

Lactancia materna, programación metabólica y su relación con enfermedades crónicas

Breastfeeding, metabolic programming and its relationship with chronic diseases

Carlos Román Collazo¹, Yenima Hernández Rodríguez²,
Diego Andrade Campoverde³

Resumen

El uso de la lactancia materna como factor protector contra las enfermedades del metabolismo tiene su fundamento en el papel que esta leche desempeña en la programación metabólica del organismo, y explicar tal efecto es el objetivo del presente artículo. La leche materna contiene sustancias biológicamente activas de naturaleza lipídica, glucídica y proteica con actividad moduladora del metabolismo. Aporta un balance ideal proteico energético, que favorece una programación metabólica adecuada y la protección contra enfermedades metabólicas. Aun cuando su empleo exclusivo como fuente de alimentación disminuye el riesgo de padecer diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico en diferentes modelos animales y seres humanos, su mecanismo de acción en la programación metabólica es aún incierto y diverso; no obstante, son claras las sugerencias en la modificación de enzimas y vías de señalización a favor de efectos beneficiosos cuando la lactancia se prolonga por más de seis meses de manera exclusiva. Por ello como práctica imprescindible en las primeras etapas de vida proporciona una programación metabólica protectora contra las enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes, obesidad, síndrome metabólico e hipertensión. Así, su eficacia en la prevención de enfermedades metabólicas debe ser precisada en estudios que controlen variables como el tiempo de lactancia y determinantes genético-ambientales asociados al proceso de lactancia en seres humanos.

Palabras claves: Lactancia materna, enfermedades crónicas no transmisibles, obesidad, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico, programación metabólica

Fecha de recepción: 15 de julio de 2017
Fecha de aceptación: 30 de agosto de 2017

¹ cromanc@ucacue.edu.ec, telef: 5930987965030, Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Facultad de Biofarmacia, Dpto de Bioquímica y Biología Molecular. J d Dpto Investigación Biofarmacia. ORCID 0000-0002-8235-4165

² yenimahr@gmail.com, telef. 593984131352; Centro de Salud Comunitaria, Cuenca. ORCID 0000-0003-4652-7708

³ dandrade@ucacue.edu.ec, telef: 5930984879888, Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica de Salud y Bienestar, Facultad de Biofarmacia, Dpto de Nutrición y Salud. Director de carrera Biofarmacia. ORCID 0000-0003-3856-5974

Correspondencia: Carlos A Román Collazo. Dirección Postal: Universidad Católica de Cuenca, Unidad Académica Salud y Bienestar, Facultad de Biofarmacia. Ave de las Américas y Humboldt s/n. CP 010150, Cuenca, Azuay, Ecuador.

Abstract

The use of breastfeeding as a protective factor against diseases of metabolism is rooted in the role of breast milk in metabolic programming. The aim of the article is to explain the role of breastfeeding as a protective event against metabolic diseases in humans, from its metabolic programming effect on the body. Breast milk contains biologically active lipids, carbohydrate and protein nature with modulatory activity of metabolism substances. It provides an ideal energy protein balance promoting proper metabolic programming and protection against metabolic diseases. Its use exclusively as a nutrition source reduces the risk of diabetes, hypertension, obesity, cardiovascular disease and metabolic syndrome in different animal models and humans. Its mechanism of action in the metabolic programming is still uncertain and diverse with suggestions on modifying enzymes and signaling pathways in favor of beneficial effects when breastfeeding is prolonged for more than six months exclusively. Breastfeeding as an essential practice in the early stages of life provides a protective metabolic programming against chronic non-communicable diseases such as diabetes, obesity, metabolic syndrome and hypertension. Its effectiveness against metabolic diseases should be clarified in studies that control variables such as time of feeding and genetic / environmental associated with the process of breastfeeding in human's determinants.

Keywords: breastfeeding, chronic non-communicable diseases, obesity, diabetes, dyslipidemia, metabolic syndrome, metabolic programming.

INTRODUCCIÓN

La adecuada nutrición del neonato y el niño es esencial para asegurar que el desarrollo del organismo alcance todo su potencial de crecimiento y salud. Diversas investigaciones reportan prácticas deficientes en la nutrición de neonatos en cuanto a la sustitución precoz de la lactancia materna por alimentación complementaria (1). A nivel mundial se ha estimado que solamente el 34.8 % de lactantes reciben lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, mientras que la mayoría recibe algún otro tipo de alimento o líquido en este periodo (2).

Algunas investigaciones reportan beneficios a corto y largo plazo por el uso de la lactancia materna exclusiva. Estos se extienden en las dimensiones biológica, psicológica y social para el binomio madre-lactante (3). También se ha reconocido asociación entre la ausencia de lactancia materna y el riesgo de padecer numerosas enfermedades (4) como cáncer (5), diabetes, obesidad (6) y asma en niños (7). Sin embargo, aunque todavía los

mecanismos bioquímicos y genéticos no están totalmente dilucidados, cada día afloran más elementos al complejo fenómeno denominado programación metabólica (8).

El objetivo de este trabajo es explicar el papel de la lactancia materna en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles a través de su función programadora del metabolismo.

MÉTODOS

La recogida de datos empleó métodos empíricos como la revisión documental de materiales relevantes publicados en revistas indexadas sobre la temática de lactancia materna, enfermedades no transmisibles y programación metabólica del individuo desde 2000 hasta julio del año 2016. Empero, dada su relevancia científica y el aporte a la valoración realizada por los autores, se añadieron a los resultados de la búsqueda artículos que excedían la limitación temporal.

Fueron consultados bases de datos y editoriales en formato digital como Lilacs, Medline, Bireme, PubMed, Hinari, Elsevier, Scopus, EBSCO, Scielo, Redalyc, Dialnet, Latindex y plataformas digitales como Infomed e Imbiomed. La selección de los artículos correspondieron con el siguiente criterio: metaanálisis, revisiones, artículos originales de ensayos clínicos, estudios de cohorte o longitudinales, estudios correlacionales y descriptivos.

Las principales palabras clave empleadas corresponden a lactancia materna (*breastfeeding*), enfermedades crónicas no transmisibles (*non communicable diseases*), programación metabólica (*metabolic programming*), epigenética (*epigenetic*), obesidad (*obesity*), síndrome metabólico (*metabolic syndrome*), enfermedades cardiovasculares (*cardiovascular diseases*), diabetes (*diabetes*) mediante triangulación en títulos, descriptores y resúmenes. La búsqueda fue realizada en idiomas español e inglés.

DESARROLLO

El rol protector de la lactancia materna contra las enfermedades infecciosas en el ser humano ha sido postulado desde tiempos ancestrales (3). Sin embargo, su especial papel contra enfermedades crónicas no transmisibles de naturaleza metabólica solo ha sido objeto de estudio a finales del siglo XX y principios del siglo XXI. Los estudios realizados abarcan áreas como el metabolismo glucídico, lipídico, obesidad, hipertensión arterial (HTA), enfermedades cardiovasculares e inflamatorias (4-6).

En diversos metaanálisis se recopila una gran cantidad de investigaciones dispersas en pos de homogenizar modelos, métodos y variables estudiadas a fin de llegar a conclusiones sobre el riesgo de padecer enfermedades en el periodo adulto y su relación a la lactancia materna en el periodo neonatal. Las investi-

gaciones siguen dos enfoques principales: estudios experimentales que empleando modelos animales en ratas, ratones y cerdos identifican genes, moléculas y cambios morfológicos en sistemas en diferentes órganos y tejidos mediante la manipulación de la variable dieta neonatal. También se incluyen estudios no experimentales prospectivos o retrospectivos que emplean modelos humanos al asociar eventos nutricionales neonatales con el padecimiento de enfermedades metabólicas en la niñez, adolescencia, juventud y adultez (8). Aun cuando hay un gran número de evidencias, los estudios se dispersan en metodología y conclusiones obtenidas sin llegar a esclarecer el efecto protector de la lactancia materna contra enfermedades crónicas no transmisibles. A continuación se presenta, desde la perspectiva de los autores, el panorama actual de investigaciones de la asociación entre lactancia materna y enfermedades crónicas no transmisibles como obesidad, HTA, dislipidemias y síndrome metabólico (SM) y su relación con la programación metabólica.

Lactancia y obesidad

La obesidad constituye hoy en día una de las principales enfermedades que se expanden por países en vías de desarrollo (9), con presencia en un tercio de la población mundial y en algunos países hasta el 50 % de la población local (10). Se considera una enfermedad multifactorial con causas genéticas y ambientales. El mapa genético de la obesidad relaciona numerosos genes con diferentes interacciones. El entramado de procesos es de enorme complejidad dado que mezcla áreas como la señalización celular, el metabolismo energético y la adipogénesis (11). Desde etapas tempranas de la vida su prevención debe potenciar hábitos adecuados de vida como actividad física y adecuada nutrición,

de manera que logre minimizar las debilidades genéticas (12, 13). El carácter sistémico y sistemático para su prevención precisamente extraña el mayor reto para la comunidad médica mundial (10, 14, 15).

La asociación entre lactancia y la obesidad también ha sido explorada en numerosas investigaciones (16). Estudios realizados en diferentes contextos asocian una protección de la lactancia materna contra el sobrepeso y la obesidad en población lactante, infantil (17) y de adultos (18). Otros autores en investigaciones tipo meta análisis encontraron una reducción del riesgo de obesidad en un 4 % por cada mes de lactancia (19). Resultados similares fueron planteados por Owen et al., aunque con un menor impacto cuando se ajustaron los resultados a las variables de confusión hábito de fumar y condición socioeconómica materna (20). A diferencia de los anteriores, ni Sandoval et al. ni otros estudios reportan asociación de protección contra la obesidad en lactantes exclusivos de hasta 3 meses (21, 22). Otros autores en revisiones realizadas plasman criterios similares resaltando la falta de consistencia en las evidencias (23, 24). Quizás las diferencias encontradas estén relacionadas con la duración de la lactancia, cuyo tiempo óptimo para la protección metabólica es superior a tres meses.

El meta análisis realizado por Yan et al. sobre 25 investigaciones y una extensa muestra en un periodo de 7 años, plantea un impacto positivo de la lactancia al reducir el riesgo de padecer sobrepeso u obesidad en la adultez en un 22 %. También se sugiere la necesidad de un periodo mínimo (7 meses) de lactancia para lograr el efecto protector (19).

Estudios realizados en muestras extensas de diferentes poblaciones demuestran que la susceptibilidad a la obesidad es menor con

una estricta y adecuada nutrición en etapas tempranas de la vida.

En Estados Unidos se encontró una asociación inversa entre el tiempo de lactancia y el sobrepeso de la población infantil y adolescente (9-14 años) estudiada, en la que se disminuye el riesgo de su padecimiento (25). Sin embargo, un estudio similar en espacio, tiempo y variables empleadas en población infantil (3-5 años) no encontró asociación significativa entre el tiempo de lactancia y la protección contra el sobrepeso (26). Estudios similares en población infantil alemana (niños 5-6 años) contradicen los hallazgos anteriores (27), que avalan similares resultados en la población adolescente norteamericana.

En investigaciones retrospectivas se ha identificado que en Latinoamérica la lactancia mixta por un periodo de 3 meses constituye un factor de riesgo para el sobrepeso o la obesidad en etapas tempranas de la vida como la niñez y adolescencia. El riesgo de padecer sobrepeso u obesidad se incrementa 3 veces con respecto a los que lactan de manera exclusiva sin recibir otro suplemento nutricional en los primeros 3 meses de vida (28). Estos resultados muestran similitudes con otras investigaciones en población infantil (29) y adolescente (30).

El estudio EnKid realizado en España en el año 2004 en una población con un rango extenso de edades (2-24 años) identificó la lactancia materna como factor de riesgo, asociado a la obesidad (31). Investigaciones más recientes confirman estos resultados empleando indicadores antropométricos de riesgo cardiovascular como el índice de masa corporal (IMC), el perímetro de cintura, la presión arterial y su relación inversa con el tiempo de lactancia exclusiva (32). Este hallazgo fortalece el criterio de asociación de manera independiente a la edad del grupo

poblacional haciendo patente un proceso de transformación continua en la características morfológicas del individuo a lo largo de su desarrollo ontogenético. A su vez, propuestas realizadas en Chile y México sugieren la práctica de la lactancia materna exclusiva por un periodo superior a 6 meses hasta un año como factor protector contra el riesgo de obesidad durante el ciclo vital (33, 34).

La totalidad de los hallazgos es abrumadora sobre la influencia de la alimentación temprana mediante lactancia materna exclusiva en los primeros meses de vida sobre la prevención de obesidad y sobrepeso. Sin embargo, se debería precisar el periodo de duración óptimo y la influencia de otras variables de confusión como raza, características metabólicas y antecedentes familiares de obesidad o sobrepeso en el impacto que tiene sobre la salud.

Lactancia, dislipidemias y riesgo cardiovascular

En el año 2002 se describe el posible factor protector de la lactancia materna y el descenso de los niveles de colesterol y la relación LDL/HDL en jóvenes. En los individuos lactados los niveles de colesterol fueron significativamente menores que en los no lactados (35). Sin embargo, la magnitud de la diferencia y su impacto clínico quizás podría ser despreciable (Δ -6,9 mg/dL de colesterol total), pues no se menciona si los valores de los no lactados estaban en el rango normal o patológico. A juicio de los autores el efecto beneficioso toma como hipótesis la activación programada de la enzima hidroximetilglutaril CoA reductasa, enzima reguladora de la esteroidogénesis o quizás en el metabolismo de las LDL y HDL en su conjunto. Un estudio retrospectivo en pacientes con un rango de edades entre 1 y 18 años mostró una hipertrigliceridemia para aquellos que abandonaron la lactancia

exclusiva antes de los 5 meses. Sin embargo, no hubo registros de cambios en los niveles de colesterol ni asociación estadística con el periodo de lactancia (36).

En Chile (37) y Venezuela (38) se recomienda lactancia materna exclusiva por un periodo de al menos 6 meses para prevenir la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia disminuyendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares (39). Hallazgos recientes no encuentran efectos de la lactancia sobre posibles factores de riesgo cardiovasculares (niveles de colesterol) en niños y adolescentes de un rango de edades entre 1-18 años, evidencias que son contradictorias y dificultan una generalización al respecto (40).

El análisis de otros factores de riesgo cardiovasculares ha centrado su atención en el síndrome metabólico (SM), que se describe como un trastorno generalizado en áreas del metabolismo glucídico y lipídico con cambios morfológicos relevantes (13, 41, 38). En América Latina hasta el año 2013 existía una prevalencia de 24,9 % con mayor frecuencia en el sexo femenino y en los adultos mayores de 50 años de edad (42). Aun cuando se reconoce el papel de los genes en el desarrollo del SM, también se le atribuye un componente importante al efecto del ambiente y la nutrición. La comunidad científica tiene en consenso que el entorno obesogénico en los primeras etapas de vida desarrolla en los individuos el SM, por lo cual existe una relación entre el ambiente y las características genéticas (43). Un estudio realizado en niños y adolescentes españoles con obesidad sugiere que la lactancia durante, al menos, 3 meses disminuye el SM con respecto a los que no lactaron ese periodo o recibieron otro tipo de alimento (44).

La lactancia materna puede contribuir con el aporte balanceado de ácidos grasos poliinsaturados en la medida en que impacta en el SM.

Una reciente revisión atribuyó una asociación entre la ingesta baja de ácidos grasos W3 o alta de W6 y la aparición del SM que quizás llega a interferir en los procesos de equilibrio metabólico y a condicionar el metabolismo energético del individuo a largo plazo (45). La propuesta de lactancia prolongada por más de 6 meses constituye la alternativa común para atenuar el SM y la obesidad a posteriori (46). Se proponen hipótesis sobre el papel protector de la lactancia y su efecto sobre el sistema hormonal involucrado en el gasto energético, la ingesta de alimentos y el equilibrio de sustancias orexigénicas y anorexigénicas como la leptina, ghrelina, adiponectina, resistina, obestatina, NPY, factor agoutí entre otros (44). El mecanismo quizás se relacione con el aporte de la leche materna de sustancias que actúan como factores de transcripción de genes específicos relacionados al balance metabólico o activen la compleja red de regulación epigenética del organismo (47). Con carácter confirmatorio un estudio prospectivo corroboró el efecto de la malnutrición en etapas tempranas de la vida y su asociación con el SM de manera género dependiente, sugiriendo mecanismos diferentes según el sexo (48).

La protección contra enfermedades cardiovasculares también ha sido reportada en diversas investigaciones (49). La asociación entre la lactancia materna y la presión arterial en individuos adultos estableció diferencias significativamente menores en la presión sistólica y diastólica para el grupo de lactantes en comparación con los no lactantes (50, 51). Se reportó la presencia de sesgos relevantes con un gran número de variables de confusión que pudieran modular los resultados alcanzados. Se sugiere el papel de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la disminución de la tensión arterial, de manera similar a pacientes adultos suplementados con una dieta rica en AGPI. Un estudio muy interesante realizado

por Mora et al. investigó la asociación entre la lactancia materna exclusiva, su duración y la presencia de HTA en niños de 8 a 10 años en una muestra española y brasileña en condiciones económicas y socioculturales diferentes. Los resultados avalan el papel protector de la lactancia sobre los fenómenos hipertensivos en la infancia, que pueden ser revertidos si la dieta en el periodo infantil es rica en sodio y grasas saturadas (52). Estos hallazgos sugieren que la prevención de la HTA debe comenzar desde etapas tempranas de la vida controlando y regulando los hábitos nutricionales del individuo (53). También avala la relevancia que tiene el entorno en el desarrollo de esta patología, pues incluso supera la carga genética adquirida de las generaciones precedentes. Estudios posteriores deben evaluar el significado individual y poblacional de estos beneficios sobre la incidencia de accidentes cardio y cerebrovasculares.

Lactancia materna y diabetes

De igual manera se ha investigado la asociación entre el consumo de leche materna en los primeros meses de vida y su rol como factor protector en el padecimiento de la diabetes mellitus tipo I y II (54, 55), el cual resulta más relevante en la segunda. Estas investigaciones han profundizado sobre los mecanismos de protección, inclusive han propuesto conductas preventivas para la prevención de la enfermedad a través de la lactancia materna exclusiva de manera prolongada. Reportes de autores diversos han encontrado evidencias relevantes como la disminución del riesgo de diabetes tipo 1 y 2 en la adultez, resistencia a la insulina y de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina (56-58). Estas evidencias hacen postular un mecanismo protector sobre el desgaste pancreático en condiciones permanentes de hiperglicemia quizás asociado a un incremento de los ácidos grasos poliinsaturados en sangre y su efecto

supresor en la secreción de insulina. Otros estudios han demostrado el incremento del riesgo de afectación pancreática en individuos que lactan por un corto periodo de tiempo, confirmando la hipótesis de la programación metabólica (59, 60).

Programación metabólica y nutrición

Aun cuando existen diversas evidencias del factor protector de la lactancia materna sobre el padecimiento de enfermedades crónicas no transmisibles, se desconocen los factores moleculares involucrados y la compleja red de interacciones entre el proteoma, el genoma y el ambiente, que terminan modificando el funcionamiento de órganos, tejidos y células. ¿Cómo explicar los profundos cambios que asociados a la lactancia materna se producen en el metabolismo?

La programación metabólica es un fenómeno complejo descrito a principios de la década de los setenta por Gunter Dörner (61). En la actualidad esta concepción ha sido reformulada en la llamada hipótesis de Barker (62). Su principal postulado plantea que existen periodos críticos del desarrollo ontogenético donde determinados metabolitos y hormonas pueden ejercer un papel modificador y programador determinante en el metabolismo y el desarrollo de órganos y sistemas. Las principales investigaciones en esta área están centradas en dos momentos bien definidos del desarrollo ontogenético: etapa prenatal y la neonatal.

Los hallazgos sobre programación metabólica en el periodo prenatal fetal constituyen la mayoría de los reportes científicos (63, 64). Durante la programación metabólica fetal se produce una adaptación del feto a las condiciones metabólicas impuestas por la madre, y que es la causa de una modificación morfofisiológica permanente (64). La progra-

mación intraútero principalmente se asocia a un ambiente nutricional, metabólico y de enfermedad materna con un posterior impacto en la expresión de genes y aparición de ciertas enfermedades crónicas no transmisibles. Los estudios principales han sido desarrollados en modelos animales a través del modelo de privación alimentaria materna en ratas durante el periodo prenatal y posnatal (65-67). El efecto primario de la desnutrición proteica materna en el modelo de ratas provocó disminución del peso y talla en toda la camada de animales. Las modificaciones se extendieron a órganos como hígado, páncreas, músculo y bazo, sin alteraciones en cerebro y pulmones (66). Histológicamente se manifestaron cambios en la morfología pancreática con disminución del tamaño del islote pancreático, el número de células beta y la vascularización del órgano (67). A largo plazo las crías desarrollan obesidad, diabetes e HTA al crecer en un medio abundante en nutrientes con predominio de lípidos como fuente calórica (68).

En modelos humanos los estudios realizados principalmente son retrospectivos; y en este grupo sobresalen las investigaciones relacionadas con la hambruna holandesa de 1944. Esta situación social brindó un modelo apropiado para estudiar la privación de nutrientes maternos en periodos críticos del desarrollo ontogenético del ser humano en su etapa prenatal, inclusive evaluar sus patrones de herencia en generaciones posteriores. El estudio de la cohorte encontró un riesgo superior de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y obesidad en la descendencia de madres desnutridas en los primeros tres meses del embarazo (69), lo cual fue confirmado en otra investigación (70). Estos resultados sugieren el primer trimestre del embarazo como uno de los periodos críticos del desarrollo humano susceptible a programación metabólica con implicaciones en el proceso

de salud-enfermedad en el futuro. De manera curiosa en este mismo momento de la vida del cigoto se producen procesos de *imprinting* y reprogramación de la metilación en las islas CpG que de alguna manera deben estar asociados a la programación metabólica según las condiciones medio ambientales locales (71). Algunos autores sugieren la presencia de un dimorfismo en la programación metabólica a partir de la adaptación diferencial de los fetos masculinos a los femeninos durante el proceso de gestación (68, 72).

La programación metabólica posnatal es un fenómeno menos conocido, pero con bases bioquímicas y genéticas similar a las descritas en la programación fetal. Evidencias al respecto han sido encontradas en modelos animales de ratas con diferentes propuestas sobre su influencia en enfermedades como diabetes, SM y obesidad (73). En ratas desnutridas por déficit de lactancia en modelos de expansión de la camada (camadas grandes) se han provocado cambios metabólicos a corto y largo plazo en las crías. Este modelo provoca un déficit calórico por disminución en la disponibilidad de leche materna. Estas ratas mostraron un déficit de insulina y leptina inmediato, con una compensación postdestete. Sin embargo, se apreciaron cambios morfológicos, celulares y bioquímicos en el sistema de regulación y control del apetito y la saciedad a nivel de sistema nervioso central y vegetativo de las crías (74), que afectaron la maduración de los circuitos neuronales por cambios en la expresión de canales de potasio (75). Las modificaciones no solo se extienden a nivel nervioso sino que repercuten en el funcionamiento pancreático desde su condición morfológica (aumento del número de islotes), genética (islotes de Langerhans) y bioquímica (síntesis y actividad hormonal de la insulina, proopiomelanocortina, CRH). Estos cambios

se prolongan al periodo adulto de la rata sin modificaciones notables, predisponiéndole a la intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y estimulación del metabolismo de lípidos. Como esta condición se trasmite a la siguiente generación de ratas, logra una programación fetal de la descendencia propia de la condición materna (74,76). Sin embargo, la nutrición restrictiva parcial de calorías en camadas de ratas macho que lactaban fue un elemento protector programador de un metabolismo saludable en ratas adultas, aún con alimentación hipercalórica. Se identificaron numerosos biomarcadores moleculares de predicción que se conservaron en el estado adulto como ARNm del IRS1 (tejido blanco adiposo) y receptor de leptina (ObRb) y la proteína de unión a elementos regulados por esteroides (SREBP1c; hígado) (77).

Otro modelo se corresponde con una nutrición excesiva en ratas en periodos neonatales lograda por diferentes propuestas como la dieta hipercalórica o por modificación de la fórmula láctea o la restricción de la camada (camadas pequeñas) (74). Las investigaciones han comprobado que el efecto programador de la fructosa es diferente del resto de los carbohidratos (galactosa y sacarosa), pues favorece el hiperinsulinismo, el aumento de peso corporal, el transporte de ácidos grasos intramusculares y la expresión diferencial celular de la proteína CD36 (78). En modelo de cerdo también se ha explorado el efecto de las fórmulas lácteas sobre la programación metabólica de las vías esteroideogénicas hasta detectar alteraciones profundas a nivel hepático de enzimas reguladores como la HMGCoA reductasa y sintasa, con afectación en el metabolismo de la taurina y las sales biliares. También se ha encontrado incremento de la obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis hepática (79) en ratas de camadas pequeñas,

alimentadas con una dieta alta en lípidos en estadio adulto. La afectación metabólica también produjo un incremento de los ácidos grasos no esterificados en sangre (ácido palmítico, palmitoleico, oleico y araquidónico), así como una reducción en los niveles de ARNm y del Glut 4 en músculo (80). Este hallazgo hace reflexionar sobre la práctica de la lactancia materna a libre demanda, el incremento de peso rápido y su papel en el sobrepeso y la obesidad en estadios adultos.

Un hallazgo reciente (81) contradice reportes del año 2004 (82) acerca de la posibilidad de revertir los efectos provocados por la programación metabólica temprana neonatal por trastornos en la lactancia y que predisponen a la obesidad, mediante el empleo una dieta restrictiva calórica (83). Esto sugiere que aún se deben esclarecer los mecanismos epigenéticos involucrados y su posible reversibilidad en al menos una parte mayoritaria de los genes asociados a la obesidad.

Otras investigaciones de actualidad dan un giro relevante a la programación metabólica focalizando la función de las proteínas dietéticas en este fenómeno. Mediante estudios longitudinales en seres humanos (niños) se ha comprobado que la baja ingesta de proteínas dietéticas en etapa neonatal disminuye el riesgo de obesidad infantil con respecto a los que se alimentan con dietas de alto contenido proteico (> 2.25 g/100 kcal) (84, 85). También se evidenció un cambio en los patrones hormonales de insulina e IGF-1. Interesante fue el hallazgo de un índice de masa corporal similar en niños alimentados en su etapa neonatal mediante lactancia exclusiva y con fórmula láctea con bajo contenido proteico (84). Este hecho destruye el mito de la incapacidad de la fórmula como alimento adecuado del neonato y su posible papel obesogénico en la medida

en que logra una adecuada programación metabólica protectora contra la obesidad infantil (84). Sin embargo, un metaanálisis publicado encontró resultados discrepantes cuando se alimenta al neonato con dieta láctea de bajo contenido proteico y su influencia en la composición corporal y la ganancia en peso (85).

¿Cuáles son los nutrientes que modulan la expresión genética, impactan en la programación metabólica y conducen a la aparición de enfermedades en el estado adulto?

Los nutrientes identificados son diversos y apuntan a la participación diferencial en la programación metabólica. Las dietas deficitarias en proteínas en modelos animales se han asociado a trastornos en el funcionamiento pancreático y resistencia a la insulina (86), además de incremento de la síntesis de ácidos grasos de novo a nivel hepático (86). El déficit calórico, al igual que déficit en vitamina A gestacional, se asocia en modelos animales a la presencia de diabetes y obesidad posterior a una dieta de abundancia calórica en estado posnatal. La HTA también puede aparecer por déficit nutricional materno de Ca y Zn, aunque los mecanismos propuestos son diferentes. La vitamina A disminuye el número de nefronas en los riñones, mientras que el Ca y Zn provocan una reducción del área glomerular renal (68). Este hallazgo sugiere una elevada complejidad en la programación metabólica en enfermedades poligénicas y multifactoriales.

Uno de los nutrientes más estudiados con efectos epigenéticos son los donadores de grupos metilos como el SAM y el metilentetrahidrofolato. Investigaciones han constatado que cambios en la dieta de oligoelementos y cofactores como zinc, selenio, hierro, níquel, ácido ascórbico y vitaminas del complejo B

pueden favorecer los procesos de metilación. Un efecto opuesto ha sido constatado por el consumo de etanol y arsénico (88).

¿Qué mecanismos se proponen para la programación metabólica?

La propuesta de mecanismos epigenéticos que modulen la expresión genética y modifiquen el funcionamiento de las células, así como el desarrollo de tejidos, órganos y sistemas parece ser la explicación plausible para estas evidencias epidemiológicas(89).

Según la teoría de Barker (90), cambios en la expresión genética mediado por mecanismos diversos como metilación diferencial del ADN en islas CpG, acetilación-desacetilación, fosforilación-desfosforilación, metilación-desmetilación, ubiquitinación y sumoilación de histonas y la síntesis de ARN de interferencia (89) pueden lograr una explicación del efecto de numerosas sustancias como los glucocorticoides, el ácido fólico y la colina en el desarrollo posterior del organismo (89). De cierta manera estos fenómenos provocan cambios morfológicos y funcionales duraderos en el individuo a lo largo de su vida y por sucesivas generaciones. Estos hallazgos han abierto nuevas áreas del conocimiento que relacionan la genética y la nutrición como son la nutrigenómica y la nutrigenética.

Numerosos genes se han identificado como blancos de la programación metabólica en modelos animales por desnutrición. Todos pertenecen a la familia de genes tipo II, codificadora de proteínas hormonales, con cambios en la secreción y sensibilidad a la insulina (67), niveles de ghrelina, leptina (91), factor agouti (92) y neuropéptido Y (68). Otro grupo de proteínas que son moduladas pertenecen a la cascada de señalización celular de la insulina como la proteína quinasa C gamma, receptores

de leptina, glucocorticoides y del receptor gamma activado por proliferación de peroxisomas (86). Experimentos realizados en ratones comprobaron que la expresión diferencial en diversos tejidos de un mismo gen (agouti) podía modificar diversas características fenotípicas como el color del pelo y los niveles de saciedad y metabolismo energético en el hipotálamo (89). Otros genes que aumentan su expresión ante una dieta hipercalórica lipídica son el factor de crecimiento insulínico tipo 2, la carnitina palmitil transferasa 1a y diferentes mARNi en el tejido hepático (93). Algunos reportes vinculan mecanismos similares a los descritos previamente como silenciamiento genético (genPdx-1 en islotes pancreáticos), cambio en el código epigenético de las histonas (gen Glut-4 en músculo) y la hipermetilación del ADN (promotor del gen proopiomelanocortinas y del receptor de insulina en cerebro) (74).

El grupo de proteínas programadas es diverso y se relacionan con enzimas que pertenecen a diversas áreas del metabolismo glucídico como la glucoquinasa y la PEP carboxilasa (94). A nivel del hígado se ha propuesto hipometilación del ADN y un incremento de las acetilaciones (95), que asociados a cambios notables en la expresión de enzimas relacionadas con el metabolismo lipídico como la ácido grado sintasa y acetil CoA carboxilasa (96) aumentan la lipogénesis en la adultez (97). Sin embargo, los estudios en humanos son menos concluyentes y abarcan un número reducido de investigaciones con elevada heterogeneidad metodológica y de resultados, sin generar conclusiones (98).

Una posible explicación al dimorfismo sexual encontrado en la programación metabólica obedece a expresión diferencial de las enzimas DNMT3A y DNMT3B. El sexo masculino expresa niveles superiores de ambas enzimas

mostrando una mayor metilación y apagamiento de genes en el cromosoma X. Sin embargo, también se reporta hipometilación en aquellos promotores como el receptor de glucocorticoides y del receptor PPAR alfa (68), lo que genera incertidumbre en el mecanismo propuesto y los componentes estructurales participantes.

CONSIDERACIONES FINALES

Aun cuando el conjunto de datos e investigaciones documentadas son numerosas, la generalización de los resultados se dificulta debido a una dispersión en cuanto a metodología, muestras y diseño. También los estudios realizados en seres humanos son insuficientes para avalar la regulación epigenética y programación metabólica con un alto grado de certeza. Las investigaciones futuras deben centrarse en respuesta a interrogantes como:

1. ¿Cuáles son los límites beneficiosos y perjudiciales de la restricción calórica en el periodo neonatal?
2. ¿Cuáles son los determinantes genéticos y ambientales que influyen sobre los beneficios de la lactancia materna como potenciador del proceso de salud y la disminución de la enfermedad?
3. ¿Qué implicaciones para el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades crónicas no trasmisibles tiene la relación entre nutrición y programación metabólica?
4. ¿Qué diferencias existe en la programación metabólica según el sexo?
5. ¿Qué interacción se produce en la programación metabólica en individuos con trastornos nutricionales intrauterino y su posterior alimentación con lactancia materna?

6. ¿Cuál es el tiempo óptimo de lactancia para lograr los beneficios metabólicos esperados de la lactancia?

La respuesta a estas interrogantes permitirá afirmar con una mayor certeza el efecto positivo de la lactancia sobre el metabolismo del individuo a largo plazo dando la clave para la prevención de enfermedades y el incremento de la calidad y esperanza de vida de la población.

CONCLUSIONES

Los beneficios de la lactancia materna sobre el metabolismo son indiscutibles: programar el metabolismo en la etapa neonatal y modular la sobrevivencia del individuo en el futuro. Su papel en la programación metabólica es avalado por estudios epidemiológicos, pero sus mecanismos moleculares aún tienen un alto grado de incertidumbre en humanos. Esta situación todavía limita las propuestas nutricionales con vistas a regular el proceso de salud-enfermedad, de modo que transforme las prácticas de lactancia materna en busca de incrementar la calidad de vida del ser humano.

Conflicto de interés: ninguno

Financiación: recursos propios.

REFERENCIAS

1. Benjumea M, Falla M, Jurado L. Conocimientos y prácticas de gestantes y cuidadores sobre lactancia materna. *Hacia Promoc. Salud* [internet]. 2013. [citado el 12 de Feb. de 2016]; 18(2): pp. 66-78. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/hpsal/v18n2/v18n2a06.pdf>
2. OMS. WHO [internet]. 2016. [citado el 18 de Mar. de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int>

- who.int/mediacentre/factsheets/fs342/es/.
3. Victora C, Bahl R, Barros J, França G, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*. 2016, Ene. 30; 387(10017):475–490. doi: dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7
 4. Ruiz-Silva MD, Pouymiró Brooks Y, Dumas Nicó YA. Lactancia materna exclusiva a menores de seis meses pertenecientes al Policlínico Docente Municipal de Santiago de Cuba. *Medisan* [internet]. 2014. [citado el 12 de Jun. de 2016];18(2): pp. 226-234. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000200012&lng=es.
 5. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40:128-139. doi:10.1016/j.immuni.2013.12.007
 6. Aguilar-Cordero M, Sánchez López A, Madrid Baños N, Mur Villar N, Expósito Ruiz M, Hermoso Rodríguez E. Lactancia materna como prevención del sobrepeso y la obesidad en el niño y el adolescente; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2015, Feb.;31(2):606-620. doi:10.3305/nh.2015.31.2.8458
 7. Bunyavanich S, Rifas-Shiman S, Platts-Mills T, Workman L, Sordillo J, Camargo C, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133:1373-1382. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.040.
 8. Vaiserman AM. Early-Life Nutritional Programming of Type 2 Diabetes: Experimental and Quasi-Experimental Evidence. *Nutrients* [internet]. [citado el 5 de Mar. de 2017];9(3). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372899/>. doi: 10.3390/nu9030236
 9. Ranjani H, Mehreen TS, Pradeepa R, Anjana RM, Garg R, Anand K, et al. Epidemiology of childhood overweight & obesity in India: A systematic review. *The Indian Journal of Medical Research*. 2016;143(2):160-174. doi:10.4103/0971-5916.180203
 10. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics* [internet]. 2015. [citado el 18 de Jun. de 2016];33(7): pp. 673-689. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40273-014-0243-x>
 11. Viera, E. La importancia del reloj biológico en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes. *Av Diabetol*. 2015;31(2):60-63. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2014.12.002>
 12. Buchan I, Heller R, Clayton P, Bundred P, Cole T. Early life risk factors for obesity in childhood: early feeding is crucial target for preventing obesity in children. *BMJ*. 2005; 331(7514):453-4. doi: 10.1136/bmj.331.7514.453-b
 13. Heianza Y, Qi L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. *Int J Mol Sci* [internet]. [citado el 7 de Ab. de 2017];18(4): p. 787. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412371/>. doi: 10.3390/ijms18040787
 14. Patro-Gołąb B, Zalewski BM, Kołodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, et al. Nutritional Interventions or Exposures in Infants and Children Aged up to Three Years and their Effects on Subsequent Risk of Overweight, Obesity, and Body Fat: a Systematic Review of Systematic Reviews. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2016 Dic.;17(12):1245-57.
 15. Guerra-Cabrera C, Cabrera Romero A, Santana Carballosa I, González Hermida A, Almaguer Sabina P, Urra Coba T. Manejo práctico del sobrepeso y la obesidad en la infancia: ¿Una nueva batalla? *MediSur* [internet]. 2009. [citado el 30 de Ene. de 2016];7(1): pp. 61-69. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2009000200004&lng=es.

16. Jarpa C, Cerda J, Terrazas C, Cano C. Lactancia materna como factor protector de sobrepeso y obesidad en preescolares. *Rev Chil Pediatr.* 2015, Feb.; 86(1):32-37. doi:dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.04.006
17. Acuña-Pacheco A, Cuahutencos Escalera AV, Díaz García J, Fuentes Lara EI, González Martínez G. Lactancia materna como factor protector contra el desarrollo de obesidad infantil. *EDEMM [internet].* 2013. [citado el 18 de Jun. de 2016];4(7): pp. 29-37. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=95330&id_seccion=4255&id_ejemplar=9316&id_revista=2655330&id_seccion=4255&id_ejemplar=9316&id_revista=265
18. Mamelí C, Mazzantini S, Zuccotti GV. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health [internet].* 2016, Sep.;13(9):838. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036671/>.doi: 10.3390/ijerph13090838
19. Yan J, Liu L, Zhu Y, Huang GWP. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014, Dic.;14:1267-1274. doi: 10.1186/1471-2458-14-1267
20. Owen C, Martin R, Whincup P, Smith G, Cook D. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics.* 2005, May.;115(5):1367-77. doi: 10.1542/peds.2004-1176
21. Sandoval-Jurado A, Jiménez Báeza MV, Olivares Juárez S, Cruz Olverac T. Lactancia materna, alimentación complementaria y el riesgo de obesidad infantil. *Aten Primaria (en ed.).* 2016. doi: 10.1016/j.aprim.2015.10.004
22. Jing H, Xu H, Wan J, Yang Y, Ding H, Chen M. Effect of Breastfeeding on Childhood BMI and Obesity:The China Family Panel Studies. *Medicine.* 2014 Ag.;93(10): pp. 55-66.
23. Aguilar-Cordero MJ, Ortegón Piñero A, Baena García L, Noack Segovia JP, Levet Hernández MC, Sánchez López AM. Efecto rebote de los programas de intervención para reducir el sobrepeso y la obesidad de niños y adolescentes; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2508-2517. doi: 10.3305/nh.2015.32.6.10071
24. Mazariegos M, Ramírez M. Lactancia materna y enfermedades crónicas no trasmisibles en la vida adulta. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición [internet].* 2015. [citado el 18 de Jun. de 2016];65(3): pp. 143-151. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/alan/v65n3/art02.pdf>.
25. Gillman M, Rifas-Shiman S, Carmargo CJ, Berkey C, Frazier A, Rockett H, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA.* 2001;(285):2461-7. doi:10.1001/jama.285.19.2461
26. Hediger M, Overpeck M, Kuczmarski R, Ruan W. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA.* 2001; 285(19): p. 2453-60. doi:10.1001/jama.285.19.2453.
27. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity: Cross sectional study. *Br Med J.* 1999;(319):147-50. doi:dx.doi.org/10.1136/bmj.319.7203.147
28. Guerra-Cabrera C, Vila Díaz J, Apolinaire Pennini J, Cabrera Romero A, Santana Carballosa I, Almaguer Sabina P. Factores de riesgo asociados a sobrepeso y obesidad en adolescentes. *MediSur [internet].* 2009. [citado el 22 de Mar. De 2016];2009, Abril; 7(22): pp. 25-34. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2009000200004&lng=es.
29. Puente-Perpiñán M, Ricardo Falcón TR, Fernández Díaz RR. Factores de riesgo relacionados con la obesidad en niñas y niños menores de 5 años. *Medisan [internet].* 2013. [citado el 30 de Oct. de 2015];17(7): pp. 1065-1071. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192013000700006&script=sci_arttext

30. Terrero-Eumelia O, Álvarez Gómez JL, Díaz Novás J, Ferrer Arrocha M. Lactancia materna y su relación con el exceso de peso corporal en adolescentes de secundaria básica. *Rev Cubana Med Gen Integr* [internet]. 2010. [citado el 30 de Oct. 10 de 2015]; 26(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252010000100003&lng=es.
31. Aranceta-Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Ribas Barbab L, Serra Majem L. Epidemiología y factores determinantes de la obesidad infantil y juvenil en España. *Rev Pediatr Aten Primaria* [internet]. 2005. [citado el 14 de Jun. de 2016];7(Supl I): pp. S13-20. Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-422-pdf/435.pdf>
32. Mora-Urda AI, Espinoza A, López-Ejeda N, Acevedo P, Romero-Collazos JF, Montero-López MP. Indicadores de riesgo cardiovascular, patrones de lactancia y estilo de vida de la madre durante el proceso de crecimiento desarrollo fetal e infantil. *Nutr. Clín. Diet. Hosp.* 2015;35(2):91-100. doi:10.12873/352morauida
33. Pizarro QT. Intervención nutricional a través del ciclo vital para la prevención de obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Chil Pediatr.* 2007 Febrero; 78(1):76-83. doi:dx.doi.org/10.4067/S0370-4106200700010001
34. Perea-Martínez A, López Navarrete GE, Padrón Martínez M, Lara Campos AG, Santamaría Arza C, Ynga Durand MA, et al. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta Pediatr Mex.* [internet]. 2014. [citado el 18 de Jun. de 2016];35(3): pp. 316-337. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v35n4/v35n4a9.pdf>
35. Owen C, Whincup P, Odoki K, Gilg J, Cook D. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics.* 2002;110(3):597-608. doi:10.1542/peds.110.3.597
36. Basain-Valdés JM, Pacheco Díaz LC, Valdés Alonso MdC, Miyar Pieiga E, Maturell Batista A. Duración de lactancia materna exclusiva, estado nutricional y dislipidemia en pacientes pediátricos. *Rev Cubana Pediatr* [internet]. 2015 [citado el 29 de Mar. de 2016]; 87(2): pp. 156-166. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000200003&lng=es.
37. Barja S, Baeza C, Hodgson MI. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* [internet]. 2014 [citado el 15 de Jun. de 2016];85(3): pp. 367-377. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v85n3/art14.pdf>
38. Sociedad Venezolana de Cardiología Preventiva. Manejo integral de las dislipidemias en los niños, niñas y adolescentes. *Medicina Interna* [internet]. 2014. [citado el 18 de Jun. de 2015];30(2): pp. 131-137. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/77/76>
39. Hörnell A, Lagström H, Lande B, Thorsdotir I. Breastfeeding, introduction of other foods and effects on health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*2013; 57: 20823. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20823
40. Martin R, Patel R, Kramer M, Vilchuck V, Bogdanovich N, Sergeichick N, et al. Effects of Promoting Longer-Term and Exclusive Breastfeeding on Cardiometabolic Risk Factors at Age 11.5 Years: A Cluster-Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2014 Ene.;129:321-329. doi:10.1161%2FCIRCULATIONAHA.113.005160
41. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JL, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* 2016;13(1):25-38. doi: 10.7150/ijms.13800
42. Barrera-Cruz A, Rodríguez González A, Molina Ayala M. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex*

- Seguro Soc [internet]. 2013 [citado el 18 de Jun. de 2015];51(3): pp. 292-99. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2013/im133k.pdf>
43. Araújo HO. Síndrome metabólico en la infancia, un enfoque para la atención primaria. *Rev Cubana Pediatr* [internet]. 2015. [citado el 12 de Jun. de 2016];87(1): pp. 82-91. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000100010&lng=es.
 44. Chung S, Kim YJ, Yang SJ, Lee Y, Lee M. Nutrigenomic Functions of PPARs in Obesogenic Environments. *PPAR Res* [internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155092/>. doi: 10.1155/2016/4794576
 45. Macías de Tomei C. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: Qué hay de nuevo? *An Venez Nutr* [internet]. 2014. [citado el 22 de Jun. de 2016];27(1): pp. 96-100. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=b5776046-df2f-406b-8150-de7647285215%40sessionmgr104&vid=1&hid=123>
 46. Comisión Coordinadora de los Institutos Nacionales de Salud, Hospitales Federales de Referencia y Hospitales de Alta Especialidad. La obesidad y el síndrome metabólico como problema de salud pública. Una reflexión. *Salud Pública Méx.* 2008;50(6):530-547. doi:dx.doi.org/10.1590/S0036-36342008000600015
 47. Herrera-Marcos LV, Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Transcriptomics and the Mediterranean Diet: A Systematic Review. *Nutrients* 2017;9(5):472. Disponible en: doi: 10.3390/nu9050472
 48. Fischer L, Galler J. Early Childhood Malnutrition Increases Metabolic Syndrome in Adulthood. *The FASEB Journal*. 2015 Ab.;29(1): p. Supl 258.2. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00543.x>
 49. Aguilar Cordero MJ, Madrid Baños N, Baena García L, Mur Villar N. Lactancia materna como método para prevenir alteraciones cardiovasculares en la madre y el niño. *Nutr Hosp.* 2015;3(5):1936-1946. doi:10.3305/nh.2015.31.5.8810
 50. Owen C, Whincup P, Odok iK, Gilg J, Cook D. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: A systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Nov.; 327(7425):1189-1195. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7425.1189>
 51. Martin R, Gunnell D, Smith G. Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;161(1):15-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh338>
 52. Mora Urda AI, Pereira da Silva R, Bisi Molina MdC, Bresciani Salaroli L, Montero López MP. Relación entre patrones de lactancia materna y tensión arterial en escolares brasileños y españoles. *Nutr Hosp.* 2015;32(4):1568-1575. doi: <http://dx.doi.org/10.3305%2Fnh.2015.32.4.9335>
 53. López de Blanco M, Landaeta- Jiménez M, Coromoto Macías T. Contribución del crecimiento prenatal y posnatal temprano en las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *An Venez Nutr* [internet]. 2013. [citado el 12 de Ab. de 2016]; 26(1): p. 26-39. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=db96032d-828f-48a4-8157-245d620904e6%40sessionmgr104&vid=1&hid=116>
 54. Sadauskaité-Kuehne V, Ludvigsson J, Padai-ga Z, Jasinskiené E, Samuelsson U. Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Diabetes Metabol Res Rev*. 2004;(20):150-157. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.425>
 55. Villalobos J, Velásquez ME, Farías A, Anabel M. Crecimiento, nutrición temprana y riesgo de diabetes y síndrome metabólico. *Arch Venez Pueri Pediatr*. [internet]. 2014. [citado el 12 de Jun. de 2016];77(3): pp. 144-153. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492014000300009

56. Aguirre MA, Rojas J, Cano R, Villalobos M, Paoli M, Berrueta L. Diabetes mellitus tipo I y factores ambientales: la gran emboscada. *Rev Venez Endocrinol Metab* [internet]. 2012. [citado el 27 de Jun. de 2016];10(3): pp. 122-135. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/36347/1/articulo1.pdf>
57. Patelarou E, Girvalaki C, Brokalaki H, Vardavas C. Current evidence on the associations of breast feeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *Nutrition Reviews*. 2012 septiembre; 70(9): p. 509-519. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00513.x>
58. Ortega-Cortés R, Hurtado-López EF, López-Beltrán AL, Trujillo-Trujillo XAR, Tlacuilo-Parra JA, Colunga-Rodríguez C. Caracterización de niños obesos con y sin diagnóstico de síndrome metabólico en un hospital pediátrico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. [internet]. 2014 [citado el 27 de Jun. de 2016]; 52(Supl 1): pp. S48-S56. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/ims14li.pdf>
59. Knip M, Virtanen SM, Becker D, Dupré J, Krischer JP, Åkerblom HK. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec.;94(6 Suppl):1814S-1820S. doi: 10.3945/ajcn.110.000711
60. Virtanen S, Kenward M, Erkkola Mea. Age at introduction of new foods and advanced beta-cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetología*. 2006 Ab.;49(7):1512-1521. doi:10.1007/s00125-006-0236-1
61. Dörner G. Perinatal hormone levels and brain organization. In Stumpf WE GL. *Anatomical neuroendocrinology*. Basel: Karger; 1975. p. 245-52. doi:10.1159/000398041
62. Barker D. Fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* [internet]. 1992. [citado el 18 de May. de 2015];301(6761): p. 1111. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1664286/?page=1>
63. Barrera-Reyesa R, Fernández Carrocerab L. Programación metabólica fetal. *Perinatol Reprod Hum*. 2015 Jul.; 29(3):99-105. doi:10.1016/j.rprh.2015.12.003
64. Rodríguez-Vargas N, Martínez Pérez TP, Martínez García R, Garriga Reyes M, Fernández Britto JE, Martínez Fure G. Programación in útero: Un desafío. *Rev Cubana Invest Bioméd*. [internet]. 2014 [citado el 16 de Jun. de 2016];33(1): pp. 94-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002014000100010&lng=es.
65. Parra-Gómez L, Reyes J, Escobar Briones C. La desnutrición y sus consecuencias sobre el metabolismo intermediario. *Rev Fac Med UNAM* [internet]. 2003. [citado el 12 de Jun. de 2016];46(1): pp. 32-36. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-1/RFM46108.pdf>
66. Desai M, Crowther N, Lucas A, Hales C. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mother. *Br J Nutr*. 1996;76(4):591-603. doi:<http://dx.doi.org/10.1079/BJN19960065>
67. Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet J. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol Neonate* [internet]. 1990. [citado el 12 de Ab. de 2016];(57): pp. 107-118. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2178691>
68. Maliqueo M, Echiburú B. Programación fetal de las enfermedades metabólicas. *Rev. Farmacol. Chile* [internet]. 2014. [citado el 22 de Mar. de 2016];7(1): pp. 33-46. Disponible en: <http://www.sofarchi.cl/medios/revistas/farmacologiaendocrina/manuel-maliqueo.pdf>
69. Roseboom T, Painter R, van Abeelen A, Veenendaal M, de Rooij S. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*. 2011 Oct.;70(2):141-145. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.06.017>

70. Curhan G, Willet W, Rimm E, Spiegelman D, Ascherio A, Stamper M. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation*. 1996 Dic.; 94(3):246-250. doi :<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.94.12.3246>
71. Reig GCML. Impronta Genómica y Desarrollo Embrionario. *Int. J. Morphol.* 2012 Dic.; 30(4):1453-1457. doi:dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400029
72. Dearden L, Balthasar N. Sexual dimorphism in offspring glucose-sensitive hypothalamic gene expression and physiological responses to maternal high-fat diet feeding. *Endocrinology*. 2014 Mar.;155(6):2144-2154. doi:10.1210/en.2014-1131
73. Smith C, Ryckman K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Jun.; 8:295-302. doi:10.2147/DMSO.S61296
74. Patel M, Srinivasan M. Programación metabólica en la vida posnatal inmediata. *Ann Nutr Metab*. 2011Jun.;58(1):18-28. doi:10.1159/000328040
75. De Solís A, Baquero A, BC, Grove K, Zeltser K. Postnatal undernutrition delays a key step in the maturation of hypothalamic feeding circuits. *Molecular Metabolism*. 2016 Mar.;5(3): 198-209. doi:10.1016/j.molmet.2016.01.003
76. López-Soldado I, Munilla M, Herrera E. Long-term consequences of under-nutrition during suckling on glucose tolerance and lipoprotein profile in female and male rats. *Br J Nutr*. 2006 Dic.;96(6):1030-7. doi: 10.1017/BJN20061949
77. Torrens J, Konieczna J, Palou M, Sánchez J, Picó C, Palou A. Early biomarkers identified in a rat model of a healthier phenotype based on early postnatal dietary intervention may predict the response to an obesogenic environment in adulthood. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014 Feb.;25(2):208-218. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.10.009>
78. Huynh M, Luiken J, Coumans W, Bell R. Dietary fructose during the suckling period increases body weight and fatty acid uptake into skeletal muscle in adult rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Ag.; 16(8):1755-62. doi:10.1038/oby.2008.268
79. Li M, Reynolds C, Segovia S, Gray C, Vickers MH. Developmental Programming of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Effect of Early Life Nutrition on Susceptibility and Disease Severity in Later Life. *BioMed Research International*. 2015 Ene.;Article ID 437107: 12. doi:dx.doi.org/10.1155/2015/437107
80. Bei F, Jia J, Jia YQ, Sun JH, Liang F, Yu ZY, et al. Long-term effect of early postnatal overnutrition on insulin resistance and serum fatty acid profiles in male rats. *Lipids in Health and Disease*. 2015 Ag.;14(96):12. doi:10.1186/s12944-015-0094-2
81. Srinivasan M, Mahmood S, Patel M. Metabolic programming effects initiated in the suckling period predisposing for adult-onset obesity cannot be reversed by calorie restriction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013 Mar.;304(5):E486-E494. doi:10.1152/ajpendo.00519.2012
82. Wilsey J, Scarpace P. Caloric restriction reverses the deficits in leptin receptor protein and leptin signaling capacity associated with diet-induced obesity: role of leptin in the regulation of hypothalamic long-form leptin receptor expression. *J Endocrinol*. 2004 May.;181: 297-306. doi: 10.1677/joe.0.1810297
83. Kirchner H, Hofmann SM, Fischer-Rosinsky A, Hembree J, Abplanalp W, Ottaway , et al. Caloric Restriction Chronically Impairs Metabolic Programming in Mice. *Diabetes*. 2012 noviembre; 61(11): p. 2734-2742. doi:dx.doi.org/10.2337/db11-1621
84. Haschke F, Grathwohl D, Haiden N. Metabolic Programming: Effects of Early Nutrition on Growth, Metabolism and Body Composition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2016 Jun.;86: 87-95. doi: 10.1159/000442728

85. Patro-Goła̧b B, Zalewski B, Kouwenhoven S, Karaś J, Koletzko B, Bernard van Goudoever J, et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J Nutr*. 2016 Mar.;146(3):551-64. doi:10.3945/jn.115.223651
86. Fernandez-Twinn DS, Wayman A, Ekizoglou S, Martin MS, Hales CN, Ozanne SE. Maternal protein restriction leads to hyperinsulinemia and reduced insulin-signaling protein expression in 21-mo-old female rat offspring. *American Journal of Physiology, Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2005 Feb.;288(2):R368-373. doi:10.1152/ajpregu.00206.2004
87. Maloney CA, Gosby AK, Phuyal JL, Denyer GS, Bryson JM, Caterson ID. Site-specific changes in the expression of fat partitioning genes in weanling rats exposed to a low-protein diet in utero. *Obesity Research*. 2003 Mar.;11(3):461-468. doi:10.1038/oby.2003.63
88. Moleres Villares A, Martí del Moral A. Influencia del ambiente y la alimentación en la programación epigenética de la obesidad. *Revista Española de Obesidad [internet]*. 2008. [citado el 1 de Jul. de 2016];2(6): pp. 66-74. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Adriana_Moleres/publication/242710050_Influencia_del_ambiente_y_la_alimentacion_en_la_programacion_epigenetica_de_la_obesidad/links/53db70d80cf2a19eee8b77b1.pdf
89. Ruummele FMR, Garnier-Lengliné H. ¿Por qué la genética es importante para la nutrición? Lecciones de investigación epigenética. *Ann Nutr Metab* 2012;60(3):38-43. doi:10.1159/000337363
90. Barker D. Mothers, babies and disease in later life. *R Soc Med*. 1995; 88(8):458. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1295303/>
91. Ikenasio-Thorpe BA, BBH, VMHaFM. Prenatal influences on susceptibility to diet-induced obesity are mediated by altered neuroendocrine gene expression. *The Journal of Endocrinology*. 2007 Abr.;(193):31-37. doi:10.1677/joe.1.07017
92. Waterland R, Lin J, Smith C, RL J. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet*. 2006 Mar.;15(5):705-716. doi:10.1093/hmg/ddi484
93. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics*. 2009;(10):478-4. doi:http://doi.org/10.1186/1471-2164-10-478
94. Desai M, Crowther N, Ozanne S, Lucas A, Hales C. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. *Biochem Soc Trans*. 1995 May.;23(2):331-335. doi:10.1042/bst0230331
95. Guéant JL, Elakoum R, Ziegler O, Coelho D, Feigerlova E, Daval JL, et al. Nutritional models of foetal programming and nutrigenomic and epigenomic dysregulations of fatty acid metabolism in the liver and heart. *European Journal of Physiology*. 2014 May.;466(5):833-850. doi: 10.1007/s00424-013-1339-4
96. Clayton ZE, Vickers MH, Bernal A, Yap C, Sloboda M, D. Early Life Exposure to Fructose Alters Maternal, Fetal and Neonatal Hepatic Gene Expression and Leads to Sex-Dependent Changes in Lipid Metabolism in Rat Offspring. *Plos one* 2017; doi:dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141962
97. Desai M, Beall M, Ross MG. Developmental Origins of Obesity: Programmed Adipogenesis. *Current Diabetes Reports*. 2013 Feb.;13(1):27-33. doi:10.1007/s11892-012-0344-x
98. Hartwig FP, Loret de Mola C, Davies NM, Victora CG, Relton CL. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS ONE [internet]*. 3 de marzo de 2017;12(3):e0173070. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336253/>. doi: 10.1371/journal.pone.0173070