas en la bibliografía internacional en relación con la programación de enfermedades metabólicas en el adulto. Para Barker et al.<sup>6,7</sup> la deficiencia de nutrientes en la etapa perinatal induce una adaptación metabólica cuya finalidad es proteger al órgano central de la economía, el sistema nervioso, con lo que otros tejidos menos exigentes para la existencia del ser vivo

se ajustan para reducir la utilización de sustratos. Esta situación será válida mientras se mantenga la deficiencia de nutrientes, pero se presentarán alteraciones metabólicas y funcionales si posteriormente el individuo queda expuesto a condiciones diferentes a las que existían cuando se instauró la “programación”<sup>7,131</sup>. La hipótesis de Barker o hipótesis de la “programación metabólica” implica que los cambios que acontecen en etapas muy precoces de la vida, forzadas por condiciones adversas o de limitación, quedan programadas, con lo que la adaptación metabólica se vuelve permanente. Este aspecto parece adquirir enorme importancia en aquellos individuos que siendo “fenotipo ahorradores”, son sometidos a *catch up* forzado o a sobrealimentación postnatal, ya que la situación de abundancia redundaría en la puesta en marcha de mecanismos que incrementarían la resistencia a la insulina y llevarían a un proceso degenerativo conocido como “Síndrome metabólico”.

Según Álvarez Escolá y Escrivá Pons<sup>99</sup>, los mecanismos que determinan las adaptaciones del metabolismo ocurridos han sido plasmados por Langley-Evans<sup>132</sup> y señalan como responsables a una serie de cambios en la función placentaria, en el número y tipo de células presentes en los tejidos fetales en pleno desarrollo o a mecanismos epigenéticos que modifican la expresión génica.

### Malnutrición o subnutrición materna

**Efectos sobre la cantidad de células-β, la producción de insulina y la sensibilidad a dicha hormona.** La malnutrición afecta al tamaño del páncreas en humanos<sup>133</sup>, si bien son muy escasos los datos del tamaño pancreático en gestación<sup>105</sup>. La nutrición insuficiente “intraútero”, bien de tipo primario —por disminución de la ingesta— o secundaria —debido a disminución de la circulación materno-fetal o a insuficiencia pla-

centaria— limita la masa de células- $\beta$  en los roedores<sup>134</sup>. No obstante muchos de los mecanismos implicados no son bien conocidos, ya que éticamente no es posible estudiar dichos procesos a nivel celular o de la biología molecular en el páncreas embrionario y fetal humano; y que por otra parte, los modelos animales no siempre mimetizan lo que sucede en humanos. De hecho muchos aspectos de la maduración (p.e. nerviosa) ocurren en los humanos durante la fase tardía de la gestación mientras que tiene lugar en otras especies en la época perinatal o durante la lactancia<sup>135</sup>. No obstante los modelos animales han sido de gran utilidad para conocer algunas bases fundamentales que relacionan la nutrición materna con el funcionamiento de las células- $\beta$  pancreáticas.

Así en la rata, la restricción de la ingesta durante la gestación produce perturbaciones metabólicas que modifican el desarrollo de las células fetales productoras de insulina<sup>136-138</sup>. Dichos islotes son más pequeños, tiene menos células- $\beta$  que aquellos cuyas madres se alimentaron *ad libitum*. Tras el nacimiento, en la mayoría de las especies acontece una ola de apoptosis y las células que sufren muerte programada son sustituidas por otras generadas mediante neogénesis, preparando metabólicamente al recién nacido para el periodo postnatal. Sin embargo, en el caso de la DG<sup>139</sup> o de madres con diabetes tratadas de forma inadecuada durante el embarazo<sup>140</sup> se induce un incremento de la masa de células- $\beta$  y del contenido pancreático de insulina debido a la instauración de resistencia a la insulina.

Un mal desarrollo del páncreas endocrino debido a malnutrición intraútero puede originar intolerancia a la glucosa y diabetes en la edad adulta, como se ha sugerido en múltiples estudios epidemiológicos<sup>141,142</sup>, ya que la función de las células de los islotes es liberar cantidades adecuadas de hormonas en respuesta a nutrientes, hormonas y estímulos nerviosos con el objeto de mantener el sustrato fundamental para el sistema nervioso, la glucosa, dentro de límites estrechos. Debemos señalar que la especialización del crecimiento y división de otras células endocrinas insulares son aspectos hoy por hoy muy poco conocidos. No obstante, sabemos que la malnutrición induce elevación de la producción de glucagón en la madre y en el feto, mientras que la de insulina decae. No tenemos referencias sobre cómo se afecta la tasa de células productoras de somatostatina o/y las PP. Dado que el crecimiento celular está regulado también por factores locales como el IGF, la notable caída de la producción de IGF debe afectar la producción de somatostatina en el páncreas.

Como es sabido el regulador principal y directo de la tasa de insulina es la glucosa, teniendo los ácidos grasos, los aminoácidos y los neurotransmisores un papel mucho menor, y casi nulo en ausencia de glucosa. Dicho hidrato de carbono, no sólo regula la secreción sino también su síntesis, requiriéndose la presencia de glucosa en el interior de la célula insular<sup>143</sup>. Por ello en la actualidad es de gran trascendencia e importancia conocer aspectos específicos de la funcionalidad de los

transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-4 y también GLUT-2 y GLUT-3 de la célula pancreática<sup>34,36,37,99</sup>.

En el periodo fetal, la nutrición inadecuada afecta muy negativamente, tanto en el hombre como en los animales de experimentación, a la funcionalidad de la célula productora de insulina<sup>144</sup>. Algunos mecanismos propuestos son el daño del desarrollo del páncreas fetal y la incapacidad de respuesta de los islotes fetales aislados<sup>138</sup>, la disminución de la capacidad de la biosíntesis de la hormona<sup>145</sup> y de la secreción de la misma<sup>146</sup>. La célula- $\beta$  es muy susceptible a cambios en la disponibilidad de sustratos y hormonas durante el periodo fetal. Dicha célula interacciona con otras células modulando y siendo modulada mediante la expresión de factores de transcripción. Así, la hipoglucemia afecta la expresión de PDX-1<sup>147</sup>. La hipoglucemia y los ácidos grasos en exceso, entre otros, inhiben la expresión en las células- $\beta$  de PDX-1 y HNF-3 $\beta$  y en menor medida de  $\beta$ -2<sup>148,149</sup>.

Los niveles de IGF y de la hormona de crecimiento (GH) regulan el crecimiento insular<sup>140</sup>. Es por tanto un círculo vicioso, menos IGF, menos células, menos IGF. Es decir la producción de IGF es muy sensible al estado nutricional<sup>150</sup>.

La subnutrición disminuye la expresión de factores de transcripción, lo cual redundará en la disminución del crecimiento fetal y por tanto de la masa de células- $\beta$  (fig. 5). Esta situación hace al ser vivo que se encuentre no capacitado para responder a situaciones no programadas, ya que como hemos comentado, el número de células- $\beta$  pancreáticas se mantiene relativamente constante después del nacimiento. Además cuando existe malnutrición con aporte reducido de proteínas, tiene lugar un incremento de la ola apoptótica con la consiguiente disminución de la masa celular  $\beta$  y de los niveles de IGF<sup>151</sup>.

No debemos olvidar que la situación se complica, cuando se elevan las concentraciones plasmáticas y tisulares de glucocorticoides. En malnutrición existe normalmente un incremento marcado de los niveles de glucocorticoides (fig. 5). Si bien los glucocorticoides son esenciales para el desarrollo normal del feto, la elevación marcada afecta negativamente al crecimiento, ya que reduce la expresión del factor de transcripción central PDX-1 y reduce la concentración de receptores para IGF-1<sup>152</sup>.

Sin embargo, la reducción de la capacidad de producir y secretar insulina debida a la reducción de la masa de células- $\beta$  es compensada, al menos parcialmente, por el incremento de la sensibilidad a la insulina (fig. 5). Este aspecto ha sido señalado en diferentes especies como el mono Rhesus y la rata. Así dietas hipoproteicas y/o hipocalóricas inducen incremento de la sensibilidad a la insulina<sup>153,154</sup>. Por su parte, es conocido en humanos que durante la malnutrición marásmica, aunque se observa reducción de la producción de insulina y elevación de los glucocorticoides, hay un incremento de la sensibilidad a la insulina<sup>155</sup>.

Esto nos lleva a completar un poco más el “mosaico” del fenotipo ahorrador poniendo nuevas “teselas”, ya que dado que la insulina promueve efectos anabólicos,

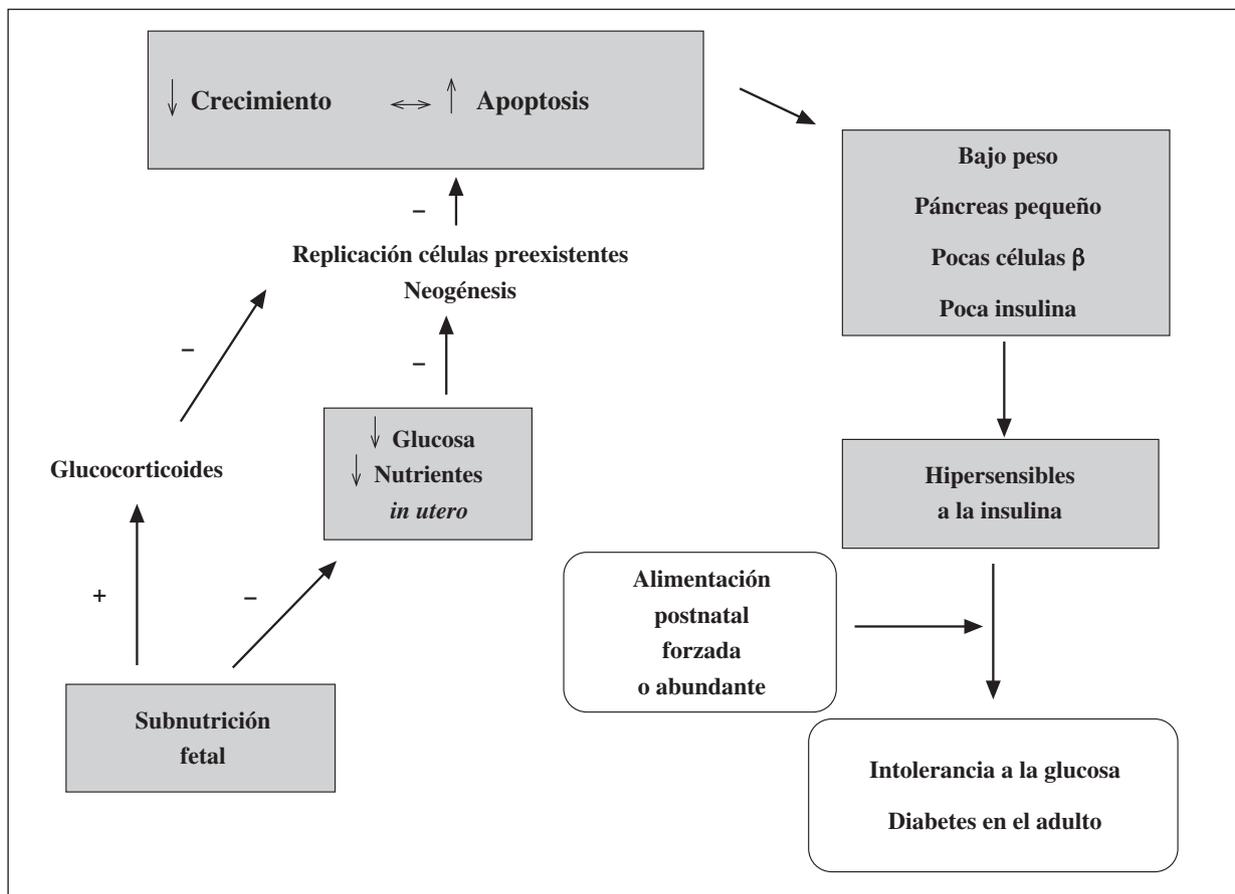


Fig. 5.—Programación hormonal durante el embarazo. Influencia de la subnutrición fetal en el crecimiento y capacidades pancreáticas. Nótese que la falta de glucosa y nutrientes, afecta a la concentración de glucocorticoides y al “flujo” de nuevas células conduciendo a menor crecimiento pancreático y menor producción de insulina. Este proceso se compensa por el incremento de la sensibilidad a la insulina. Cuando en etapas posteriores se dispone de alimentos en gran cantidad, se condicionan mecanismos que pueden conducir a intolerancia a la glucosa y Diabetes mellitus. Elaborado a partir de diferentes publicaciones<sup>5,36,99,100,102-106</sup>.

la hipersensibilidad a la insulina tendría efectos ventajosos en ambientes de escasez. Mientras el estado de subnutrición persiste, los tejidos periféricos responden más intensamente a la insulina, compensándose el déficit hormonal producido por el daño pancreático y se facilita el anabolismo. Esta situación se convertiría en negativa cuando deja de haber una nutrición limitada o reducida (fig. 5).

Como hemos comentado repetidas veces la información disponible en gestación deriva de modelos animales, existiendo información bastante exigua sobre lo que ocurre en fetos vivos viables. Nuestro grupo ha observado en sangre de cordón umbilical que en neonatos a término y sin distrés fetal, objetivizado por el índice de Apgar a tiempo 1 min y 5 min, que en aquellos neonatos con reducción simétrica del crecimiento (peso, talla, IMC, IP) se observan niveles mucho menores de insulina, pero tanto el HOMA-IR como el QUICKI (marcadores de resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina, respectivamente) están respectivamente disminuidos y aumentados (Gesteiro et al., datos sin publicar), apoyando lo comentado en párrafos anteriores.

### La alimentación de la madre. Cambios en la sensibilidad a la insulina sin afectar el tamaño del feto

Surgen, después de conocer lo anteriormente expuesto, diferentes cuestiones entre las que destaca ¿Puede la alimentación incorrecta durante la gestación, sin afectar de forma neta al crecimiento fetal, afectar al páncreas endocrino fetal y a la sensibilidad a la insulina? ¿Suelen mantenerse los hábitos dietéticos incorrectos durante todo el crecimiento?

Las características de la dieta, en particular, el tipo de hidratos de carbono<sup>156</sup> y su carga glucémica<sup>157</sup>, la contribución de los AGS al total energético<sup>158</sup>, la relación AGS/hidratos de carbono<sup>88,159</sup>, el tipo y cantidad de fibra<sup>160</sup>, el aporte de ácidos grasos omega-3<sup>161</sup> y la relación omega-6/omega-3<sup>161</sup> afectan la sensibilidad o resistencia a la insulina de sus consumidores.

Smith et al.<sup>159</sup> han mostrado que algunos polimorfismos relacionados con la capacidad del adipocito para almacenar grasa están relacionados con el marcador HOMA-IR de la resistencia a la insulina. Así, estudiaron en una población de mujeres emigrantes de origen

indio, malayo y chino en Singapur la respuesta insulínica a la dieta y valoraron entre otros aspectos la resistencia a la insulina mediante el HOMA-IR. Estos autores encontraron que aquellas mujeres que eran homocigotas para el *PPLIN* en posición 11482G > A (AA) mostraban incrementos marcados de la resistencia a la insulina a medida que se incrementaba la relación AGS/hidratos de carbono en sus dietas. Este aspecto se demostró de forma separada en los tres grupos étnicos, sugiriendo que aquellos individuos que proceden de regiones donde durante generaciones se ha producido hambruna están muy bien adaptados a dietas ricas en hidratos de carbono. En aquellos individuos cuyas dietas eran más ricas en AGS y más pobres en hidratos de carbono, tenía lugar un incremento de la resistencia a la insulina.

La transferencia de lípidos a través de la placenta cambia según los lípidos presentes en el útero y en la circulación uterina<sup>40,41,162,163</sup>. Nuevamente existe una información abundante en modelos animales, pero por razones éticas es indirecta y mucho menos abundante en humanos. Así, un incremento de los ácidos grasos a nivel uterino reduce la sensibilidad a la insulina<sup>164</sup>. Si bien los mecanismos no son bien conocidos, se tiene información de la permanencia de los efectos, ya que una elevación de la concentración uterina de AGS en ratas, eleva de forma permanente la relación glucosa/insulina en los descendientes<sup>165-167</sup>, sugiriendo una deficiente utilización de la glucosa. Más recientemente se ha mostrado que la elevación de los AGP omega-3 se relaciona con incremento de la sensibilidad a la insulina, mientras que un exceso de AGP omega-6 perinatal se relaciona con elevación de la prevalencia de obesidad en roedores adultos<sup>168</sup>. Simopoulos<sup>169</sup> ha reportado que existe relación entre la composición en AGP con 20-22 átomos de carbono de los fosfolípidos del músculo esquelético, la sensibilidad/resistencia a la insulina y la obesidad.

Por último la relación omega-6/omega-3 presenta un papel esencial en todo este engranaje. Así en un estudio donde se compararon los efectos de relaciones omega-6/omega-3 muy diferentes (59:1 vs 2:1), las crías cuyas madres recibieron dietas con un cociente elevado pesaban un 50% más al destete, y tenían más grasa y el incremento del tamaño de los adipocitos, persistía durante el periodo adulto<sup>168</sup>. No sólo eso, se favorecía la transformación de los preadipocitos en adipocitos, aspecto central en el desarrollo e instauración de la obesidad<sup>168</sup>.

Muy recientemente nuestro grupo<sup>88</sup> ha estudiado en una muestra de 35 mujeres en las que se estudiaron las características de la dieta durante el primer trimestre del embarazo y de las que se tenían datos sobre hábitos nutricionales durante toda la gestación, los efectos de la calidad de la dieta sobre marcadores de sensibilidad/resistencia a la insulina en los recién nacidos. La dieta durante el primer trimestre de la gestación se evaluó mediante una encuesta de frecuencia de consumo de 169 ítems clasificados de acuerdo a grupos de ali-

mentos basada en el estudio enKid<sup>170</sup>. Los tamaños de raciones se evaluaron mediante la ayuda de fotografías<sup>171</sup>. La calidad de la dieta de las gestantes se cuantificó utilizando el programa informático DIAL<sup>55</sup> que además del contenido en nutrientes y en densidad de nutrientes aportó datos sobre el IAS. A su vez, utilizando el cuestionario de ADM del estudio PREDIMED<sup>86,87</sup>, se valoró también la calidad de la dieta durante el primer trimestre. Los resultados no dejan indiferente: Menos de la mitad de las madres consumieron dietas con un IAS mayor de 70, lejos del "score" considerado por el programa DIAL<sup>55</sup> de excelente. De forma equivalente sólo un tercio de las madres presentaron una ADM  $\geq 7$  y ninguna dio valores de 11 o más de ADM. Esto sugiere que la calidad de la dieta de las madres del Estudio Mérida era en términos generales bastante inadecuada. Un análisis detallado de la dieta señaló que el porcentaje de kcal aportado por los hidratos de carbono, la grasa total, los AGS era más adecuado en la dieta de las madres con un IAS > 70 o con ADM > 7. De forma equivalente la relación omega-6/omega 3 y el contenido de fibra fue significativamente mayor en las dietas de madres con mayor ADM. Por último el cociente AGS/Hidratos de carbono apareció del orden de un 30-40% más elevado en las dietas de baja calidad por el IAS y por la ADM (fig. 6).

Cuando se analizaron los efectos de tales dietas sobre las características de los recién nacidos, no se encontraron efectos sobre el peso corporal al nacimiento; sin embargo la insulinemia, el HOMA-IR y la glucemia fueron significativamente mayores en aquellos recién nacidos cuyas madres consumieron dietas de menor calidad valorada tanto por el IAS como por la ADM. Aun más significativo fueron los Odds ratio encontrados que señalan que la probabilidad de presentar un aumento de la resistencia a la insulina o hiperinsulinemia al nacimiento es mucho mayor cuando sus madres consumen dietas con IAS < 70 o con dietas con ADM < 7 que cuando las dietas son más apropiadas (IAS  $\geq 70$ ; ADM  $\geq 7$ ).

Nuestro trabajo también sugiere la importancia de unos hábitos nutricionales correctos desde antes de la gestación, ya que como hemos comentado, durante los primeros meses de la gestación la alimentación del embrión y feto es histiotrófica e histiotrófica-placentaria, con lo que una alimentación incorrecta ya "programa" cambios metabólicos sutiles relacionados con la resistencia/sensibilidad a la insulina.

Según decía el profesor Grande Covián es más difícil cambiar de hábitos nutricionales que de religión, con lo que si se tienen hábitos nutricionales pregestacionales incorrectos, es muy probable que éstos se mantengan durante todo el embarazo, como ya ha sido corroborado en algún trabajo<sup>173</sup>. También los datos de nuestro equipo<sup>88</sup> así lo señalan, ya que de los trece puntos evaluados en la ADM, podemos señalar que, en términos generales, la dieta sigue manteniendo la misma estructura para la mayoría los 13 puntos, es decir sin cambios. Únicamente en los apartados para el consumo

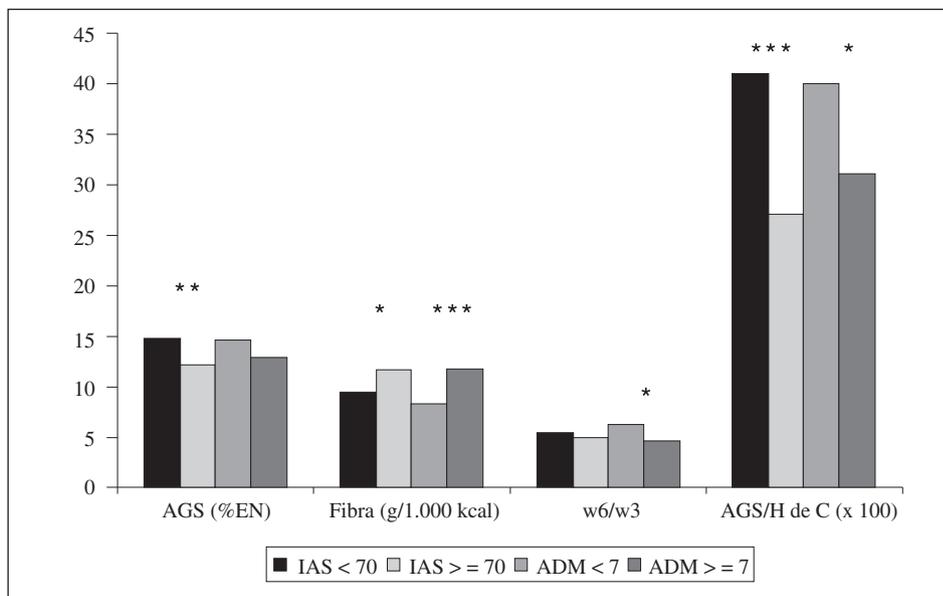


Fig. 6.—Características nutricionales de las dietas seguidas por la madre del estudio Mérida durante el primer trimestre de gestación. IAS, índice de alimentación saludable; ADM, adherencia a la dieta mediterránea; AGS, ácidos grasos saturados; H de C, hidratos de carbono; w6/w3, cociente omega-6/omega-3. \* $p < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$ . Elaborado a partir del estudio de Gesteiro et al.<sup>88</sup>.

de frutas, legumbres, pescado y dulces y pasteles de origen industrial pueden señalarse algunos cambios, no siempre positivos (p.e. reducción de lácteos), aunque la gran mayoría de las madres no mejoró un punto la evaluación de la calidad de su dieta según la ADM.

### Conclusión y futuros estudios

En conclusión, la dieta materna condiciona el crecimiento, maduración y desarrollo fetal y por ende del páncreas. Cuando existe malnutrición/hiponutrición marcada se induce reducción asimétrica o simétrica del feto dependiendo de su duración, con efectos importantes en el tamaño y actividad de páncreas. Dichos cambios son modulables por la existencia de polimorfis-

mos que hacen al futuro ser hipo o hiperrespondedor. Las adaptaciones metabólicas a ingestas restringidas conllevan adaptaciones que incrementan la sensibilidad a la insulina y hacen a los individuos más eficaces en un medio limitado. Esta situación se convierte en “peligrosa”, debida a su programación permanente, cuando hay superabundancia. Nuevos estudios señalan que en situaciones de alimentación adecuada respecto al consumo de energía, pero inadecuada bajo el punto de vista de calidad y contribución de nutrientes, se puede afectar negativamente a la resistencia a la insulina del recién nacido, induciendo un perfil pre-diabético ya desde el nacimiento y muy probablemente en la etapa fetal.

Deben realizarse más estudios para conocer los mecanismos y las etapas más cruciales de esta relación,

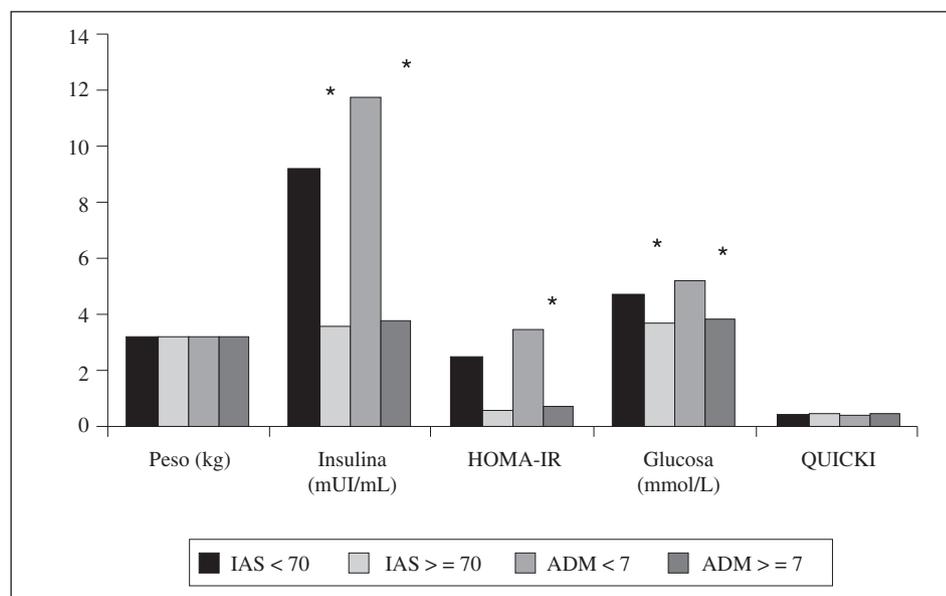


Fig. 7.—Características antropométricas, hormonales y de los marcadores de sensibilidad/resistencia a la insulina en los neonatos del estudio Mérida cuyas madres siguieron dietas adecuadas o inadecuadas durante el primer trimestre de la gestación. IAS, Índice de alimentación saludable; ADM, adherencia a la dieta mediterránea; HOMA-IR, marcador de resistencia a la insulina; QUICKI, marcador de sensibilidad a la insulina. \* $p < 0,05$ . Elaborado a partir del estudio de Gesteiro et al.<sup>88</sup>.

ya que en la actualidad la dieta española es a todas luces pobre en hidratos de carbono y rica en AGS, habiéndose elevado de forma marcada la relación omega-6/omega-3. A su vez un sondeo de las madres y sus hijos hipo/hiperrespondedores, considerando las características dietéticas previas parece imprescindible. Por ello polimorfismos relacionados con los receptores de insulina, el transporte de ácidos grasos, los transportadores de glucosa, la producción de factores de transcripción, y la producción y secreción de hormonas pancreáticas son fundamentales para entender los mecanismos que relacionan el estado embrionario y fetal con la salud en etapas posteriores de la vida.

## Agradecimientos

A las madres y recién nacidos participantes en el Estudio Mérida. Agradecemos a los Servicios de Obstetricia y Ginecología del Hospital Central de Mérida, Badajoz, España su ayuda y asesoramiento.

## Referencias

- Bueno-Lozano G, Sarriá A, Bueno M. Aproximación al diagnóstico de la talla baja. In: Bueno M, ed. Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos, 2<sup>nd</sup> edition. Ergón; pp. 122-133, Madrid, 1996.
- Hernández Rodríguez M, Argente Olivier J. Regulación del crecimiento, la diferenciación y el desarrollo. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinadores, 2.<sup>a</sup> edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 151-177, Madrid, 2010.
- Bueno M. Crecimiento y desarrollo humanos. In: Bueno M, ed. Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos, 2<sup>nd</sup> edition. Ergón; pp. 3-28, Madrid, 1996.
- Miras Portugal MT. Presentación. In: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas, Monografía XXIII. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia; pp. 15-17; Madrid, 2008.
- Pascual-Leone AM, Medina JM (eds). Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia, Monografía XXIII. Madrid, 2008.
- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-174.
- Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:305-307.
- Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J* 2002; 16:1348-1360.
- Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354: 1234-1241.
- David G, Haegel P. Embriología. En: Tuchman-Duplessis, E. ed. Cuadernos prácticos. Vol I, Toray Masson SA, Barcelona, 1970.
- Moore KL, Persaud TVN. The developing human: Clinically oriented embryology. Moore KL ed. 7<sup>th</sup> ed., Saunders W.B, Co. Ltd. Philadelphia, Pennsylvania, 2003.
- OMS/WHO. Definitions and recommendations. International statistical classifications on diseases. 9<sup>th</sup> revision. Geneva, 1979; 1: 763-768.
- Bastida Codina S. Estudio "Toledo": Valores de referencia y factores de riesgo lipoproteico en neonatos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Tesis doctoral. Madrid, 1992.
- Espárrago Rodilla M. Estudio "La Serena": Características antropométricas y lipoproteicas de neonatos extremeños. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Tesis doctoral. Madrid, 1997.
- Thompson JL, Manore MM, Vaughan LA. La nutrición en el ciclo vital: embarazo primer año de vida. En: Thompson JL, Manore MM, Vaughan LA, eds. Nutrición. Pearson Education SA. San Francisco, pp.716, 2008.
- Barker DJP, Bergmann RL, Ogra PL, eds. The window of opportunity: pre-pregnancy to 24 months of age. Karger, Nestle Nutrition Institute, pp 1-266, Basel, Switzerland, 2008.
- Herrera E. Aspectos básicos de las adaptaciones metabólicas en la madre durante la gestación y relaciones materno-fetales. En: Herrera E, ed. Bioquímica perinatal. Fundación Areces, Ceura; pp. 17-39, Madrid, 1988.
- Herrera E, Ramos Álvarez MP. Papel del tejido adiposo, sensibilidad insulínica e ingesta lipídica en la gestación y su implicación en el riesgo de padecer diabetes en la edad adulta. In: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas. Monografía XXIII. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia; pp. 205-238, Madrid, 2008.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Nutrition during Pregnancy, Parts I and II. Washington, DC. National Academic Press, 1990.
- Mataix JM, Aranda Ramírez P. Gestación en Nutrición y alimentación humana. En: Mataix Verdú J, ed. II. Situaciones fisiológicas y patológicas. Ergón; pp. 1061-1084, Majadahonda, Madrid, 2009.
- Florido Navío J, Beltrán Montalván E, Campoy Folgado, C. Nutrición durante la gestación y la lactancia. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinadores, 2.<sup>a</sup> edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 133-149, Madrid, 2010.
- McGanity W, Dawson EB, Van Hook J. Maternal nutrition. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. Modern Nutrition in health and disease. 9<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins; pp 811-838, Philadelphia, 1998.
- Metzger BE, Coustan DR. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 2): B1-B167.
- Aerts L, Van Assche FA. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 894-903.
- Holemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 292-399.
- Aerts L, Holemans K, Van Assche FA. Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6: 147-167.
- Serranos-Rios M, Reviriego J, Gutiérrez-Fuentes JA. Classification of Diabetes mellitus: Criteria for diagnosis. En: Serranos-Rios M, Gutiérrez-Fuentes JA, eds. Type 2 Diabetes Mellitus. Elsevier; pp.1-23, Barcelona, 2010.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S88-S90.
- Kervran A, Guillaume M, Jost A. The endocrine pancreas of the fetus from diabetic pregnant rat. *Diabetologia* 1978; 15: 387-383.
- O'Sullivan BA, Henderson ST, Davis JM. Gestational diabetes. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998; 38: 364-371; quiz 372-373.
- Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Effects of maternal glucose tolerance, pregnancy diet quality and neonatal insulinemia upon insulin resistance/sensitivity biomarkers in normal-weight neonates. *Nutr Hosp* 2011; 26: 1447-1455.
- Serranos Rios M, Gutiérrez Fuentes JA. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. The reciprocal impact. En: Serranos Rios M,

- Ordovás JM, Gutierrez Fuentes JA, eds. Obesity. Elsevier; pp. 215-232, Barcelona, 2011.
33. Solére M, Haegel P. Embriología. En: Tuchman-Duplessis E, ed. Cuadernos prácticos Vol II. Toray Masson SA, Barcelona, 1970.
  34. Myatt L. Placental adaptive responses and fetal programming. *J Physiol* 2006; 572: 25-30.
  35. Monreale de Escobar G, Obregón MJ. Consecuencias de la privación de yodo y hormonas tiroideas. En: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas. Monografía XXIII. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia; pp. 107-130, Madrid, 2008.
  36. Scholl O. Maternal Nutrition before and during pregnancy. En: Barker DJP, Bergmann RL, Ogra PL, eds. The window of opportunity: pre-pregnancy to 24 months of age. Karger, Nestlé Nutrition Institute; pp. 79-89, Basel, Switzerland, 2008.
  37. Zorzano Olarte A. Utilización de glucosa durante la vida fetal y su regulación nutricional. En: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas. Monografía XXIII. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia; pp. 267-301, Madrid, 2008.
  38. Santalucia T, Camps M, castello A, Munoz P, Nuel A, Testar X, Palacin M, Zorzano A. Developmental regulation of GLT-1 (erythroid/Hep G2) and GLUT-4 (muscle/fat) glucose transporter expression in rat heart, skeletal muscle, and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1992; 130: 837-846.
  39. Santalucia T, Boheler KR, Brand NJ, Sahye U, Fandos C, Viñals F, Ferre J, Testar X, Palacin M, Zorzano A. Factors involved in GLUT-1 glucose transporter gene transcription in cardiac muscle. *J Biol Chem* 1999; 274: 17626-17634.
  40. Larqué E, Demmelmaier H, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, et al. Placental transfer of fatty acids and fetal implications. *Am J Clin Nutr* 2011; 96 (Suppl.): 1908S-1913S.
  41. Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 265-272.
  42. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2006; 47: 2551-2561.
  43. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208-230.
  44. Christesen HT, Falkenberg T, Lamont RF, Jørgensen JS. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 901: 1357-1367.
  45. Martínez Augustin O, Sánchez de Medina López-Huertas F, Suárez Ortega MD. Vitamina D. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 571-592, Madrid, 2010.
  46. Ordovás JM, Corella D. La revolución del genoma humano. ¿Qué significa genómica, epigenética, nutrigenética, nutrigenómica, metabolómica? En: Vaquero, MP, coordinadora. Genética, nutrición y enfermedad. Instituto Tomás Pascual y Consejo Superior de Investigaciones Científicas; pp. 17-29, Madrid, 2008.
  47. Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Nutrigenómica y nutrigenética. Desde la expresión génica a las dietas a medida. Unidad 1. Módulo 3. In: Experto en Nutrición y Planificación Dietética. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. COINSA, Madrid, 2010.
  48. Sánchez-Muniz FJ, Nus M. Importancia de la interacción dieta-genética en la prevención cardiovascular. Capítulo 7. En: Vaquero P, coordinadora. Genética, nutrición y enfermedad. Instituto Tomás Pascual Sanz y CSIC Editores Médicos, S.A.; pp. 125-144; Madrid, 2008.
  49. Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Bases metabólicas y moleculares de la nutrición. III. Regulación de la expresión génica. En: Mataix Verdú J, ed. Nutrición y alimentación humana. I. Nutrientes y alimentos. Ergón; pp. 63-69, Majadahonda, Madrid, 2009.
  50. Gil Hernández A, Aguilera García C, Gómez Llorente C. Nutrigenómica. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina F, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica; pp. 749-806, Panamericana. Madrid, 2010.
  51. SEN, Departamento de Nutrición. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes para la población Española (revisadas 2008). En: Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C, eds. Tablas de Composición de Alimentos. Pirámide. Madrid, 2008.
  52. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements. Washington DC. National Academic Press, 2006.
  53. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes research synthesis workshop summary. Washington DC. National Academic Press, 2006.
  54. Gil Hernández A, Mañas Almendros M, Martínez de Victoria Muñoz E. Ingestas dietéticas de referencia, objetivos nutricionales y guías. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición humana en el estado de salud. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 31-64, Madrid, 2010.
  55. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio A, Molinero LM. DIAL software for assessing diets and food calculations. Departamento de Nutrición (UCM) and Alce Ingeniería SA Madrid, 2004. <http://www.alceingenieria.net/nutricion.htm>
  56. FAO/WHO. The Joint FAO/WHO expert consultation on fats and fatty acids in human nutrition. FAO food and nutrition paper 91. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 2010. ISSN 0254-4725.
  57. Díaz L, Zambrano B, Chacón G, Rocha A, Díaz S. Toxoplasmosis y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2010; 70: 190-205.
  58. Herrera E, Testar X, Llovera M. Efectos metabólicos del etanol. Alcohol en gestación y sus consecuencias en las relaciones feta/madre. En: Herrera E, ed. Bioquímica perinatal. Fundación Areces. Ceura; pp. 577-599, Madrid, 1988.
  59. López-Tejero D, Llovera M, Herrera E. Consecuencias del alcohol durante la gestación sobre el desarrollo postnatal. En: Herrera E, ed. Bioquímica perinatal. Fundación Areces. Ceura; pp. 601-627, Madrid, 1988.
  60. Sánchez de Medina Contreras F. Metabolismo del alcohol y de otros componentes de los alimentos. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 735-747, Madrid, 2010.
  61. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Sanidad (AESAN). Recomendaciones de consumo de algunas especies de pescado azul. Abril, 2011. <http://www.europapress.es/salud/noticia>
  62. Sánchez-Muniz FJ. Lípidos. En: García-Arias MT, García Fernández MC, eds. Nutrición y Dietética. Universidad de León. Secretariado de Publicaciones y Medios Audiovisuales; pp. 119-133. León, 2003.
  63. Sánchez-Muniz FJ, Mataix Verdú, J. Aceites y alimentos ricos en grasa. Unidad 5. Módulo 1 Alimentos como herramientas en la planificación dietética. En: Experto en Nutrición y Planificación Dietética. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. COINSA, 2007 y actualizaciones posteriores (2009, 2010, 2011). ISBN-13: 978-84-692-6575-8.
  64. Larqué E, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Koletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *Br J Nutr* 2012; 107: S77-S84.
  65. Valenzuela Bonanome A, Uauy Dagach R. Funciones y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 303-320, Madrid, 2010.
  66. Christesen HT, Elvander C, Lamont RF, Jørgensen JS. The impact of vitamin D in pregnancy on extraskeletal health in children: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 901: 1368-1380.

67. da Rocha CM, Kac G. High dietary ratio of omega-6 to omega-3 polyunsaturated acids during pregnancy and prevalence of post-partum depression. *Matern Child Nutr* 2012; 8: 36-48.
68. Ortega Anta R, Mena Valverde MC, Andrés Carvajales P. Vitamina A. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 547-569, Madrid, 2010.
69. Rivero Urgell M. Alimentación y nutrición durante el embarazo. In: Mataix J, coordinador. Nutrición y Dietética. Aspectos sanitarios. PLENUFAR. Colegio General de Colegios Oficiales Farmacéuticos; pp. 361-379, Madrid, 1993.
70. Olivares Grohnet M, Arredondo Olguín M, Pizarro Aguirre F, Hierro. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 669-686, Madrid, 2010.
71. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Department of Nutrition. Geneva, Switzerland, 2001.
72. Barbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Monreale de Escobar G. Iodine supplementation during pregnancy: a public health challenge. *Trends Endocrin Metab* 2007; 18: 338-343.
73. Hoyo C, Murtha AP, Schildkraut JM, Forman MR, Calingaert B, Demark-Wahnefried W et al. Folic acid supplementation before and during pregnancy in the Newborn Epigenetics Study (NEST). *BMC Public Health* 2011; 11: 46.
74. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y-h. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4: 52-59.
75. Paz R de, Hernández Navarro F. Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico. *Nutr Hosp* 2006; 21:113-119.
76. Varela-Moreiras G, Escudero JM, Alosa-Aperte E. Homocisteína, vitaminas relacionadas y estilo de vida en personas de edad avanzada: estudio Séneca. *Nutr Hosp* 2007; 22: 363-370.
77. Sánchez de Medina Contreras F. Vitaminas con función de coenzimas. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 501-524, Madrid, 2010.
78. Ramírez Tortosa MC, Quiles Morales JL. Vitamina C, Vitamina E y coenzima Q. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 481-500, Madrid, 2010.
79. Alonso Aperte E, Gregorio Varela Mosquera. Acido fólico y Vitamina B<sub>12</sub>. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 525-546, Madrid, 2010.
80. Sánchez-Muniz FJ. Aceite de oliva, clave de vida en la Cuenca Mediterránea. *An R Ac Nac Far* 2007; 73: 653-692.
81. Márquez-Sandoval F, Bulló M, Vizmanos B, Casas-Agustench P, Salas-Salvadó J. Un patrón de alimentación saludable: la dieta mediterránea tradicional. *Antropo* 2008; 16: 11-22.
82. Serra-Majem L, Trichopoulou A, Ngo de la Cruz J, Cervera P, García Álvarez A, La Vecchia C et al, on behalf of the International Task Force on the Mediterranean Diet. 2004 Foreword: Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr* 2004; 7: 927-929.
83. Buckland G, Bach-Faig A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008; 9: 582-593.
84. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608.
85. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med* 2005; 65: 929-935.
86. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI et al; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 1-11.
87. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J et al; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 14-19.
88. Gesteiro E, Rodríguez-Bernal B, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Maternal diets with low healthy eating index or Mediterranean diet adherence scores are associated with high cord-blood insulin levels and insulin resistance markers at birth. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1008-1015.
89. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 1103-1108.
90. Hahn CS, Rock CL, King I, Drewnowski A. Validation of de Healthy Eating Index with use of plasma biomarkers in a clinical sample of women. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 479-486.
91. Weinstein SJ, Vogt TM, Gerrior SA. Healthy Eating Index scores are associated with blood nutrient concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 576-584.
92. Koning L, Chiuve SE, Fung TT, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Diet-quality scores and the risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2011; 34: 1150-1156.
93. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1261-1271.
94. Bodnar LM, Siega-Riz AM. A Diet Quality Index for pregnancy detects variation in diet and difference by sociodemographic factors. *Public Health Nutr* 2002; 5: 801-809.
95. Martínez de Victoria Muñoz E, Mañas Almendros M, Yago Torregrosa MD. Fisiología de la digestión. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 171-201, Madrid, 2010.
96. Mataix Verdú J, Martínez de Victoria ME. Bases fisiológicas digestivas. I. Sistema digestivo. Bases fisiológicas. En: Mataix Verdú J, ed. Nutrición y alimentación humana. I. Nutrientes y alimentos. Ergón; pp. 5-27, Majadahonda, Madrid, 2009.
97. Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Bases metabólicas y moleculares de la nutrición. I. Metabolismo y su regulación. In: Mataix Verdú J, ed. Nutrición y alimentación humana. I. Nutrientes y alimentos. Ergón; pp. 45-62, Majadahonda, Madrid, 2009.
98. Martínez Augustin O, Daddaoua A, Suárez Ortega MD. Relaciones metabólicas tisulares en el ciclo de ayuno y realimentación. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 405-427, Madrid, 2010.
99. Álvarez Escolá C, Escrivá Pons F. Influencia de la subnutrición perinatal sobre el desarrollo de las células beta y la acción de la insulina: relación con la diabetes 2 adulta. En: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas. Monografía XXIII, Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia; pp. 239-265, Madrid, 2008.
100. Reusens B, Remacle C. Programming of the endocrine pancreas by the early nutritional environment. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 913-922.
101. Poirier J, Cohen I, Baudet J, eds. Embriología humana. Versión española de Gómez Sánchez J. Editorial Marbán, Madrid, 1974.
102. Sander M, German MS. The beta cell transcription factors and development of the pancreas. *J Mol Med* 1997; 75: 327-340.
103. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, Kuczmarz RJ, Maurer KR, Davis WW. Growth and fatness at three to six years of age in children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1401-1406.

104. Kaung HG. Growth dynamic of pancreatic islet cell populations during fetal and neonatal development of the rat. *Dev Dyn* 1994; 200: 163-175.
105. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, Butler PC. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia* 2010; 53: 2167-2176.
106. Dor Y, Brown J, Martinez OI, Melton DA. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 2004; 429: 41-46.
107. Córdón F. La alimentación, base de la biología evolucionista. Historia natural de la acción y experiencia. Parte Primera. Origen, naturaleza y evolución del protoplasma. Alfaguara, Madrid, 1978.
108. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 352-362.
109. Mataix Verdú J, García Torres L. Agua y equilibrio hidroelectrolítico. En: Mataix Verdú J, ed. Nutrición y alimentación humana. II. Situaciones fisiológicas y patológicas. 2nd edition. Ergón; pp 927-950, Majadahonda, Madrid, 2009.
110. Mataix Verdú J, Carrazo Marín E. Agua. En: Mataix Verdú J, ed. Nutrición para educadores. 2nd edition. Díaz de Santos; pp 183-199, Madrid, 2005.
111. López Novoa JM, López Hernández F. Metabolismo hidromineral: agua y electrolitos. En: Gil A, editor. Tratado de Nutrición. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Sánchez de Medina E, coordinador, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 593-621, Madrid. 2010.
112. Arellano Campos O. Percepción del sabor, dieta mediterránea y nutrigenética: efecto sobre componentes del síndrome metabólico. Doctorado en Biotecnología. Facultad de Ciencias Biológicas. Universitat de Valencia. Valencia, 2012.
113. Pedersen O. Genetics of insulin resistance. *Exp Clin Endocrin Diabetologia* 1999; 107: 113-118.
114. Del Prato S, Pulizzi N, Lupi R, Penno G, Miccoli R. Type 2 Diabetes: Insulin resistance v.  $\beta$ -cell defect. En: Serranos Rios M, Gutiérrez Fuentes JA, eds. Type 2 Diabetes Mellitus. Elsevier; pp. 131-149, Barcelona, 2010.
115. Meirhaeghe A, Amouyel P. Impact of genetic variation of PPARS $\gamma$  in humans. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 93-102.
116. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S et al. Coordinated reduction of genes of oxidation metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8466-8471.
117. Jacobsson JA, Klñovins J, Kapa I, Danielsson P, Svensson V, Ridderstråle M, et al. Novel genetic variant in FTO influences insulin levels and insulin resistance in severely obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1730-1735.
118. Do R, Bailey SDS, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes* 2008; 57: 1147-1150.
119. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Din C, Krempler F, Weitgasser R et al. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med* 2007; 85: 777-782.
120. Florez JC. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 391-396.
121. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orholm Melander M, Almgren P et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2007; 117: 2155-2163.
122. Londo C, Gruia-Gray J, Brasaemle DL, Rondonone CM, Takeda T, Dwyer NK et al. Perilipin: possible roles in structure and metabolism of intracellular neutral lipids in adipocytes and steroidogenic cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (Suppl. 3): 97-101.
123. Martínez-Botas J, Anderson JB, Tessier D, Lapillonne A, Chang BH, Quast MJ et al. Absence of perilipin results in leanness and reverse obesity in *Lepr* (db/db) mice. *Nat Genet* 2000; 26: 474-479.
124. Sztalryd C, Xu G, Dorward H, Contreras JA, Kimmel AR, Londo C. Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic action. *J Cell Biol* 2003; 161: 1093-1103.
125. Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, Roush DL, Zee JV, Gavrilova O et al. PLIN ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6494-6499.
126. Corella D, Qi, L, Tai ES, Deurenberg M, Tan CE, Chew SK, Ordovas JM. Perilipin gene variation determines higher susceptibility to insulin resistance in Asian women when consuming a high-saturated fat, low-carbohydrate diet. *Diabetes Care* 2006; 29: 1313-1319.
127. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Effects of APOA5 S19W polymorphism on growth, insulin sensitivity and lipoproteins in normoweight neonates. *Eur J Ped* 2011; 170: 1551-1558.
128. Charriere S, Bernard S, Aqallal M, Merlin M, Billon S, Perrot L et al. Association of APOA5-1131T > C and S19W gene polymorphisms with both mild hypertriglyceridemia and hyperchylomicronemia in type 2 diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2008; 394: 99-103.
129. Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4607-4614.
130. Pérez-González JM, Ventura MP, Garagorri JM, Bueno-Lozano O. Retraso de crecimiento intrauterino. En: Bueno M, ed. Crecimiento y desarrollo humanos y sus trastornos. 2nd edition. Ergón; pp. 161-172, Madrid, 1996.
131. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
132. Langley-Evans SC. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 97-105.
133. El-Hodhod MA, Nassar MF, Hetta OA, Gomaa SM. Pancreatic size in protein energy malnutrition: a predictor of nutritional recovery. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 467-473.
134. Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr* 1996; 89: 300-306.
135. Caravaca Rodríguez FP, Castel Genís JM, Guzmán Guerrero JL, Delgado Pertíñez M, Mena Guerrero Y, Alcalde Aldea MJ, González Redondo P. Bases de producción animal. Catálogo de Publicaciones de la Universidad de Sevilla. Serie manuales Universitarios, n.º 61. Sevilla, 2003.
136. Berney DM, Desay M, Palmer DJ, Greewald S, Brown A, Hales CN, Berry CL. The effect of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation. *J Pathol* 1997; 183: 109-115.
137. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoett JJ. Effect of low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* 1990; 57: 107-118.
138. Dahri S, Snoeck A, Reusens-Billen B, Remacle C, Hoett JJ. Islet function in offspring of mothers on low protein diet during gestation. *Diabetes* 1991; 40: 115-120.
139. Aerts L, Van Assche FA. Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. *J Endocrinol* 1997; 73: 339-346.
140. Hill JD, Petrik J, Arany E. Growth factors and the regulation of fetal growth. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl. 2): 60B-69B.
141. Stanner SA, Bulmer K, Andres C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, Yudkin JS. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study. *Br Med J* 1997; 315: 1142-1149.
142. Lumey LH, Stein AD, Kahn HS, van der PAL-de Bruin KM, Blauw GJ, Zybert PA, Susser ES. Cohort profile: the Dutch hunger winter family study. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1196-1204.
143. Hernández Rodríguez M, Argente Oliver J. Regulación del crecimiento, la diferenciación y el desarrollo. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Nutrición Humana en el estado de Salud.

- Tomo III. Martínez de Victoria E, Maldonado J, coordinadores, 2.ª edición. Editorial Médica Panamericana; pp. 151-177, Madrid, 2010.
144. Rao RH. Diabetes in the undernourished: coincidence or consequence? *Endocr Rev* 1988; 9: 67-87.
  145. Arantes VC, Teixeira VP, Reis MA, Latorraca MQ, Leite AR, Carneiro EM, et al. Expression of PDX-1 is reduced in pancreatic islets from pups of rat dams fed a low protein diet during gestation and lactation. *J Nutr* 2002; 132: 3030-3035.
  146. Wilson MR, Hughes SJ. Impaired glucose-stimulated insulin release in islets from adult rats malnourished during foetal-neonatal life. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 142: 41-48.
  147. Petersen HV, Peshavaria M, Pedersen AA, Philippe J, Stein R, Madsen OD, Serup P. Glucose stimulates the activation domain potential of the PDX-1 homeodomain transcription factor. *FEBS Lett* 1998; 431: 362-366.
  148. MacFarlane WM, Read ML, Gilligan M, Bujalska I, Docherty K. Glucose modulates the binding activity of the beta-cell transcription factor IUF1 in a phosphorylation-dependent manner. *Biochem J* 1994; 303: 625-631.
  149. Jonas JC, Sharma A, Hasenkamp W, Ilkova H, Patané G, Laybutt R, et al. Increased expression of antioxidant and antiapoptotic genes in islets that may contribute to beta-cell survival during chronic hyperglycemia. *Diabetes* 2002; 51: 413-423.
  150. Petrick J, Arany E, Mc Donald TJ, Hill DJ. Apoptosis in the pancreatic islet cells of the neonatal rat is associated with a reduced expression of insulin-like growth factor II that may act as a survival factor. *Endocrinology* 1998; 139: 2994-3004.
  151. Petrick J, Reusens B, Arany E, Remacle C, Coelho C, Hoet JJ, Hill DJ. A low protein diet alters the balance of islet cell replication growth factor-II. *Endocrinology* 1999; 140: 4861-4873.
  152. Arumugam R, Horowitz E, Lu D, Collier JJ, Ronnebaum S, Fleenor D, Freemark M. The interplay of prolactin and the glucocorticoids in the regulation of  $\beta$ -cell gene expression, fatty acid oxidation, and glucose-stimulated insulin secretion: Implications for carbohydrate metabolism in pregnancy. *Endocrinology* 2008 149: 5401-5414.
  153. Kemnitz JW, Roecker EB, Weindruch R, Elson DF, Baum ST, Bergman RN. Dietary restriction increases insulin sensitivity and lowers blood glucose in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 1994; 29: E540-E547.
  154. Cartee GD, Kietzke EW, Briggs-Tung C. Adaptation of muscle glucose transport with caloric restriction in adult, middle-aged and old rats. *Am J Physiol* 1994; 266: R1443-R1447.
  155. Bowie MD. Intravenous glucose tolerance in kwashiorkor and marasmus. *S Afr Med J* 1964; 38: 328-329.
  156. Burger KNJ, Beulens JWI, Boer JMA, Spijkerman AMW, van der A DL. Dietary glycaemic load and glycaemic index and risk of coronary heart disease and stroke in Dutch men and women: The EPIC-MORGEN Study. *PLoS One* 2011; 6 (10): e25955.
  157. Livesey G. A systematic review of the glycaemic response to foods and health. ILSI Europe workshop. Glycaemic response on health; pp. 82-127, Nice, France. 6-8 Dec 2006.
  158. López S, Bermúdez B, Pacheco YM, Villar J, Abia R and Muriana FJG. Distinctive postprandial modulation of  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 638-644.
  159. Smith CE, Arnett DK, Corella D, Tsai MY, Lai CQ, Parnell LD et al. Perilipin polymorphism interacts with saturated fat and carbohydrates to modulate insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 449-455.
  160. Sánchez-Muniz FJ. Dietary fiber and cardiovascular health. *Nutr Hosp* 2012; 27: 40-54.
  161. Martín de Santa Olalla L, Sánchez-Muniz FJ, Vaquero MP. N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity. *Nutr Hosp* 2009; 24: 203-217.
  162. Herrera E, Lasunción MA. Maternal-fetal transfer of lipid metabolites. En: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. Fetal and neonatal physiology. Saunders; pp 2855-2865, Philadelphia, 2004.
  163. Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP. Lipid metabolism during the perinatal phase and its implication on postnatal development. *Int J Nutr Vit Res* 2006; 76: 216-224.
  164. Amusquivar E, Rupérez FJ, Barbas C, Herrera E. Low arachidonic acid rather than  $\alpha$ -tocopherol is responsible for the delayed postnatal development in offspring of rats fed fish oil instead olive oil during pregnancy and lactation. *J Nutr* 2000; 130: 2855-2865.
  165. Gerber RT, Holemans K, O'Brien-Coker I, Mallet AI, van Bree R, Van Assche FA, Poston L. Cholesterol-independent endothelial dysfunction in virgin and pregnant rats fed a diet high in saturated fat. *J Physiol* 1999; 517: 607-616.
  166. Guo F, Jen KL. High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol Behav* 1995; 57: 681-686.
  167. Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA. A high-fat diet during pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R127-R133.
  168. Ailhaud G, Guesnet P. Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity; a short review and an opinion. *Obes Rev* 2004; 5: 21-26.
  169. Simopoulos AP. Fatty acid composition of the skeletal muscle membrane phospholipids, insulin resistance and obesity. *Nutr Today* 1994; 2: 12-16.
  170. Serra Majem L, Aranceta Bartrina J. Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid. Ed. Masson. Barcelona, 2002.
  171. Mataix Verdú J, Llopis González J. Manual gráfico e contenido nutricional de platos galegos. Jiménez Contreras JF, Lendoiro Otero RM, Meniño Olivera M, eds. Consellería de Sanidad, Carrefour, Galicia, España, 1993.
  172. Cervera Ral P, Fernández-Ballart D. Alimentación, embarazo y lactancia. En: Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una vida saludable, SENC, IM&C, SA, pp. 355-364, Madrid, 2001.
  173. Crozier SR, Robinson SM, Godfrey KM, Cooper C, Inskip HM. Women's dietary patterns change little from before to during pregnancy. *J Nutr* 2009; 139: 1956-1963.