



ORIGINAL

Orígenes fetales de las enfermedades cardiovasculares en la vida adulta por deficiencia de micronutrientes

Cristina Teresa Arranz, María Ángeles Costa y Analia Lorena Tomat*

Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, IQUIMEFA-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 16 de enero de 2012; aceptado el 24 de enero de 2012

Disponible en Internet el 28 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Programación fetal;
Micronutrientes;
Enfermedades
cardiovasculares

KEYWORDS

Foetal programming;
Micronutrients;
Cardiovascular
diseases

Resumen

Introducción: La ingesta inadecuada de minerales y vitaminas durante el crecimiento se ha convertido en un problema de salud importante en los países desarrollados y en vías de desarrollo, particularmente en mujeres embarazadas, lactantes y niños que tienen una dieta desequilibrada.

Métodos: Estudios realizados en humanos y animales demostraron una relación entre la deficiencia de micronutrientes durante el desarrollo y la programación *in utero* de enfermedades cardiovasculares y renales en la vida adulta, como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial. Dentro de los mecanismos involucrados se encuentran cambios epigenéticos, alteración de la organogénesis, remodelación por procesos apoptóticos y alteraciones hormonales y metabólicas.

Resultados: Se ha realizado una revisión actualizada de la asociación entre la deficiencia de micronutrientes durante la vida fetal y posnatal, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la vida adulta y las alteraciones observadas en ellas.

Conclusiones: Se discuten los beneficios de la suplementación de micronutrientes durante el embarazo.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Foetal origins of cardiovascular disease in adulthood induced by micronutrient deficiencies

Abstract

Introduction: Inadequate intake of minerals and vitamins during growth has become a major health problem in developed and developing countries, particularly in pregnant women, infants and children who have an unbalanced diet.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atomat@ffyb.uba.ar (A.L. Tomat).

Methods: Studies in humans and animals have shown that micronutrient deficiency during development may be responsible for *in utero* programming of cardiovascular and renal diseases in adulthood, such as obesity, diabetes and hypertension. Among the mechanisms involved are epigenetic changes, alteration in organogenesis, apoptotic remodelling processes and metabolic and hormonal alterations.

Results: This work is an updated review of the association between micronutrient deficiencies during foetal and post-natal life, the development of cardiovascular disease in adulthood, and the alterations observed in these.

Conclusions: The benefits of micronutrient supplementation during pregnancy are discussed.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

La ingesta inadecuada de micronutrientes durante los períodos críticos del crecimiento se ha convertido en un problema de salud importante en los países desarrollados y en vías de desarrollo, particularmente en las mujeres embarazadas, los lactantes y los niños, que tienen una dieta desequilibrada. Este trastorno nutricional incluye la deficiencia de minerales y vitaminas, como cinc, hierro, calcio, vitamina A y vitamina D, que son necesarios en pequeñas cantidades para procesos bioquímicos y metabólicos. La deficiencia de micronutrientes, conocida también como desnutrición oculta, no solo se presenta en individuos malnutridos, sino también en aquellos con un peso corporal adecuado o alto¹⁻³.

Las vitaminas y los minerales son esenciales para la salud humana y el desarrollo, dado que cumplen diversas funciones bioquímicas. Los elementos trazas, como el cinc y el selenio, forman parte de factores de transcripción y también están involucrados en la modulación de la actividad enzimática como cofactores o formando parte de grupos prostéticos. Por otra parte, las vitaminas y sus metabolitos intervienen en reacciones bioquímicas complejas que son críticas para el metabolismo intermedio y aseguran la utilización de los nutrientes para obtener energía. Por último, muchas vitaminas (vitamina E, A, C, β -carotenos) y minerales (cinc, cobre, manganeso y selenio) presentan propiedades antioxidantes al estar involucrados en la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, al inducir la síntesis de metalotioneínas, al proteger a los grupos sulfhidrilos de las proteínas y del glutatión de la oxidación y al inhibir a las NADPH oxidasas⁴.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, es de esperar que las deficiencias de vitaminas y minerales durante períodos críticos del desarrollo puedan tener consecuencias en la salud durante la vida adulta. En los últimos años, numerosos estudios epidemiológicos y experimentales han proporcionado pruebas suficientes que sugieren que trastornos metabólicos y desequilibrios nutricionales durante una ventana de tiempo crítica en el desarrollo tienen efectos persistentes sobre la salud de la descendencia y pueden ser responsables de la programación *in utero* de enfermedades como la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial en la vida adulta⁵⁻⁷.

Es por ello que el objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada de la asociación entre la deficiencia de

micronutrientes durante la vida fetal y posnatal, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la vida adulta y las alteraciones observadas en ellas. Además, se discuten los beneficios de la suplementación de micronutrientes durante el embarazo.

Programación fetal de enfermedades cardiovasculares

Barker et al. fueron los primeros en describir que el bajo peso al nacer se asociaba con un mayor riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares^{8,9}. Múltiples estudios epidemiológicos y experimentales ampliaron estos estudios preliminares y encontraron asociaciones entre la calidad del crecimiento pre y/o posnatal y el mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en la edad adulta^{5,6,10,11}.

La hipótesis de la programación fetal sugiere que una lesión durante la vida fetal, que conduce a un crecimiento intrauterino restringido, no solo resulta en un bajo peso al nacer sino que también pone en marcha respuestas adaptativas que pueden llevar a la pérdida de unidades estructurales (nefrones, cardiomiocitos, células pancreáticas β , células de músculo esquelético) a expensas de mantener el desarrollo de otros órganos, como el cerebro. Estos cambios adaptativos pueden traer ventajas inmediatas al aumentar la supervivencia perinatal en un ambiente nutricional pobre, pero programan en el individuo una menor capacidad funcional para su vida. Más aún, se propuso que estas respuestas adaptativas podrían ser más perjudiciales para los individuos que durante la vida posnatal se enfrentan a ambientes con aportes nutricionales abundantes y que requieren una mayor capacidad funcional y metabólica que la que recibieron en la vida prenatal. Esto está sustentado por estudios realizados en humanos que sugieren que el bajo peso al nacer seguido de un crecimiento posnatal acelerado se asocia con un mayor riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares^{10,12}.

Diferentes modelos experimentales realizados en ratas, ovejas, conejos y cerdos han sido usados para inducir un ambiente fetal adverso y simular las condiciones de restricción de crecimiento intrauterino en humanos. Dentro de ellos se encuentran la restricción dietaria global, la restricción proteica, la hipoxia crónica, la insuficiencia

placentaria, el tratamiento prenatal con glucocorticoides, la deficiencia de micronutrientes como el hierro y el cinc, y la alta ingesta de grasas^{10,13-16}.

La deficiencia de micronutrientes durante la gestación puede afectar el desarrollo fetal mediante múltiples mecanismos e inducir adaptaciones fetales durante periodos críticos de la organogénesis, que determinan la capacidad funcional de los sistemas cardiovascular, renal y metabólico. Dentro de estos mecanismos se encuentran cambios epigenéticos, alteraciones morfológicas, activación de procesos apoptóticos y alteraciones hormonales y metabólicas⁷ (fig. 1).

Los cambios epigenéticos del ADN son inducidos por la metilación de nucleótidos de citosina en secuencias citosina-guanina (CpG). Dichas secuencias generalmente se encuentran en regiones promotoras que regulan la transcripción de genes. Determinados nutrientes que son cofactores y dadores de grupos metilos, como la colina, la niacina, el ácido fólico, la vitamina B₁₂, la vitamina C, la metionina, el glutatión, el cinc y el selenio, regulan la expresión génica al controlar reacciones de metilación o al ser componentes estructurales de enzimas que epigenéticamente modifican el ADN y las histonas. Por lo tanto, la deficiencia de estos micronutrientes durante el desarrollo temprano puede causar cambios epigenéticos que persisten en la vida adulta e inducen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en la vida adulta^{17,18}. Por ejemplo, alteraciones en los patrones de metilación del ADN han resultado en individuos adultos con mayor peso, mayor porcentaje de grasa corporal, aumento de la resistencia a la insulina y elevados valores de presión arterial¹⁹. Además, se ha demostrado que una dieta suplementada en ácido fólico, vitamina B₁₂, betaina y colina puede prevenir la amplificación transgeneracional de la obesidad entre ratones agouti,

sugiriendo que la dieta rica en dadores de metilos resulta protectora en animales con una tendencia genética a la obesidad²⁰.

Las deficiencias severas de micronutrientes pueden generar efectos teratogénicos en el feto, mientras que las restricciones moderadas de aquellos pueden causar daños más leves, entre los que podrían encontrarse una menor oxigenación tisular como resultado de una anemia, un incremento del estrés oxidativo, una mayor activación apoptótica o alteraciones en el desarrollo de los órganos^{21,22}.

Por otra parte, algunos trabajos han demostrado que la deficiencia de micronutrientes durante la gestación y la lactancia puede inducir cambios hormonales y metabólicos en la vida posnatal. Por ejemplo, la restricción del 50% de minerales o vitaminas durante la preñez de ratas Wistar/NIN indujo en las crías de 180 días de vida posnatal un incremento de la grasa corporal y de la concentración de triglicéridos, sin afectar la homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina^{23,24}. Por otra parte, la restricción materna y perinatal de magnesio incrementó el porcentaje de grasa corporal, redujo el de masa magra, aumentó la resistencia a la insulina y disminuyó la tolerancia a la glucosa²⁵. También se observaron alteraciones del metabolismo lipídico y glucídico por restricción materna de manganeso y cromo, especialmente cuando los animales fueron expuestos a una dieta rica en grasas durante la vida posnatal^{26,27}. Estas evidencias demuestran que la deficiencia de micronutrientes puede predisponer al desarrollo del síndrome metabólico en la vida adulta.

Po otra parte, los niveles de otros factores, como el factor de crecimiento insulino-simil 1, pueden verse también afectados por la restricción de micronutrientes. Se ha comunicado que la deficiencia de cinc y hierro puede inhibir el crecimiento fetal al reducir la actividad del factor de

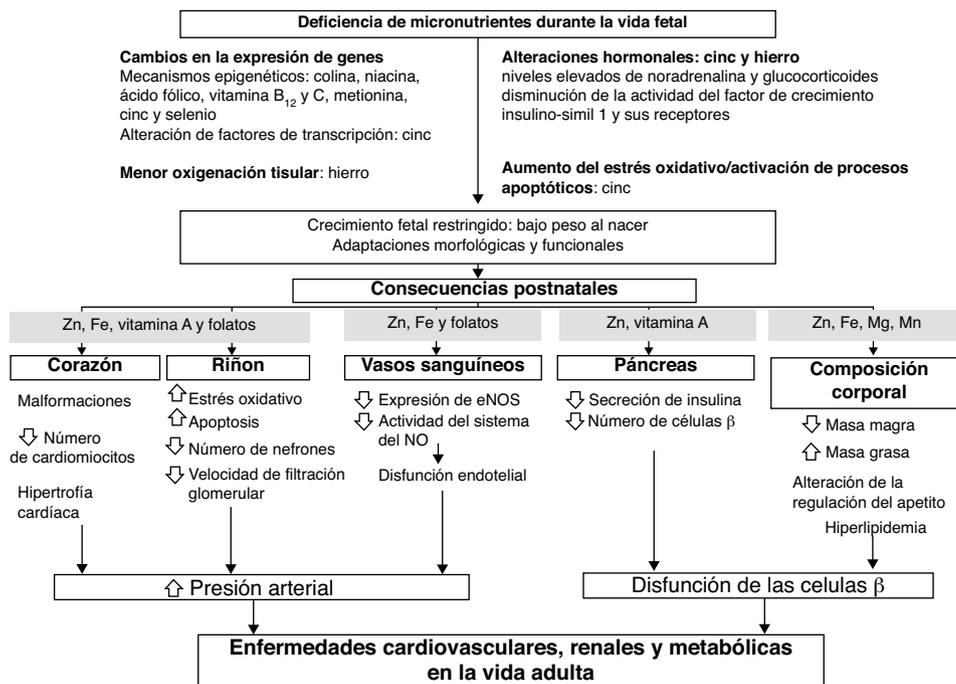


Figura 1 Deficiencia de vitaminas y minerales durante la vida fetal: probables mecanismos involucrados en las alteraciones cardiovasculares, renales y metabólicas observadas en la vida adulta.

crecimiento insulino-símil 1 y sus receptores^{28,29}. Esto resulta importante, dado que el crecimiento fetal restringido se asocia con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales en la vida adulta^{30,31}.

La activación del sistema nervioso simpático podría también contribuir a la hipertensión asociada con el crecimiento fetal restringido, dado que en niños con bajo peso al nacer^{32,33} y en modelos animales de programación fetal por restricción proteica uterina, hipoxia prenatal y deficiencia de hierro³⁴⁻³⁶ se han observado niveles elevados de catecolaminas. La activación del sistema nervioso simpático renal, observada en modelos de insuficiencia placentaria, exposición fetal a glucocorticoides y restricción proteica, podría contribuir al desarrollo de la hipertensión al aumentar la expresión de transportadores de sodio e incrementar su reabsorción³⁷⁻⁴⁰. Si bien el mecanismo por el cual se produce la estimulación del sistema nervioso simpático aún no se conoce, dicha estimulación podría deberse a la activación del sistema renina angiotensina central en regiones críticas para la regulación de la función cardiovascular^{41,42}.

Por otra parte, la alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal participa en la programación de enfermedades crónicas en el estadio adulto. La deficiencia de hierro no solo mostró que incrementaba los niveles de norepinefrina circulante, sino también la liberación de cortisol y la hormona liberadora de corticotropina³⁶. Los glucocorticoides son importantes reguladores del crecimiento y del desarrollo fetal, ya que pueden modificar la expresión de muchas proteínas a nivel molecular. Durante el desarrollo normal, los niveles circulantes de glucocorticoides en el feto son relativamente bajos en comparación con los maternos, debido a la expresión de la enzima 11 β -dehidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (11 β HSD2) placentaria, que convierte la corticosterona en la rata y el cortisol en el hombre, en metabolitos no activos⁴³. Esta enzima es sensible al estatus nutricional materno y su actividad se encontró reducida en un modelo de restricción dietaria materna de cobre, cinc y vitamina E en ratones Swiss Albino⁴⁴. El incremento de los niveles de glucocorticoides se ha asociado con el crecimiento intrauterino restringido, con alteraciones en los procesos de nefrogénesis, con elevados niveles de presión arterial, con modificaciones del metabolismo de las grasas, con resistencia a la insulina y con variaciones del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal en la vida adulta^{43,45}.

Efectos cardiovasculares, renales y metabólicos inducidos por la deficiencia prenatal de diferentes micronutrientes

Varios estudios realizados en humanos y animales han relacionado los niveles de los micronutrientes maternos con la programación de alteraciones del sistema cardiovascular en los hijos. Las evidencias más relevantes respecto a algunos de los micronutrientes se detallan a continuación.

Cinc

La deficiencia moderada de cinc en ratas durante la vida intrauterina y el crecimiento posnatal constituye un modelo de programación fetal de enfermedades cardiovasculares y

renales en la vida adulta. En trabajos previos mostramos que la restricción dietaria de cinc durante la vida fetal y la lactancia induce un incremento de la presión arterial y altera la función renal en la adultez. Entre las alteraciones renales causadas por esta deficiencia se encontró una disminución de la velocidad de filtración glomerular asociada a una reducción en el número de nefrones y de la superficie de filtración glomerular, un incremento del estrés oxidativo renal, activación de los procesos apoptóticos y fibróticos, proteinuria y una disminución en la actividad del sistema del óxido nítrico (NO) renal. Además, la restitución del contenido de cinc en la dieta luego del destete no logró corregir muchas de las alteraciones observadas, como los valores de presión arterial, la velocidad de filtración glomerular y la actividad del sistema del NO, así como las alteraciones morfológicas renales^{46,47}. Esto nos indica que la deficiencia de este micronutriente altera la función y la morfología renal, lo cual puede contribuir al desarrollo de hipertensión en la vida adulta.

Por otra parte, como en otros modelos de programación fetal, los animales expuestos a una deficiencia moderada de cinc durante la vida fetal presentan menor peso al nacer, lo cual se correlaciona negativamente con el número de nefrones y la presión arterial sistólica en la vida adulta^{46,47}.

Estudios experimentales y realizados en humanos han encontrado también una asociación entre el bajo peso al nacer y la disfunción endotelial^{6,48}. De acuerdo con estos reportes, la restricción de cinc durante la vida fetal y la lactancia indujo alteraciones del sistema del NO vascular en la vida adulta. La reducción en la actividad de la NO sintasa (NOS) en arterias de conducción, como la aorta torácica, estuvo asociada con una menor expresión proteica de la isoforma endotelial de la NOS (eNOS) y una menor capacidad de relajación del músculo liso vascular⁴⁶.

Por otra parte, el desarrollo cardíaco puede ser particularmente sensible a la deficiencia de cinc. En ratas, la alta incidencia de anomalías cardíacas fetales se ha asociado a la deficiencia severa de este micronutriente. Estas alteraciones podrían deberse, al menos en parte, a la disminución en la expresión de genes específicos cardíacos que contienen factores de transcripción *zinc-finger*^{49,50}. Más aún, la apoptosis constituye un mecanismo importante durante el desarrollo embrionario. Sin embargo, la deficiencia de cinc puede inducir cambios en los patrones de apoptosis que pueden resultar en alteraciones de la morfogénesis. Lopez et al.⁵⁰ han reportado que la deficiencia materna de cinc induce una excesiva muerte embrionaria en regiones y tejidos poblados por células de la cresta neural que son esenciales para la morfogénesis normal del corazón.

La deficiencia de cinc durante el embarazo y la lactancia jugaría un papel importante también en la programación de alteraciones en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y de la composición corporal de los hijos. Padmavathi et al.⁵¹ han mostrado que, en ratas Wistar/NIN, la restricción materna de cinc incrementa el porcentaje de grasa corporal y disminuye la masa magra ósea y muscular en las crías machos y hembras de 6 meses de edad que presentan un bajo peso corporal. La relevancia de esta desnutrición materna radica en que estas alteraciones no fueron revertidas cuando se restableció el adecuado aporte de cinc a partir de la lactancia o el destete.

Por otra parte, los efectos de la deficiencia materna de cinc sobre el metabolismo de lípidos son controvertidos. En trabajos previos hemos mostrado que las ratas expuestas a una deficiencia de cinc durante la vida fetal, la lactancia y el crecimiento presentan un incremento de las concentraciones de triglicéridos séricos sin cambios en las concentraciones de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol no HDL en la vida adulta (81 días)⁴⁶. Sin embargo, otros trabajos han reportado que esta malnutrición materna induce una disminución de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos libres en las crías a los 90, pero no a los 180, días de vida⁵¹. Las diferencias encontradas sugieren que los efectos sobre el metabolismo lipídico serían efímeros y dependientes de la duración y de los periodos de la vida en los que se realizó la restricción de cinc.

El cinc es un elemento traza esencial directamente involucrado en la fisiología y en la acción de la insulina, dado que se ha demostrado que ésta se almacena en la células β del páncreas formando complejos con el cinc⁵². En este sentido, trabajos previos han demostrado que la restricción materna de cinc puede modular de manera irreversible la síntesis de insulina en la vida adulta. Padmavathi et al.⁵¹ reportaron una disminución de los niveles de insulina plasmática en ayunas y luego de una sobrecarga de glucosa, sin cambios en la tolerancia a la glucosa, en ratas adultas sometidas a una deficiencia de cinc durante la vida fetal. Por su parte, Rosario et al.⁴⁴ han demostrado que la restricción dietaria del 50% de cinc durante la vida prenatal y posnatal de ratones Swiss albino genera intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo, acompañados de hiperlipidemia y aumento de la presión arterial en la vida adulta. Teniendo en cuenta que la insulina es también requerida para el normal crecimiento y desarrollo, es factible que las alteraciones en el metabolismo de la insulina puedan conducir a un crecimiento deficiente y a alteraciones de la composición corporal.

Hierro

La deficiencia de hierro durante el embarazo es frecuente en países desarrollados y en desarrollo. Se asocia con una menor edad gestacional para la edad, nacimientos pretérmino y retraso en el desarrollo neurológico de los recién nacidos, principalmente si esta deficiencia se produce durante la primera mitad del embarazo⁵³⁻⁵⁵.

La suplementación de hierro se encuentra ampliamente recomendada y utilizada en todo el mundo durante el embarazo. El beneficio de la suplementación de hierro en las mujeres con insuficientes reservas está bien documentado. Durante el primer trimestre del embarazo se encontró una relación positiva entre la ingesta total de hierro y de hierro no hemo, proveniente de alimentos y suplementos, y el peso al nacer, pero no con la frecuencia de partos prematuros^{56,57}.

Sin embargo, hay pruebas contradictorias sobre el efecto de su suplementación durante la gestación en mujeres que no tienen deficiencia de hierro. Mientras que algunos autores han observado que la suplementación con hierro en estas mujeres es beneficiosa para el recién nacido^{58,59}, otros han indicado que el exceso de hierro puede inducir estrés oxidativo y hemoconcentración, dos factores que pueden influir negativamente en la salud de la madre y en el desarrollo del feto^{56,60,61}.

Por otra parte, los pocos estudios realizados en humanos han demostrado una relación directa^{62,63}, inversa^{64,65} o nula^{66,67} entre los niveles de hemoglobina o hierro maternos y los valores de la presión arterial de sus hijos. Por ejemplo, el estudio longitudinal Avon demostró que los niños de 7 años cuyas madres consumieron suplementos de hierro durante el embarazo presentaron menores cifras de presión arterial⁶⁵. Sin embargo, la suplementación conjunta de hierro, ácido fólico y cinc en mujeres embarazadas con deficiencia de hierro no modificó los niveles de presión arterial de los hijos a los 6-8 años de edad⁶⁶. Contrariamente, el proyecto Viva y un estudio realizado en Argentina descubrieron que la suplementación de hierro durante el primer trimestre del embarazo induce un incremento de la presión arterial en los niños^{62,63}.

Mientras tanto, los estudios realizados en animales demostraron que las crías nacidas de madres expuestas a una restricción de hierro durante el embarazo presentan bajos pesos al nacer pero mayor porcentaje de tejido graso visceral y corporal, así como un aumento de la presión arterial y obesidad en la adultez. Más aún, se ha comunicado que el incremento de la presión arterial persiste aun cuando se restituye el adecuado aporte de hierro a partir del nacimiento⁶⁸⁻⁷².

Los resultados controvertidos entre los estudios clínicos y los realizados en animales podrían deberse a varias razones. Por un lado, la deficiencia de hierro y la anemia materna resultan ser más severas en los modelos animales que en algunos estudios clínicos. Por otra parte, los estudios realizados en animales mostraron cambios en la presión arterial a partir de la pubertad, mientras que los estudios clínicos se realizaron en niños de edad preescolar. Es por ello que sería necesario realizar un seguimiento de los niños hasta que alcanzaran mayores edades.

El desarrollo y el funcionamiento adecuados del sistema cardiovascular y renal son críticos para el mantenimiento de la presión arterial dentro de valores normales. Trabajos previos realizados en modelos murinos demostraron que la hipoxia generada como consecuencia de la deficiencia de hierro durante el periodo embrionario resulta en un crecimiento embrionario reducido, un retraso en el desarrollo vascular, una disminución del número de cardiomiocitos y capilares cardíacos que conduce a un incremento compensatorio del tamaño del corazón^{68,73,74}.

Por otra parte, el aumento de la presión arterial que se ha observado en las crías adultas nacidas de madres deficientes en hierro estaría asociado con una reducción del número de nefrones y una mayor sensibilidad al sodio⁷⁵⁻⁷⁷. Trabajos previos reportaron que las crías expuestas a una restricción prenatal de hierro presentaban una mayor respuesta de la presión arterial a la ingesta de sodio en la vida adulta^{68,76}.

Finalmente, los estudios realizados en animales muestran resultados inconsistentes acerca de los efectos de la deficiencia de este mineral sobre la resistencia a la insulina. En estudios realizados en ratas Wistar, la tolerancia a la glucosa mejoró en las crías nacidas de madres expuestas a la deficiencia de hierro a los 3 meses⁷² pero no a los 14 meses de edad⁷¹. Por el contrario, otro estudio no encontró efectos de la deficiencia materna de hierro sobre la tolerancia a la glucosa en las crías a los 10 meses de edad⁷⁰. Por otra parte, la suplementación prenatal de ácido fólico y

hierro o de cinc, ácido fólico y hierro no modificó las concentraciones de insulina, la glucemia y el parámetro HOMA en ayunas en niños de 6 a 8 años de edad⁷¹.

Calcio

El consumo materno de calcio durante el embarazo puede influir en el desarrollo de los sistemas cardiovascular y renal, y por lo tanto impactar en los niveles de la presión arterial de los niños y de los individuos adultos. Un estudio realizado en ratas Wistar-Kyoto demostró que tanto la deficiencia como el exceso de calcio están asociados con un incremento progresivo de la presión arterial de las crías hasta la adultez⁷⁷. Si bien los mecanismos no se han esclarecido hasta el momento, se ha sugerido que la restricción prenatal de calcio puede afectar la secreción de hormonas reguladas por este mineral, como la 1,25 dihidroxivitamina D y la hormona paratiroidea^{77,78}.

Estos resultados son sustentados por varios estudios clínicos que encontraron una asociación entre las concentraciones prenatales de calcio y los niveles de presión arterial que los individuos desarrollan en la vida posnatal⁷⁹⁻⁸¹. Un estudio mostró que la ingesta de calcio durante el embarazo está inversamente relacionada con la presión arterial sistólica de los niños al mes de vida y con la presión arterial diastólica a los 6 y 12 meses de edad⁷⁹. En el proyecto Viva, la ingesta dietaria de calcio durante el embarazo también se asoció inversamente con la presión arterial sistólica a los 6 meses de edad (-1,1 mmHg/500 mg de calcio consumido), pero no a los 3 años, sugiriendo que este efecto no persiste en el tiempo^{80,81}.

Por otra parte, otros estudios han demostrado que la suplementación de calcio durante el embarazo produce efectos sobre la presión arterial de los niños. En Argentina, la suplementación materna de calcio indujo una reducción de la presión arterial media en niños de 7 años⁸², mientras que en Portland (Oregón, EE. UU.) disminuyó la presión arterial diastólica en 2,2 y 4,8 mmHg a los 3 meses y a los 2 años de edad, respectivamente⁸³. Por el contrario, otros estudios mostraron que la suplementación prenatal de calcio no genera cambios en la presión arterial en los niños a los 4 y 10 años de edad⁸⁴⁻⁸⁶. Por lo tanto, se requieren más estudios epidemiológicos y experimentales para determinar si el adecuado aporte de este elemento durante el embarazo puede prevenir el desarrollo de hipertensión en las nuevas generaciones.

Vitamina A

Existen importantes evidencias de que el ácido retinoico, la forma biológicamente activa de la vitamina A, es una importante molécula de señalización para el desarrollo cardiovascular y renal durante los periodos embrionarios y fetales. El mismo ácido, al interactuar con receptores nucleares, regula las acciones de diferentes factores de crecimiento que son esenciales para el desarrollo de los órganos⁸⁷⁻⁸⁹.

Este micronutriente se requiere en concentraciones precisas para cada etapa del desarrollo cardíaco embrionario y fetal. Se ha demostrado que es esencial para una población de células precursoras pluripotentes cardíacas denominadas

campo del segundo corazón, dado que modula la actividad del factor de crecimiento de fibroblastos^{89,91}. Dichas células son importantes para el desarrollo del tubo cardíaco, ya que dan origen al ventrículo derecho y al tracto de salida y permiten una correcta alineación de las grandes arterias. Además, se ha reportado la participación de esta vitamina en la formación del epicardio, en la maduración ventricular, en la génesis de las arterias coronarias y en la separación de las cámaras cardíacas. Estudios realizados en humanos y en animales demostraron que tanto la deficiencia de ácido retinoico como su exceso se asocian con malformaciones congénitas, principalmente en la región del tracto de salida, como por ejemplo la doble salida del ventrículo derecho, la transposición de las grandes arterias y la persistencia del tronco arterioso^{92,93}.

Por otra parte, la deficiencia de vitamina A durante la vida fetal programa alteraciones renales en ratas. Trabajos previos reportaron que la restricción moderada de esta vitamina durante la preñez (descenso del 50% de sus concentraciones en circulación) induce una reducción del 20% en el número de nefrones en ratas de 21 días de edad⁹⁴. Por otra parte, la administración de retinol pudo restablecer el normal desarrollo de los nefrones en las crías nacidas de madres expuestas a una deficiencia de proteínas⁹⁵.

Además de determinar el número de nefrones en el riñón en desarrollo, se demostró la participación del ácido retinoico en la formación de los túbulos renales en cultivos celulares. El papel de este micronutriente durante la nefrogénesis estaría mediado por el protooncogén c-ret y múltiples factores de transcripción^{89,96}.

Teniendo en cuenta la relación entre la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo número de nefrones, se ha enfatizado la importancia de la vitamina A durante la vida fetal en la programación de la morfología y la función renales en los humanos⁹⁷. Esto se sustenta en trabajos previos que muestran bajas concentraciones de vitamina A en sangre materna y de cordón umbilical de niños con un retraso en el crecimiento intrauterino⁹⁸. Finalmente, la deficiencia materna de vitamina A se ha asociado también con el desarrollo de hipoplasia renal en niños recién nacidos⁹⁹.

Si bien se describieron los efectos de la deficiencia de vitamina A durante la vida prenatal sobre la morfología cardíaca y renal, no existen suficientes estudios que evalúen su acción sobre la presión arterial. La suplementación materna con vitamina A no generó cambios en la presión arterial de niños entre los 11 y los 13 años¹⁰⁰.

La deficiencia de vitamina A, como la de otros nutrientes (folato, cinc, hierro), puede alterar el desarrollo pancreático o inducir resistencia a la insulina. Existen evidencias de que la vitamina A promueve la generación de células progenitoras endocrinas del páncreas y su posterior diferenciación a células- β ^{101,102}. Un estudio realizado en ratas Sprague-Dawley mostró que la deficiencia de vitamina A durante la vida fetal y el crecimiento posdestete causó una reducción del tamaño y del número de células- β por islote en un 50% y disminuyó la tasa de replicación de estas células en las crías. Por otra parte, la deficiencia de vitamina A puede generar intolerancia a la glucosa en la vida adulta, dado que crías de 35 y 65 días de edad alimentadas con una dieta deficiente presentaron una concentración plasmática de insulina un 55% menor y una concentración de glucosa un 76% mayor con respecto al grupo control¹⁰³. Sin embargo, se requieren

más estudios en humanos y en animales que confirmen estos resultados.

Ácido fólico

Las concentraciones bajas de folatos y altas de homocisteína, conjuntamente o independientemente, se consideran un factor de riesgo para el desarrollo de la disfunción endotelial y las enfermedades cardiovasculares. El ácido fólico es un sustrato esencial para la división y la diferenciación celular y constituye un dador de grupos metilos para la metilación de proteínas, lípidos y ADN. Además, interviene en el metabolismo de la homocisteína. El folato de la dieta puede estimular la vasodilatación dependiente del endotelio mediante diferentes mecanismos. Por un lado, este nutriente estimula reacciones de metilación del ADN y la expresión del ARNm de la NOSe. En segundo lugar, aumenta la biodisponibilidad del NO liberado por el endotelio al actuar como un agente antioxidante y al disminuir los niveles de homocisteína, que es un atrapador de NO¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Durante el embarazo, la disminución de ácido fólico y el incremento de homocisteína se asocian con complicaciones vasculares de la madre, como abortos espontáneos, preeclampsia, desprendimientos de la placenta y bajo peso al nacer. Por su parte, la suplementación de folatos durante el embarazo reduce la prevalencia de niños con bajo peso al nacer, y también los trastornos hipertensivos en el embarazo al inducir una reducción de la resistencia vascular uteroplacentaria^{107,108}.

Por otra parte, se ha demostrado que la deficiencia de folatos durante el embarazo también puede inducir disfunción del endotelio vascular en el recién nacido, independientemente del peso al nacer, al disminuir la síntesis o la biodisponibilidad de NO endotelial^{109,110}.

Trabajos realizados en animales sustentan estos resultados. Un estudio realizado en ratas demostró que los niveles maternos de folato pueden atenuar algunas de las alteraciones cardiovasculares generadas por la restricción proteica. Las crías expuestas a una restricción proteica durante la vida prenatal experimentan una vasodilatación atenuada en respuesta al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), un aumento de la presión arterial sistólica y menor expresión del ARNm de la NOSe. La suplementación de ácido fólico restableció la respuesta vasodilatadora al VEGF y redujo los niveles de la presión arterial sistólica pero no modificó los niveles de ARNm de la NOSe¹¹¹.

Por otra parte, un estudio realizado en la región rural de Nepal evaluó cómo la suplementación prenatal con micronutrientes influye sobre marcadores tempranos de enfermedades cardiovasculares en niños de 6 a 8 años de edad. A pesar de que la suplementación de ácido fólico y hierro incrementó el peso al nacer en 45-60g, no afectó la presión arterial, los niveles de lípidos plasmáticos o la resistencia a la insulina de los niños cuyas madres participaron en el estudio. Este trabajo también demostró un efecto protector del ácido fólico sobre la función renal, dado que se observó una disminución del riesgo de padecer microalbuminuria en los niños cuyas madres habían recibido ácido fólico solo o junto con hierro y cinc durante el embarazo⁶⁶.

Vitamina D

Trabajos previos han demostrado que la deficiencia materna de vitamina D puede disminuir el desarrollo metabólico y contráctil del corazón. La deficiencia de vitamina D en ratas hembras Sprague-Dawley durante la lactancia indujo una reducción del 15% de las proteínas miofibrilares del corazón de las crías¹¹². Sin embargo, un estudio realizado en humanos no encontró una fuerte asociación entre los niveles de vitamina D maternos y la función cardiovascular de los hijos, incluyendo la presión arterial sistólica y diastólica, el grosor íntima-media de la carótida, la velocidad de la onda de pulso y varios aspectos de la estructura cardíaca¹¹³.

Por otra parte, la deficiencia de este micronutriente durante la vida fetal puede alterar el desarrollo renal. En un experimento usando ratas hembra Sprague-Dawley, la deficiencia de vitamina D durante la vida fetal y la lactancia resultó en un aumento del 20% en el número de nefrones, acompañado de una disminución en el tamaño del corpúsculo renal en las crías¹¹⁴.

Conclusión

En la actualidad, un nuevo tipo de desnutrición se ha convertido en un problema prevalente: la desnutrición oculta. La crisis económica actual, el estilo de vida poco saludable y el mayor consumo de alimentos elaborados a base de harinas, azúcares y grasas de los países desarrollados han sido el principal impulso para esta afección que permite tener un buen peso corporal o sobrepeso pero presentar al mismo tiempo carencia de micronutrientes fundamentales para el cuerpo humano, como diversas vitaminas, cinc, hierro, calcio y ácido fólico.

La presente recopilación de evidencias clínicas y experimentales demuestra que la deficiencia de micronutrientes en niños y en embarazadas constituye una causa de morbimortalidad importante, dado que induce un menor peso al nacer y programa enfermedades cardiovasculares, renales, metabólicas y endocrinas en la vida adulta. En este sentido, el cinc, la vitamina A, el ácido fólico, el calcio y el hierro son los micronutrientes más estudiados hasta el momento en cuanto a los mecanismos y a los efectos a largo plazo involucrados en el desarrollo de estas enfermedades crónicas. Por ejemplo, se han encontrado relaciones inversas entre el consumo materno de cinc, calcio y hierro y los valores de presión arterial que presentan posteriormente los hijos. Además, las deficiencias maternas de cinc, hierro y vitamina A demostraron afectar el desarrollo renal y cardíaco fetal, dado que se observa una reducción del número de nefrones y diversas anomalías cardíacas que programan una menor capacidad funcional de estos tejidos en el adulto. Por otra parte, la deficiencia de cinc y de folatos durante el embarazo puede inducir disfunción endotelial de los hijos al disminuir la síntesis o la biodisponibilidad de NO. Finalmente, algunos de estos micronutrientes, como el cinc, el hierro y la vitamina A, han demostrado también generar alteraciones en el metabolismo de la insulina y en la composición corporal.

Dadas estas evidencias, se requiere una mayor contribución de la investigación biomédica básica y clínica para dilucidar los mecanismos involucrados en el desarrollo de

patologías cardiovasculares en el adulto asociadas con estas deficiencias. Esto permitirá concienciar a la sociedad y al área médico-asistencial sobre la importancia de una dieta equilibrada, especialmente durante el embarazo y el crecimiento.

Autoría

Los autores Cristina Arranz, María Ángeles Costa, Analia Lorena Tomat contribuyeron con las siguientes condiciones de autoría: 1) aportaciones a la idea y diseño o recogida de datos o análisis e interpretación de estos; 2) redacción del borrador del artículo o revisión crítica de su contenido, y 3) aprobación final de la versión para publicar.

Conflicto de intereses

No existe relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo publicado.

Bibliografía

- Díaz JR, De las Cagigas A, Rodríguez R. Micronutrient deficiencies in developing and affluent countries. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:570–2.
- Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, Cousens S, Dewey K, Giugliani E, et al. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet.* 2008;371:417–40.
- Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Radunovic N. Micronutrients in women's reproductive health: II. Minerals and trace elements. *Int J Fertil Womens Med.* 2006;51:116–24.
- Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J.* 2006;82:559–67.
- Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011;89:417–21.
- Geelhoed JJ, Jaddoe VW. Early influences on cardiovascular and renal development. *Eur J Epidemiol.* 2010;25:677–92.
- Christian P, Stewart CP. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. *J Nutr.* 2010;140:437–45.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1986;1:1077–81.
- Barker DJ. The fetal origins of coronary heart disease. *Eur Heart J.* 1997;18:883–4.
- Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J.* 2010;427:333–47.
- Meas T. Fetal origins of insulin resistance and the metabolic syndrome: a key role for adipose tissue? *Diabetes Metab.* 2010;36:11–20.
- Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004;430:419–21.
- Gilbert JS, Lang AL, Grant AR, Nijland MJ. Maternal nutrient restriction in sheep: hypertension and decreased nephron number in offspring at 9 months of age. *J Physiol.* 2005;565:137–47.
- Longo LD, Pearce WJ. Fetal cerebrovascular acclimatization responses to high altitude, long term hypoxia: a model for prenatal programming of adult disease? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R16–24.
- Moritz KM, Mazzuca MQ, Siebel AL, Mibus A, Arena D, Tare M, et al. Uteroplacental insufficiency causes nephron deficit, modest renal insufficiency but no hypertension with ageing in female rats. *J Physiol.* 2009;587:2635–46.
- Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288:R127–33.
- Waterland RA. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:13–6.
- Lillycrop KA. Effect of maternal diet on the epigenome: implications for human metabolic disease. *Proc Nutr Soc.* 2011;70:64–72.
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:19351–6.
- Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1373–9.
- Crowe C, Dandekar P, Fox M, Dhingra K, Bennet L, Hanson MA. The effects of anaemia on heart, placenta and body weight, and blood pressure in fetal and neonatal rats. *J Physiol.* 1995;488:515–9.
- Cambonie G, Comte B, Zyzdorczyk C, Ntimbane T, Germain N, Le NL, et al. Antenatal antioxidant prevents adult hypertension, vascular dysfunction, and microvascular rarefaction associated with in utero exposure to a low-protein diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:R1236–45.
- Venu L, Harishankar N, Prasanna Krishna T, Raghunath M. Maternal dietary vitamin restriction increases body fat content but not insulin resistance in WNIN rat offspring up to 6 months of age. *Diabetologia.* 2004;47:1493–501.
- Venu L, Harishankar N, Krishna TP, Raghunath M. Does maternal dietary mineral restriction per se predispose the offspring to insulin resistance? *Eur J Endocrinol.* 2004;151:287–94.
- Venu L, Padmavathi IJ, Kishore YD, Bhanu NV, Rao KR, Sainath PB, et al. Long-term effects of maternal magnesium restriction on adiposity and insulin resistance in rat pups. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1270–6.
- Ganeshan M, Sainath PB, Padmavathi IJ, Venu L, Kishore YD, Kumar KA, et al. Maternal manganese restriction increases susceptibility to high-fat diet-induced dyslipidemia and altered adipose function in WNIN male rat offspring. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:486316, doi:10.1155/2011/486316. Epub 2011 Oct 11.
- Padmavathi IJ, Rao KR, Venu L, Ganeshan M, Kumar KA, Rao ChN, et al. Chronic maternal dietary chromium restriction modulates visceral adiposity: probable underlying mechanisms. *Diabetes.* 2010;59:98–104.
- Hanna LA, Clegg MS, Ellis-Hutchings RG, Niles BJ, Keen CL. The influence of gestational zinc deficiency on the fetal insulin-like growth factor axis in the rat. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010;235:206–14.
- Succurro E, Arturi F, Caruso V, Rudi S, Sciacqua A, Andreozzi F, et al. Low insulin-like growth factor-1 levels are associated with anaemia in adult non-diabetic subjects. *Thromb Haemost.* 2011;105:365–70.
- Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann Hum Biol.* 2009;36:445–58.
- Barker DJ, Thornburg KL, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The surface area of the placenta and hypertension in the offspring in later life. *Int J Dev Biol.* 2010;54:525–30.
- Franco MC, Casarini DE, Carneiro-Ramos MS, Sawaya AL, Barreto-Chaves ML, Sesso R. Circulating renin-angiotensin

- system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? *Clin Sci (Lond)*. 2008;114:375–80.
33. Johansson S, Norman M, Legnevall L, Dalmaz Y, Lagercrantz H, Vanpée M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med*. 2007;261:480–7.
 34. Petry CJ, Dorling MW, Wang CL, Pawlak DB, Ozanne SE. Catecholamine levels and receptor expression in low protein rat offspring. *Diabet Med*. 2000;17:848–53.
 35. Tintu AN, Noble FA, Rouwet EV. Hypoxia disturbs fetal hemodynamics and growth. *Endothelium*. 2007;14:353–60.
 36. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr*. 2001;131 Suppl 2:581S–95.
 37. Alexander BT, Hendon AE, Ferril G, Dwyer TM. Renal denervation abolishes hypertension in low birth-weight offspring from pregnant rats with reduced uterine perfusion. *Hypertension*. 2005;45:754–8.
 38. Ojeda NB, Johnson WR, Dwyer TM, Alexander BT. Early renal denervation prevents development of hypertension in growth-restricted offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1212–6.
 39. Dagan A, Kwon HM, Dwarakanath V, Baum M. Effect of renal denervation on prenatal programming of hypertension and renal tubular transporter abundance. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295:F29–34.
 40. Manning J, Beutler K, Knepper MA, Vehaskari VM. Upregulation of renal BSC1 and TSC in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F202–6.
 41. Dampney RA, Horiuchi J, Killinger S, Sheriff MJ, Tan PS, McDowall LM. Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: some critical questions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32:419–25.
 42. Pladys P, Lahaie I, Cambonie G, Thibault G, Lê NL, Abran D, et al. Role of brain and peripheral angiotensin II in hypertension and altered arterial baroreflex programmed during fetal life in rat. *Pediatr Res*. 2004;55:1042–9.
 43. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:63–84.
 44. Rosario JF, Gomez MP, Anbu P. Does the maternal micronutrient deficiency (copper or zinc or vitamin E) modulate the expression of placental 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase-2 per se predispose offspring to insulin resistance and hypertension in later life? *Indian J Physiol Pharmacol*. 2008;52:355–65.
 45. Habib S, Gattineni J, Twombly K, Baum M. Evidence that prenatal programming of hypertension by dietary protein deprivation is mediated by fetal glucocorticoid exposure. *Am J Hypertens*. 2011;24:96–101.
 46. Tomat A, Elesgaray R, Zago V, Fasoli H, Fellet A, Balaszczuk AM, et al. Exposure to zinc deficiency in fetal and postnatal life determines nitric oxide system activity and arterial blood pressure levels in adult rats. *Br J Nutr*. 2010;104:382–9.
 47. Tomat AL, Inserra F, Veiras L, Vallone MC, Balaszczuk AM, Costa MA, et al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:R543–9.
 48. Alexander BT. Is maternal blood pressure the key to vascular dysfunction in preterm offspring with elevated blood pressure? *Hypertension*. 2010;56:34–5.
 49. Duffy JY, Overmann GJ, Keen CL, Clegg MS, Daston GP. Cardiac abnormalities induced by zinc deficiency are associated with alterations in the expression of genes regulated by the zinc-finger transcription factor GATA-4. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2004;71:102–9.
 50. Lopez V, Keen CL, Lanoue L. Prenatal zinc deficiency: influence on heart morphology and distribution of key heart proteins in a rat model. *Biol Trace Elem Res*. 2008;122:238–55.
 51. Padmavathi IJ, Kishore YD, Venu L, Ganeshan M, Harishankar N, Giridharan NV, et al. Prenatal and perinatal zinc restriction: effects on body composition, glucose tolerance and insulin response in rat offspring. *Exp Physiol*. 2009;94:761–9.
 52. Taylor CG. Zinc the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. *Biometals*. 2005;18:305–12.
 53. Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, McArdle HJ, Godfrey KM, Cade JE. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Cade Hum Reprod*. 2011;26:911–9.
 54. Baker PN, Wheeler SJ, Sanders TA, Thomas JE, Hutchinson CJ, Clarke K, et al. A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1114.
 55. Beard JL. Why iron deficiency is important in infant development. *J Nutr*. 2008;138:2534–6.
 56. WHO World Health Organization, Weekly iron-folic acid supplementation (WIFS) in women of reproductive age: its role in promoting optimal maternal and child health. Position statement, World Health Organization, Geneva (2009) [consultado 16 Feb 2012]. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/weekly_iron_folicacid/en/index.html
 57. Aranda N, Ribot B, Garcia E, Viteri FE, Arija V. Pre-pregnancy iron reserves, iron supplementation during pregnancy, and birth weight. *Early Hum Dev*. 2011;87:791–7.
 58. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Iron deficiency anemia: pregnancy outcomes with or without iron supplementation. *Nutrition*. 2011;27:65–72.
 59. Palma S, Perez-Iglesias R, Prieto D, Pardo R, Llorca J, Delgado-Rodríguez M. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birth weight in pregnant women without anaemia: a case-control study. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:120–4.
 60. Siega-Riz AM, Hartzema AG, Turnbull C, Thorp J, McDonald T, Cogswell ME. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:512–9.
 61. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual prophylaxis in pregnancy—should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol*. 2006;85:567–73.
 62. Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Maternal iron intake and iron status during pregnancy and child blood pressure at age 3 years. *Int J Epidemiol*. 2008;37:301–8.
 63. Bergel E, Haelterman E, Belizan J, Villar J, Carroli G. Perinatal factors associated with blood pressure during childhood. *Am J Epidemiol*. 2000;151:594–601.
 64. Godfrey KM, Forrester T, Barker DJ, Jackson AA, Landman JP, Hall JS, et al. Maternal nutritional status in pregnancy and blood pressure in childhood. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:398–403.
 65. Brion MJ, Leary SD, Smith GD, McArdle HJ, Ness AR. Maternal anemia, iron intake in pregnancy, and offspring blood pressure in the Avon Longitudinal Study of parents and children. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1126–33.
 66. Stewart CP, Christian P, Schulze KJ, Leclercq SC, West Jr KP, Khatry SK. Antenatal micronutrient supplementation reduces metabolic syndrome in 6- to 8-year-old children in rural Nepal. *J Nutr*. 2009;139:1575–81.
 67. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M, Perry I. Maternal factors and development of cardiovascular risk: evidence from a study of blood pressure in children. *J Hum Hypertens*. 1994;8:337–43.
 68. Bourque SL, Komolova M, Nakatsu K, Adams MA. Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem Soc Trans*. 2008;36 Pt 6:1258–61.

69. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Long-term circulatory consequences of perinatal iron deficiency in male Wistar rats. *Hypertension*. 2008;51:154–9.
70. Gambling L, Dunford S, Wallace DI, Zuur G, Solanky N, Srai SK, et al. Iron deficiency during pregnancy affects postnatal blood pressure in the rat. *J Physiol (London)*. 2003;552:603–10.
71. Lewis RM, Forhead AJ, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Long-term programming of blood pressure by maternal dietary iron restriction in the rat. *Br J Nutr*. 2002;88:283–90.
72. Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance, and serum lipids in the 3-month-old offspring. *Metabolism*. 2001;50:562–7.
73. Thornburg KL, Louey S, Giraud GD. The role of growth in heart development. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008;61:39–51.
74. Andersen HS, Gambling L, Holtrop G, McArdle HJ. Maternal iron deficiency identifies critical windows for growth and cardiovascular development in the rat postimplantation embryo. *J Nutr*. 2006;136:1171–7.
75. Lisle SJ, Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN, Forhead AJ. Effect of maternal iron restriction during pregnancy on renal morphology in the adult rat offspring. *Br J Nutr*. 2003;90:33–9.
76. Drake KA, Sauerbry MJ, Blohowiak SE, Repyak KS, Kling PJ. Iron deficiency and renal development in the newborn rat. *Pediatr Res*. 2009;66:619–24.
77. Bergel E, Belizan JM. A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats. *BJOG*. 2002;109:540–5.
78. Resnick LM. The role of dietary calcium in hypertension: a hierarchical overview. *Am J Hypertens*. 1999;12:99–112.
79. McGarvey ST, Zinner SH, Willett WC, Rosner B. Maternal prenatal dietary potassium, calcium, magnesium, and infant blood pressure. *Hypertension*. 1991;17:218–24.
80. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Lipshultz SE. Maternal calcium intake and offspring blood pressure. *Circulation*. 2004;110:1990–5.
81. Bakker R, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Lipshultz SE, Gillman MW. Maternal calcium intake during pregnancy and blood pressure in the offspring at age 3 years: a follow-up analysis of the Project Viva cohort. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1374–80.
82. Belizan JM, Villar J, Bergel E, del Pino A, Di Fulvio S, Galliano SV, et al. Long-term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ*. 1997;315:281–5.
83. Hatton DC, Harrison-Hohner J, Coste S, Reller M, McCarron D. Gestational calcium supplementation and blood pressure in the offspring. *Am J Hypertens*. 2003;16:801–5.
84. Van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2006;20:571–80.
85. Hiller JE, Crowther CA, Moore VA, Willson K, Robinson JS. Calcium supplementation in pregnancy and its impact on blood pressure in children and women: follow up of a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:115–21.
86. Hawkesworth S. Conference on «Multidisciplinary Approaches to Nutritional Problems». Postgraduate Symposium. Exploiting dietary supplementation trials to assess the impact of the prenatal environment on CVD risk. *Proc Nutr Soc*. 2009;68:78–88.
87. Pan J, Baker KM. Retinoic acid and the heart. *Vitam Horm*. 2007;75:257–83.
88. Clagett-Dame M, DeLuca HF. The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:347–81.
89. Gilbert T. Vitamin A and kidney development. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 9:78–80.
90. Sirbu IO, Zhao X, Duester G. Retinoic acid controls heart anteroposterior patterning by downregulating *Isla1* through the *Fgf8* pathway. *Dev Dyn*. 2008;237:1627–35.
91. Ryckebusch L, Wang Z, Bertrand N, Lin SCC, Chi X, Schwartz R, et al. Retinoic acid deficiency alters second heart field formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:2913–8.
92. Hoover LL, Burton EG, Brooks BA, Kubalak SW. The expanding role for retinoid signaling in heart development. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:194–211.
93. Lin SC, Dollé P, Ryckebusch L, Noseda M, Zaffran S, Schneider MD, et al. Endogenous retinoic acid regulates cardiac progenitor differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:9234–9.
94. Lelievre-Pegorier M, Vilar J, Ferrier ML, Moreau E, Freund N, Gilbert T, et al. Mild vitamin A deficiency leads to inborn nephron deficit in the rat. *Kidney Int*. 1998;54:1455–62.
95. Makrakis J, Zimanyi MA, Black MJ. Retinoic acid enhances nephron endowment in rats exposed to maternal protein restriction. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1861–7.
96. Humes HD, Cieslinski DA. Interaction between growth factors and retinoic acid in the induction of kidney tubulogenesis in tissue culture. *Exp Cell Res*. 1992;201:8–15.
97. Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M. The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol*. 2009;30:162–70.
98. Bhat PV, Manolescu DC. Role of vitamin A in determining nephron mass and possible relationship to hypertension. *J Nutr*. 2008;138:1407–10.
99. Goodyer P, Kurpad A, Rekha S, Muthayya S, Dwarkanath P, Iyengar A, et al. Effects of maternal vitamin A status on kidney development: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:209–14.
100. Khattry SK, West KP, Stewart CP, Katz J, LeClerq SC, Schulze KJ, et al. Maternal vitamin A supplementation during pregnancy has no impact on blood pressure in pre-adolescent children in rural Nepal. En: The 2nd international meeting of the Micronutrient Forum, May 12-15. 2009. Abst No. W56.
101. Mfopou JK, Chen B, Sui L, Sermon K, Bouwens L. Recent advances and prospects in the differentiation of pancreatic cells from human embryonic stem cells. *Diabetes*. 2010;59:2094–101.
102. Ng KY, Ma MT, Leung KK, Leung PS. Vitamin D and vitamin A receptor expression and the proliferative effects of ligand activation of these receptors on the development of pancreatic progenitor cells derived from human fetal pancreas. *Stem Cell Rev*. 2011;7:53–63.
103. Matthews KA, Rhoten WB, Driscoll HK, Chertow BS. Vitamin A deficiency impairs fetal islet development and causes subsequent glucose intolerance in adult rats. *J Nutr*. 2004;134:1958–66.
104. Das UN. Folic acid says NO to vascular disease. *Nutrition*. 2003;19:686–92.
105. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*. 2004;15:64–79.
106. de Bree A, van Mierlo LA, Draijer R. Folic acid improves vascular reactivity in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:610–7.
107. George L, Mills JL, Johansson ALV, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA*. 2002;288:1867–73.
108. Timmermans S, Jaddoe VW, Silva LM, Hofman A, Raat H, Steegers-Theunissen RP, et al. Folic acid is positively associated with uteroplacental vascular resistance: the Generation R study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:54–61.

109. Martin H, Lindblad B, Norman M. Endothelial function in newborn infants is related to folate levels and birth weight. *Pediatrics*. 2007;119:1152–8.
110. Coker I, Colak A, Gunaslan Hasturk A, Yildiz O, Turkon H, Halicioglu O. Maternal and cord blood homocysteine and folic acid levels in smoking and nonsmoking pregnant women. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;71:245–9.
111. Torrens C, Brawley L, Anthony FW, Dance CS, Dunn R, Jackson AA, et al. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction. *Hypertension*. 2006;47:982–7.
112. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27:1245–50.
113. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:68–77.
114. Maka N, Makrakis J, Parkington HC, Tare M, Morley R, Black MJ. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:55–61.