

REVISIÓN

Programación Fetal *in utero* y su impacto en la salud del adulto

Robinson Ramírez-Vélez^{a,b}

^a Programa de Medicina, Ciencias Básicas, Fisiología, Universidad ICESI, Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia

^b Postgrado en Rehabilitación, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá DE, Colombia

Recibido el 16 de diciembre de 2011; aceptado el 14 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 6 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Nutrición materna;
Retraso del
crecimiento fetal;
Enfermedad
coronaria;
Resistencia a la
insulina

Resumen Cambios metabólicos *in utero* establecen patrones fisiológicos y estructurales a largo plazo que pueden «programar» la salud durante la vida adulta, teoría popularmente conocida como «Hipótesis de Barker». Evidencia experimental y clínica sugiere que patologías como hipertensión arterial, enfermedad isquémica coronaria, síndrome metabólico y diabetes *mellitus* tipo 2, pueden «programarse» durante las primeras etapas del desarrollo fetal y manifestarse en etapas tardías, al interactuar con el estilo de vida y otros factores de riesgo adquiridos convencionales con el medio ambiente. El objetivo de esta revisión es presentar evidencia adicional y actualizada que apoyen la asociación entre la salud fetal intrauterina y el aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en la edad adulta. La función endotelial, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina, y la función mitocondrial son tratadas como posibles mecanismos celulares y moleculares.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Maternal nutrition;
Fetal growth
retardation;
Coronary heart
disease;
Insulin resistance

In Utero Fetal Programming and Its Impact on Health in Adulthood

Abstract Adverse events during intrauterine life may program organ growth and favor disease later in life. This is the usually called 'Barker's hypothesis'. Increasing evidence suggests that conditions like vascular disease, hypertension, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus are programmed during the early stages of fetal development and become manifest in late stages of life, when there is an added impact of lifestyle and other conventional acquired environmental risk factors that interact with genetic factors. The aim of this review was to provide additional, updated evidence to support the association between intrauterine fetal health and increased prevalence of chronic non-communicable diseases in adulthood. Various potential cellular and molecular mechanisms proposed to be related to the above hypothesis are discussed, including endothelial function, oxidative stress, insulin resistance, and mitochondrial function.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: robin640@hotmail.com

Introducción

En las últimas décadas diversas áreas de investigación han sugerido que los eventos implicados en el desarrollo fetal normal tienen efectos a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta¹⁻⁷. Se piensa que los cambios metabólicos *in utero* pueden establecer patrones fisiológicos y estructurales a largo plazo, que «programan» la salud durante la vida adulta²⁻⁴. Los estudios de Barker et al.⁵⁻⁷ en la década de 1980, establecieron que la prevalencia de algunas enfermedades en el adulto, como aterosclerosis, hipertensión arterial (HTA), accidente cerebrovascular, diabetes *mellitus* tipo 2 y dislipidemias, se relacionaban con el ambiente intrauterino («Hipótesis de Barker»). Actualmente, esta hipótesis se conoce como el origen durante el desarrollo de la salud y enfermedad^{6,7}.

Aunado a lo anterior, se ha reportado la asociación entre el bajo peso y la talla al nacer, con el aumento en el riesgo de sufrir posteriormente enfermedades como hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico y accidente cerebrovascular^{7,8}. Cambios en el peso o en la composición corporal al nacer, ya sea en el rango superior de la normalidad para la edad gestacional (LGA por sus siglas en inglés, *large for gestational age*), o reducciones significativas en el tamaño y peso al nacer, (SGA por sus siglas en inglés, *small for gestational age*), podrían dar lugar a secuelas metabólicas en la etapa adulta^{9,10} (fig. 1).

Posteriormente, otras investigaciones confirmaron esta relación y en la actualidad se tratan de esclarecer algunos de los mecanismos^{11,12}. A nivel experimental, la restricción nutricional durante la gestación ha mostrado que

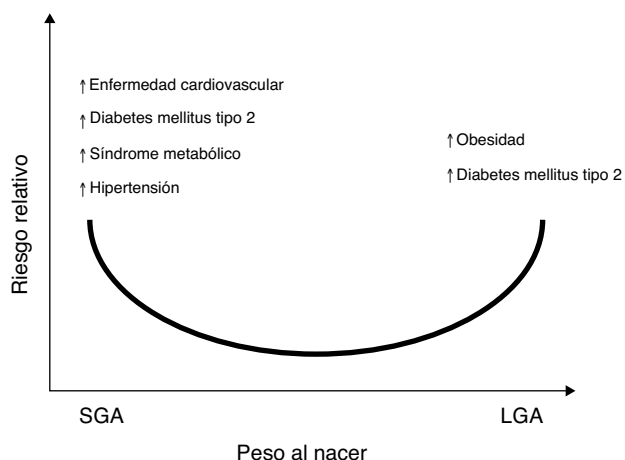


Figura 1 Riesgo relativo entre el peso al nacer con la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en la vida adulta. Sobre la base de observaciones epidemiológicas y experimentales y la «hipótesis de Barker»⁵⁻⁷, existe suficiente evidencia que apoya que un aumento en el peso para la edad gestacional (LGA: *large for gestational age*) incrementa el riesgo de obesidad y síndrome metabólico en la etapa posnatal¹²¹. De la misma manera, presentar un bajo peso para la edad gestacional (SGA: *small for gestational age*), indicaría mayor riesgo para presentar diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, hipertensión arterial y obesidad en la vida adulta¹²².

afecta irreversiblemente la estructura, el metabolismo y la función en algunos órganos «programando» su descendencia a patologías futuras^{13,14}.

Mecanismos relacionados con la Programación Fetal

La hipótesis sobre los orígenes relacionada con la Programación Fetal propone que la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular, la HTA y la diabetes *mellitus* tipo 2, se originan en la plasticidad del desarrollo que ocurre en respuesta a factores maternos y placentarios durante la vida fetal y la lactancia. Por ejemplo, se ha postulado que la HTA puede ser causada por el menor número de glomerulos que tienen las personas de talla pequeña como infantes con bajo peso al nacer (BPN) y con retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU)^{15,16}.

El segundo proceso comprende la regulación hormonal y metabólica. Un recién nacido prematuro o con BPN, presenta mayor susceptibilidad de tener un patrón metabólico «ahorrativo» o «*thrifty phenotype hypothesis*» para el manejo de los nutrientes⁵⁻⁷. La resistencia a la insulina y un incrementado estado de estrés oxidativo (EO), que se asocia al BPN, podrían ser considerados desde esta perspectiva, como la persistencia de la respuesta fetal para la preservación de glucosa en el cerebro, a expensas del transporte de este carbohidrato al músculo, para su propio metabolismo y crecimiento. Según la hipótesis del fenotipo «ahorrador» un crecimiento fetal pobre, ocasionaría una disminución en el número de células pancreáticas β y una disminución de la capacidad de producir insulina, conduciendo en la edad adulta a estados de resistencia a la insulina¹⁷. La evidencia de que recién nacidos con BPN o con RCIU presentarán resistencia insulínica es consistente⁵⁻⁷. En una revisión sistemática publicada en 2008 por Whincup et al.¹⁸ se reportó que, en la mayoría de las poblaciones estudiadas, el peso al nacimiento se hallaba inversamente relacionado con el riesgo de padecer diabetes *mellitus* tipo 2 e HTA.

Una tercera asociación entre el BPN y la Programación Fetal, es que las personas de talla pequeña al nacer son más vulnerables a las influencias ambientales adversas durante las etapas posteriores de la vida^{19,20}. Sin embargo, no existe una clara asociación entre peso elevado y mayor riesgo de HTA^{21,22}.

Alimentación durante la gestación, peso al nacer y programación metabólica

Los experimentos con animales, y las observaciones epidemiológicas en humanos, sugieren que la nutrición recibida en el ambiente intrauterino modula la función de varios tejidos con actividad metabólica en la vida posnatal^{23,24}. Una importante consecuencia de la restricción calórica y de nutrientes es el aparente y acelerado periodo de crecimiento posnatal²⁵. En humanos, se ha observado que la relación entre pobreza y desnutrición durante la gestación, aumenta la morbilidad y mortalidad infantil⁷. Sobre este último, Barker y su grupo²⁶, evaluaron la tolerancia a la glucosa en individuos de 64 años; sus resultados mostraron una fuerte asociación entre bajo peso al nacimiento y enfermedades metabólicas. Los neonatos con peso menor de 2.500 g

al nacimiento, tenían 7,5 mayor riesgo de padecer diabetes *mellitus* tipo 2 o intolerancia a la glucosa, en comparación con los que pesaron más 4.000 g.

Al mismo tiempo, se ha observado que el crecimiento acelerado o «*catch up*» se da aproximadamente en 85% de los niños prematuros o con BPN en los primeros 3 años de vida. Singhal et al.^{27,28} y Ross et al.²⁹ observaron una asociación entre el crecimiento rápido posnatal temprano y un aumento en el riesgo de presentar indicadores de síndrome metabólico y una composición corporal desfavorable. Una hipótesis similar a la anterior es la del «*catch-up growth*» propuesta por Arends et al.³⁰ y Cianfarani et al.³¹. Esta se basa en que recién nacidos con restricción nutricional, presentan niveles menores de insulina y de factores de crecimiento similares a la insulina como (IGF-1) e IGF unido a la proteína 3 (IGFBP-3). Aunque la normalización de los niveles de estas hormonas generalmente ocurre durante los primeros 3 meses de vida posnatal, lo cual coincide con el rápido crecimiento observado en estos neonatos, es posible que los tejidos que han estado con deficiencia crónica de insulina y de IGF-1, y que de manera súbita deban enfrentarse a altas concentraciones de estas hormonas, desarrollen resistencia a la insulina como mecanismo de defensa hacia la hipoglicemia. De esta manera se explicarían las asociaciones encontradas entre el «*catch-up growth*» y el aumento en el riesgo de síndrome metabólico y obesidad posnatal²⁹⁻³³.

Además de la composición corporal alterada en la restricción nutricional materna, un incremento en el contenido de triglicéridos intramusculares (IMTG) ha sido encontrado en hijos con alteraciones en el crecimiento intrauterino, que puede en parte, explicar su predisposición a diabetes *mellitus* tipo 2³². Cambios en los niveles de IMTG se asocian con la reducción de la actividad de la enzima carnitina palmitoil-1 (CPT-1b), una proteína clave en la oxidación de estos ácidos grasos³³.

Asimismo, una buena placentación y un adecuado desarrollo fetal dependen también de la concentración de otras importantes hormonas como leptina³⁴ y adiponectina placentarias³⁵. En la vida posnatal estas hormonas son secretadas principalmente por el tejido adiposo y participan en la regulación del metabolismo, de la función cardiovascular y de la homeostasis energética entre otros. En el adulto, la leptina regula el consumo y gasto energético a largo plazo, mientras que la adiponectina tiene propiedades antiinflamatorias e incrementa la sensibilidad a la insulina³⁶. Se ha observado un aumento en las concentraciones de leptina en fetos y placentas de madres diabéticas y una disminución en los niveles de adiponectina en sus hijos al nacimiento. En neonatos con RCIU, los niveles de estas 2 adipocinas están disminuidos³⁷. Sin embargo, se ha observado que al año de edad estos niños presentan niveles aumentados de leptina al compararlos con niños con peso al nacer adecuado, y en adultos con antecedente de BPN se han observado niveles aumentados de esta hormona al comparar con sujetos con igual índice de masa corporal³⁸. En ratas sometidas a desnutrición *in utero*, el aumento de leptina en la etapa posnatal temprana ha sido asociado a obesidad e indicadores de síndrome metabólico en la edad adulta³⁹. Además, el peso al nacer en los valores extremos bajo y alto se ha relacionado con un mayor porcentaje de grasa en etapas posteriores de la vida⁴⁰. Posiblemente el nivel de adipocinas en etapas tempranas del desarrollo juega

un papel importante en la programación de la composición corporal del individuo. En humanos, se han observado estados de hiperleptinemia en obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en sujetos con BPN⁴¹.

Disfunción endotelial e hipertensión del adulto

Los mecanismos que median la Programación Fetal de la HTA del adulto son numerosos⁴²⁻⁴⁴. Por ejemplo, varios autores han demostrado relación con cambios en la función renal (reducción del número de nefronas), el sistema neuroendocrino (desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal), y el sistema vascular (disfunción vascular y reducción de la densidad de las arteriolas y capilares)^{45,46}. Recientemente, Ligi et al.⁴⁷ centraron su hipótesis en el origen de las anomalías vasculares y las propiedades angiogénicas endoteliales de las células formadoras de colonias (ECFC) presentes en la sangre del cordón umbilical de infantes con BPN, en comparación con bebés nacidos a término y mediante parto normal. Las ECFC son un tipo de células que se caracterizan por su capacidad de formar colonias de células endoteliales *in vitro* y reparar los daños ocasionados por el cambio en el fenotipo vascular (fig. 2A y B). Así, Ligi et al.⁴⁷ reportaron que colonias cultivadas de ECFC provenientes de niños con BPN, presentaban una reducida capacidad para formar estructuras tubulares y capilares, menor capacidad proliferativa y menor potencial angiogénico, (fig. 3A y B).

Los anteriores hallazgos proporcionan la primera evidencia en humanos de la relación entre el peso al nacer y las propiedades angiogénicas de ECFC, y un mecanismo potencial de aberración microvascular, estrechamiento arteriolar y angiogénesis reducida, descrito previamente en modelos animales⁴⁸⁻⁵⁰. Curiosamente, en niños con pesos al nacer menores de 1.500 g, estos investigadores encontraron una fuerte correlación inversa entre el peso al nacer y los «defectos angiogénicos» de las ECFC (fig. 2A). Este hallazgo es consistente con varios estudios epidemiológicos que muestran una correlación entre el riesgo de HTA en adultos jóvenes y el grado de inmadurez al nacer^{51,52}.

Óxido nítrico y Programación Fetal

La retención de sodio en ratas con hipertensión prenatal programada también puede ser el resultado del desequilibrio en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO). En el riñón, el NO cuenta con numerosas funciones importantes como la regulación de la hemodinámica renal, el mantenimiento de la perfusión medular, la modulación de la respuesta tubuloglomerular y la reabsorción de sodio tubular, lo que resulta en un efecto neto de la natriuresis y la diuresis⁵³.

Cavanal et al.⁵⁴ midieron la producción de NO en segmentos de aorta de hijos de madres diabéticas. Se observó que la producción basal de NO estaba deprimida significativamente en el grupo de hijos de madres diabéticas en comparación con el control. Tras la estimulación con la acetilcolina (ACh) o bradisinina (BK), la producción de NO aumentó significativamente en todos los grupos, pero el aumento fue de mayor magnitud en los controles. Por otra parte, la disminución renal de angiotensina 1-7 (ANG 1-7) también pueden interferir con la producción y biodisponibilidad del NO, según

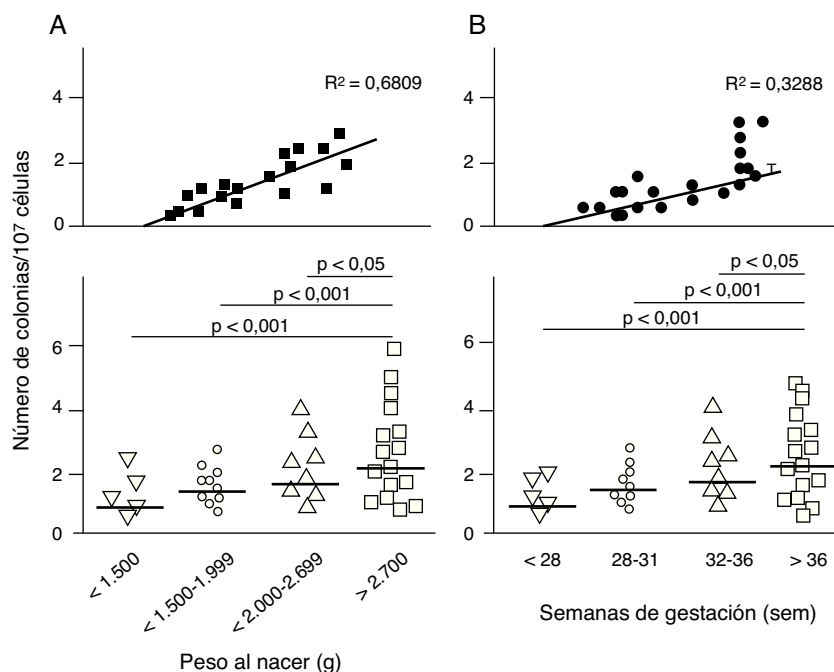


Figura 2 Efecto del bajo peso al nacer (BPN) en las propiedades angiogénicas endoteliales de células formadoras de colonias (ECFC) presentes en la sangre del cordón umbilical. Puede observarse que las células cultivadas de ECFC provenientes de infantes con BPN, presentaron menor capacidad de formar colonias (fig. 2A). Este hallazgo también fue encontrado en relación con el tiempo gestacional y el peso al nacer (fig. 2B). Tomado y modificado de Ligi I, et al. Blood. 2011;118:1699-709.

lo sugerido por Li et al.⁵⁵. Estos autores observaron que el efecto vasodilatador de la ANG 1-7 en anillos de aorta del ratón fue completamente abolido con el pretratamiento con L-NAME, un inhibidor de la sintasa del NO, indicando que NO endotelial interviene en el efecto vasodilatador de la ANG 1-7 en este modelo experimental.

El mecanismo exacto de la aparición de HTA en los hijos de madres con alteraciones metabólicas durante la gestación no es completamente entendido. Sin embargo, varios mecanismos pueden contribuir al desarrollo de HTA del adulto, reforzando la necesidad de una estrecha vigilancia del metabolismo materno y placentario durante el

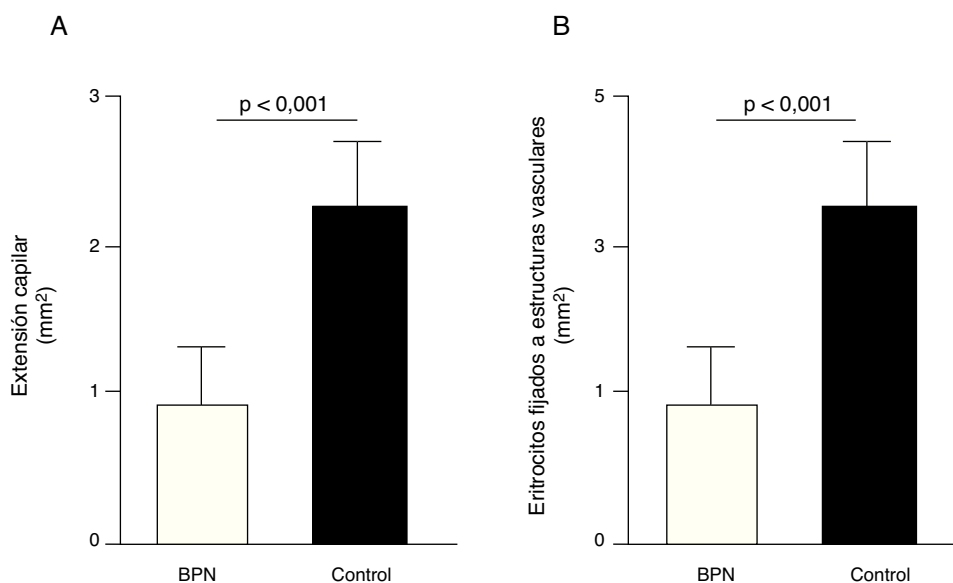


Figura 3 Efecto del bajo peso al nacer (BPN) en las propiedades proliferativas endoteliales de células formadoras de colonias (ECFC) presentes en la sangre del cordón umbilical. Puede observarse que colonias cultivadas de ECFC provenientes de infantes con BPN, presentaron reducida capacidad para formar estructuras tubulares y capilares (fig. 3A), menor capacidad proliferativa y menor potencial angiogénico (fig. 3B). Tomado y modificado de Ligi I, et al. Blood. 2011;118:1699-709.

embarazo para evitar cambios permanentes en la homeostasis de la descendencia.

Bajo peso al nacer y su relación con la función vascular y el estrés oxidativo

Es importante destacar que tanto el BPN, como el parto prematuro, inducen cambios en el desarrollo vascular, debido a la inmadurez de varios sistemas biológicos que son modulados por el medio ambiente intrauterino y extrauterino. La importancia de este cambio ambiental, como un evento clave en la etiopatogenia de la disfunción vascular, radica en el crecimiento inapropiado de los vasos sanguíneos que se desarrollan normalmente durante el parto a término. Entre muchas otras diferencias, el medio ambiente intrauterino normal es marcadamente hipóxico en comparación con el medio ambiente extrauterino. A lo largo de la gestación, el feto progresivamente se prepara para la transición hacia el medio ambiente relativamente rico en oxígeno extrauterino, como lo demuestra el aumento considerable de la concentración de enzimas antioxidantes durante las últimas semanas de gestación⁵⁶. Si el parto ocurre antes de tiempo (particularmente antes de las 32 semanas), esta preparación no se completa, y el feto queda susceptible a factores ambientales como un elevado EO⁵⁷.

Adicionalmente al estado de EO, la exposición excesiva de glucocorticoides fetales puede aumentar el riesgo de desarrollo de trastornos hipertensivos, confiriendo mayor riesgo de comorbilidad cardiovascular del adulto⁵⁸. Se ha observado que niños con BPN, en la vida adulta presentan riesgo independiente de sufrir enfermedades psiquiátricas y cardiovasculares, asociadas a desregulación de los niveles placentarios de 11 β -HSD (11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa)⁵⁹. Una menor regulación de los niveles de 11 β -HSD aumentan la exposición del feto a los glucocorticoides maternos⁶⁰ y como respuesta adaptativa, se acelera la maduración fetal intrauterina, como fue demostrado recientemente por Roghair et al.⁶¹. Adicionalmente, estos autores exploraron los orígenes tempranos de la HTA, en un modelo de rata tratadas con un inhibidor de la 11 β -HSD (CBX: carbenoxolona) durante la última semana de gestación. Se demostró que el aumento de la presión arterial se acompañaba de disfunción vascular y producción exagerada de anión superóxido (O₂⁻) en los adultos masculinos, pero no en las mujeres, en las crías expuestas a CBX. Aunque el exceso de glucocorticoides se sabe que inducen la producción de O₂⁻ vascular⁶² y el EO se ha asociado con la disfunción vascular programada^{63,64}, estas interacciones no han sido evaluadas desde una perspectiva de desarrollo.

No obstante, queda aún por responder la pregunta: ¿cómo afecta exactamente este cambio ambiental las características vasculares de niños provenientes de parto prematuro o con BPN? Una posibilidad es que la capacidad angiostática observada en recién nacidos con BPN, sea el resultado de una exposición prematura al medio extrauterino, y dicha capacidad aun no se da. Si es así, se podría especular desde un punto de vista molecular, que el BPN induce defectos en los perfiles de expresión génica que se evidencia en una angiogénesis y un desequilibrio angiostático reducidos. Dichos cambios abarcarían: a) desregulación de moléculas con propiedades angiostáticas como e-NOS y AKT⁶⁵, b) baja

regulación de metaloproteasas de matriz (MMP-2 y MMP-9)⁶⁶ que degradan la membrana basal y permiten la migración de ECFCs, y c) inapropiada regulación de factores de crecimiento vascular (VEGF, FGF, PGF), incremento de moléculas asociadas con capacidad de proliferación tumoral (PLXDC-1)⁶⁷ y disminución de citoquinas con actividad angiogénica (CXCL-1 y CXCL-5)⁶⁸, (fig. 4).

En consecuencia, una alteración del patrón de expresión génica es consistente con defectos de la vasculogénesis, falta de anastomosis, menor vasodilatación, mayor proliferación de células musculares lisas y disfunción endotelial. Sin embargo, estos hallazgos no prueban totalmente la relación causal y directa del BPN con los defectos vasculares en la vida posnatal, aunque sí sugieren que contribuyen a la alteración del potencial angiogénico de las células ECFC, como fue demostrado por Ligi I, et al.⁴⁷ (fig. 4).

Resistencia a la insulina y programación vascular y metabólica del adulto

Situaciones que alteran la función vascular durante la vida fetal y neonatal, como hiperglicemia⁶⁹, diabetes gestacional^{70,71}, resistencia a la insulina⁷² o hiperoxia⁷³, favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y endocrinas en la vida adulta⁷⁴⁻⁷⁶. Sin embargo, la relación entre un ambiente prenatal inadecuado debido a alteraciones metabólicas maternas, sigue siendo un tema de debate. Amri et al.⁷⁷ mostraron una disminución del número de nefronas en la descendencia de ratas con diabetes gestacional, tratadas con estreptozotocina (STZ) al inicio del embarazo. En otros estudios, Rocha et al.⁷⁸ y Magaton et al.⁷⁹ examinaron el efecto de la diabetes *mellitus* inducida, en ratas antes del apareamiento, sobre la presión arterial y la función renal de la descendencia. Aunque los resultados mostraron incrementos de las cifras tensionales, no se reportaron cambios en el número de nefronas luego del aislamiento glomerular. Por el contrario, Tran et al.⁸⁰, mostraron en ratones diabéticos Tg-Hoxb7, que los riñones de crías recién nacidas de madres diabéticas tenían glomérulos con menor área funcional y reducción relativa del número de nefronas. Este resultado está de acuerdo con lo reportado por Ortiz et al.⁸¹ al estudiar ratas tratadas con dexametasona en diferentes períodos durante el embarazo, y observar reducción del número glomerular en las crías tratadas.

Además de la aparición de HTA en los hijos provenientes de madres con diabetes gestacional, se ha observado mayor riesgo de obesidad⁸² y diabetes *mellitus* tipo 2⁸³. Silverman et al.⁸⁴ evaluaron la descendencia de mujeres con diabetes *mellitus* pregestacional (tipo 1 y tipo 2) y diabetes gestacional. Se observó que la prevalencia de intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina fue significativamente mayor en estos grupos al ser comparados con el control. Resultados similares fueron obtenidos por Pettitt et al.⁸⁵, quienes estudiaron el efecto de la tolerancia a la glucosa anormal en la descendencia durante el embarazo de mujeres indígenas PIMA. Los autores correlacionaron las anomalías metabólicas que existen en el embarazo diabético, con estados de resistencia a la insulina, HTA, obesidad y diabetes en los hijos. El mecanismo por el cual la hiperglicemia materna aumenta el riesgo metabólico en los hijos aún no se conoce completamente. Es posible que el aumento en la oferta

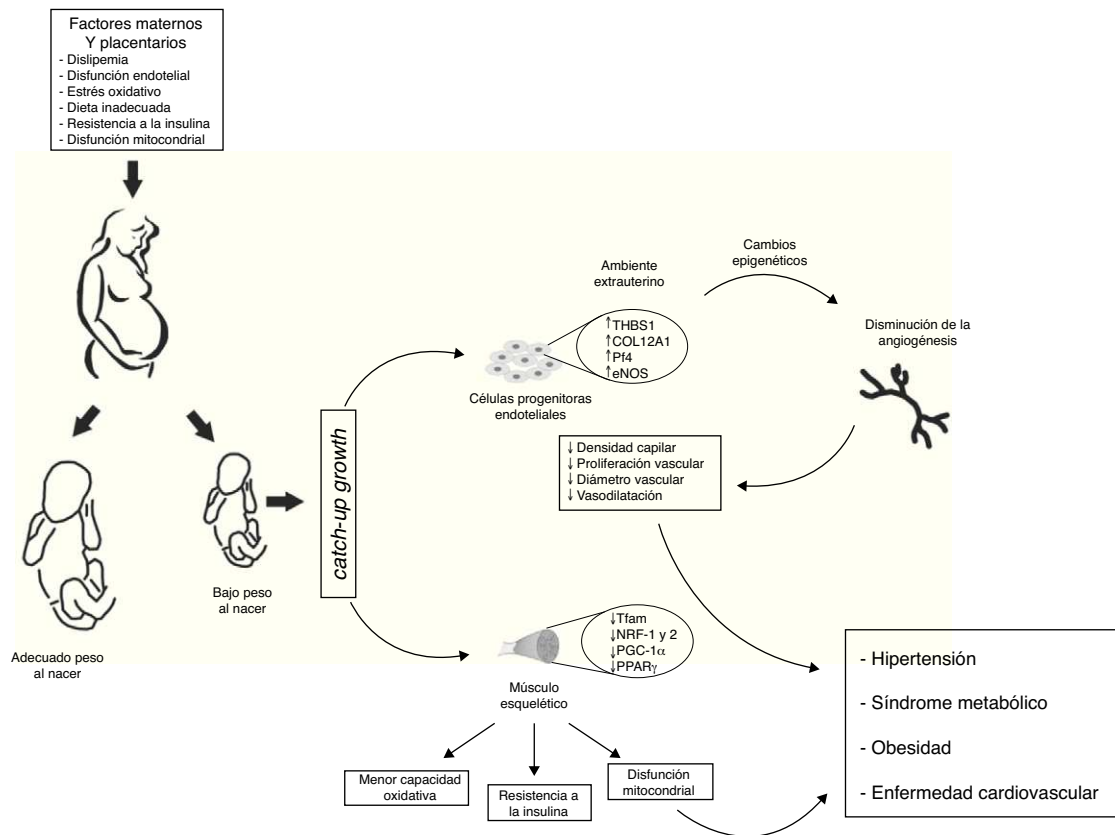


Figura 4 Modelo propuesto de programación de la salud fetal intrauterina y sus consecuencias en la salud de la edad adulta. Las células progenitoras endoteliales provenientes de infantes con bajo peso al nacer (BPN), presentan menor potencial angiogénico (\downarrow densidad capilar, \downarrow diámetro vascular, \downarrow proliferación de células endoteliales y \downarrow vasodilatación). A nivel vascular esos cambios adaptativos se reflejan en cambios transcripcionales en las rutas metabólicas y del crecimiento vascular. Algunos de estos cambios se obtienen mediante la modificación de la regulación epigenética de los genes (TSBS1, COL12A1, P14, eNOS). En músculo esquelético cambios en el ambiente intrauterino (hipoxia fetal) inducen cambios epigenéticos de genes con función metabólica posnatal (Tfam, NRF-1 y 2, PGC-1 α , PPAR γ), que se traducen en menor capacidad oxidativa, disfunción mitocondrial, y resistencia a la insulina. En consecuencia, infantes con BPN presentan presión arterial más elevada y mayor riesgo de HTA, obesidad, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en la vida adulta.

de la glucosa para el feto pudiera actuar como un estímulo para mejorar la producción de insulina y exponer al feto a la hiperinsulinemia. Se postula también que el aumento de la producción de leptina fetal puede contribuir al trastorno metabólico en la etapa posnatal^{86,87}. Un aumento de las concentraciones de hormonas como la insulina y la leptina, en períodos críticos del desarrollo, pueden originar un metabolismo «endógeno teratogénico disfuncional»⁸⁸. Por ejemplo, las crías de ratas hiper-glucémicas desarrollan «programación metabólica» de las neuronas del hipotálamo (neuro-peptidérgicas), provocando un aumento de su actividad neuropéptica y orexigénica, lo cual podría conducir a un estado de hiperfagia y al consecuente aumento de peso⁸⁹.

Además del efecto de la insulina en el metabolismo de los hidratos de carbono, esta hormona participa en otras funciones, incluyendo la modificación del metabolismo de los lípidos y las proteínas, transporte de aminoácidos e iones, regulación del ciclo celular, apoptosis y síntesis de NO^{90,91}. Además de la insulina, otras hormonas, como la angiotensina II (ANG II) y la norepinefrina, pueden influir en varios procesos biológicos relacionados a la aparición de

HTA^{92,93}. La ANG II afecta la señalización de la insulina a través de la vía de las proteínas SOCS-3. Se postula también que la ANG II actúa a través del receptor AT-1 disminuyendo la producción de NO insulino-dependiente, por la inhibición de las proteínas ERK-1/2 y la activación de JNK⁹⁴. Por otra parte, la ANG II, a través del receptor AT-1, aumenta la actividad de la NADPH oxidasa, incrementando la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS)⁹⁵. Recientemente, Zhou et al.⁹⁶ demostraron que la regulación de la ANG II y el estrés oxidativo se asocian con disfunción endotelial y resistencia a la insulina en pacientes hipertensos sensibles a la excreción de sodio renal.

La excreción renal de sodio es otro factor importante que contribuye a la aparición de HTA del adulto. Rocco et al.⁹⁷ estudiaron la excreción de sodio de los hijos diabéticos, con y sin sobrecarga de sodio, y observó que, en condiciones normales, los hijos de madres diabéticas presentaron valores de excreción de sodio similar al grupo control. Sin embargo, luego de la sobrecarga de sodio, los hijos de madres diabéticas no alcanzaron los valores de excreción de sodio del grupo control. De manera semejante, Nehiri et al.⁹⁸ examinaron la excreción de sodio de hijos de

madres diabéticas que recibieron una dieta alta en sodio durante 3 días consecutivos. El estudio de la corteza renal, en los hijos de madres diabéticas, reveló un aumento de la expresión del canal epitelial de sodio (ENAC) y sodio/potasio ATPasa (Na^+/K^+ ATPasa), sin cambios en el intercambiador de sodio/hidrógeno (NHE^3) o de otros transportadores, sugiriendo que la retención de sodio se debía al aumento en la reabsorción de los segmentos distales de la nefrona.

Desarrollo *in utero* muscular y resistencia a la insulina

Las fibras musculares esqueléticas representan un arreglo molecular heterogéneo, y según su tipo de metabolismo, se denominan fibras tipo I, IIa, IIb y IIx. Estas, a su vez, expresan funciones fisiológicas distintas proporcionadas por la especificidad de sus cadenas de isoformas de miosina⁹⁹. A comienzos del desarrollo fetal, la mayor expresión de fibras musculares es del tipo I, mientras que las fibras tipo IIa, IIb y IIx se desarrollan en etapas gestacionales más tardías. En modelos animales que presentan el mismo desarrollo embrionario que el humano, (p. ej.: ovejas y cerdos), el principal momento formación de fibras musculares, aparece en la segunda mitad de la gestación, mientras que la expresión de la función metabólica se establece antes del nacimiento^{100,101}. Por lo tanto, sería razonable formular la hipótesis que el músculo esquelético sea un objetivo clave para la programación prenatal, pues un cambio en el ambiente intrauterino podría afectar su composición y la función en la edad adulta. De hecho, varios autores han comprobado que la disminución de las fibras de tipo I y IIa, en sujetos con BPN, se acompaña de una marcada reducción en la capacidad oxidativa muscular, situación que se ha asociado a resistencia a la insulina y obesidad en la etapa adulta^{102,103} (fig. 4). De forma paralela, Zhu et al.¹⁰⁴ observaron que la descendencia de las madres que recibieron una dieta con restricción de nutrientes y calorías, durante el último trimestre de embarazo, presentaron una disminución en el número de fibras musculares y un aumento relativo en el número de fibras tipo IIb en comparación con los hijos alimentados ad libitum.

Recientemente, Thorn et al.¹⁰⁵ estudiando un modelo de insuficiencia placentaria crónica, demostraron que los niveles del receptor de insulina en músculo esquelético se incrementaron en un 80%, mientras que expresión de la subunidad catalítica de fosfatidil-inositol 3 quinasa (PI3K) y de la proteína-quinasa-B (Akt/PKB), fueron suprimidos un 36 y 37%, respectivamente. Estos cambios sugieren una estrategia de adaptación metabólica para la supervivencia en casos de RCIU, pero con consecuencias potencialmente perjudiciales en la regulación de los hidratos de carbono y en la sensibilidad a la insulina en la vida posnatal. De hecho, se ha observado que en hijos que han cursado con RCIU, los niveles en músculo de AKT-2, PI3K y GLUT-4, fueron menores en comparación con los hijos con crecimiento normal¹⁰⁶. Estos hallazgos sugieren que, a pesar que los fetos con RCIU presentan mayor abundancia en los receptores de insulina en músculo esquelético, el reducido número de moléculas responsable de la activación de los GLUT-4, podría explicar, en parte, la aparición de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en la edad adulta.

Bioenergética mitocondrial: papel de la mitocondria

La pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) y la inducción de la permeabilidad transitoria mitocondrial se encuentran estrechamente relacionadas con eventos mitocondriales durante la apoptosis, como evento propio de las células¹⁰⁷, y con algunas complicaciones durante la gestación como RCIU, prematuridad y BPN¹⁰⁸. La principal consecuencia de la apertura prolongada del poro de permeabilidad transitoria mitocondrial es la despolarización debida a la desaparición del gradiente de protones, y la consecuente inhibición de la respiración mitocondrial. En condiciones de hipoxia fetal, el exceso de ROS genera un aumento en los niveles Ca^{2+} citosólico, provocando su acumulación en la mitocondria y, con ello, la pérdida del $\Delta\psi_m$. Se ha reportado que los ROS pueden disminuir la biogénesis mitocondrial (BM) y alterar el funcionamiento mitocondrial, produciendo disfunción mitocondrial placentaria con el consecuente empeoramiento de la hipoxia tisular y alteraciones del desarrollo placentario^{109,110}. Esto se ha observado a través de la disminución en la expresión de diversos reguladores de la BM, entre ellos, el factor de transcripción mitocondrial A (Tfam) y los factores respiratorios nucleares 1 y 2 (NRF-1 y NRF-2). También en placentas de gestantes con BPN, se han observado cambios mitocondriales bioenergéticos y funcionales^{111,112}. Ali F et al.¹¹³ reportaron que, en células endoteliales, la activación del PGC-1 α induce la expresión de la hemoxigenasa, una proteína de respuesta al EO. Recientemente, Barrès R et al.¹¹⁴ encontraron una correlación negativa entre la hipermetilación de citosinas (no CpG) del promotor del PGC-1 α , y la expresión proteica y la densidad mitocondrial en células musculares de sujetos con diabetes *mellitus* tipo 2. Adicionalmente, en ratones que recuperan su estado nutricional, hubo una restauración de los niveles de la eNOS y la BM en tejido adiposo y músculo, asociándose además a reducción de peso en comparación con ratones normales¹¹⁵.

Del mismo modo, defectos en la BM y otros relacionados con su morfogénesis, afectan la actividad enzimática y reducen la capacidad oxidativa, conduciendo al aumento de los niveles de lípidos intramiocelulares. Aunado a la incapacidad de la mitocondria para utilizar estos sustratos metabólicos, la acumulación de algunos metabolitos nocivos para su función (p. ej.: ceramidas, diacilglicerol y ROS) en el músculo esquelético, inducen un deterioro en las vías de señalización de la insulina y la consecuente reducción de la captación de glucosa¹¹⁵. Asimismo, alteraciones en las vías de señalización en algunos factores de transcripción que inducen BM, como el PGC-1 α y el PPAR γ , se han encontrado disminuidos como resultado del cambio en el ambiente intrauterino^{116,117} (fig. 4). En consecuencia, el deterioro en la captación y oxidación de los ácidos grasos, junto a una menor capacidad antioxidante y un incremento del estado de EO en la vida posnatal, caracterizan la disregulación metabólica en los sujetos con alteraciones en el crecimiento intrauterino. Sin embargo, otros mecanismos, podrían ser modulados por los cambios en el fenotipo celular embrionario, resultado de esta adaptación metabólica.

Perspectivas futuras

Las observaciones epidemiológicas de Barker et al.⁵⁻⁷ demostraron tempranamente que adultos que habían tenido un evento coronario o presentaban síndrome metabólico, habían sido pequeños al nacer y permanecieron delgados durante los primeros 3 años de vida. Este retraso del crecimiento fetal, junto al posterior y desproporcionado crecimiento posnatal, se asoció con resistencia a la insulina y disfunción endotelial en la vida adulta. El músculo esquelético es el principal sitio del metabolismo de los hidratos de carbono y de los ácidos grasos, por lo que cualquier aberración en el desarrollo muscular *in utero*, facilitaría la expresión de enfermedades en la etapa adulta. Asimismo, alteraciones de la distribución de la fibra muscular, cambios en la señalización por la insulina, una reducida capacidad angioneica y una función mitocondrial alterada, son eventos importantes en el desarrollo de enfermedades cardio-metabólicas de los adultos nacidos con BPN, (fig. 4).

El siguiente paso en el camino de las posibles hipótesis de Programación Fetal descritas en esta revisión, sería la comprobación experimental en humanos, en estados metabólicos alterados como preeclampsia, diabetes gestacional, e hipertensión inducida por el embarazo, factores de riesgo asociados a la Programación Fetal de la salud en la edad adulta. También sería interesante explorar algunas vías de señalización relacionadas con la biogénesis mitocondrial (PCG-1 α , Tfam, NRF-1 y NRF-2), estado redox (NFK β) y cambios en la demanda energética (MAPK). En la actualidad, se sabe muy poco de los cambios en la función vascular y la biogénesis mitocondrial en estados metabólicos relacionados con la Programación Fetal de las enfermedades crónicas no transmisibles. Se postula que dicho efecto podría desempeñar un efecto en la atenuación relacionada con la edad mitocondrial y «disfunción» en enfermedades relacionadas al metabolismo oxidativo como miopatías, cáncer y enfermedad mental.

La lactancia materna prolongada, el retraso en la introducción de la alimentación complementaria¹¹⁸, la carga proteica en el primer año de vida, la práctica de ejercicio físico durante la gestación¹¹⁹, etc., son pasos reales sobre los que camina la Pediatría, la Endocrinología y la Gineco-obstetricia de hoy¹²⁰.

Financiación

El presente estudio no tuvo ninguna fuente externa de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martínez de Villarreal L. Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. *Med Univer.* 2008;10:108-13.
- Vieau D. Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World J Diabetes.* 2011;2:116-33.
- Hall JG. The importance of the fetal origin of adult disease for geneticists. *Clin Genet.* 2007;72:67-72.
- Bloomfield FH. Epigenetic modifications may play a role in the developmental consequences of early life events. *J Neurodev Disord.* 2011;3:348-55.
- Barker DPJ. Fetal programming: influences on development and disease in later life. NIH Monograph Series. New York: Marcel Dekker; 2000.
- Baker JL, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357:2329-33.
- Barker DJP, Osmond C, Winter PD, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischemic heart disease. *Lancet.* 1989;2:577-80.
- Berthold Koletzko, Peter Dodds, Hans Akerblom, Margaret Ashwell. Early nutrition and its later consequences: new opportunities Perinatal Programming of Adult Health - EC Supported Research. Springer Science+Business Media, Inc; 2005.
- Cutfield WS, Hofman PL, Vickers M, Breier B, Blum WF, Robinson EM. IGFs and binding proteins in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:235-9.
- Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:402-6.
- Leon DA, Lithell H, Vagero D, McKeigue P, Koupilova I, Mohsen R. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998;317:241-5.
- Fall CH, Stein CE, Kumaran K, Cox V, Osmond C, Barker DJ. Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India. *Diabetic Med.* 1998;15:220-7.
- Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome. *Br Med Bull.* 2001;60:103-21.
- Pinho Franco MDC, Nigro D. Intrauterine undernutrition-renal and vascular origin of hypertension. *Cardiovascular Research.* 2003;60:228-34.
- Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT. Intrauterine growth restriction: fetal programming of hypertension and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:101-6.
- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano I, et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *Hypertension.* 1997;29:736-43.
- Fernandez Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2006;88:234-43.
- Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008;300:2886-97.
- Chiossi G, Costantine MM, Tamayo E, Orise P, Hankins GD, Saade GR, et al. Effect of age and gender on the progression of adult vascular dysfunction in a mouse model of fetal programming lacking endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:H297-305.
- Lau C, Rogers JM, Desai M, Ross MG. Fetal Programming of Adult Disease: Implications for Prenatal Care. *Obstet Gynecol.* 2011;117:978-85.
- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences. *Physiology.* 2006;21:29-37.
- Camici GG, Sudano I, Noll G, Tanner FC, Lüscher TF. Molecular pathways of aging and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:134-7.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115:e290-6.
- Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2006;88:234-43.
- Barker DJ. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 3:2-7.

26. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62-7.
27. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet*. 2004;363:1642-5.
28. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: cohorts after randomised trials. *Lancet*. 2001;357:413-9.
29. Ross MG, Beall MH. Adult sequelae of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32:213-8.
30. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:44-50.
31. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the catch-up growth hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:71-3.
32. Yan X, Huang Y, Zhao JX, Long NM, Uthlaut AB, Zhu MJ, et al. Maternal obesity-impaired insulin signaling in sheep and induced lipid accumulation and fibrosis in skeletal muscle of offspring. *Biol Reprod*. 2011;85:172-8.
33. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:85-96.
34. Karakosta P, Chatzi L, Plana E, Margioris A, Castanas E, Kogevas M. Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25:150-63.
35. Wang J, Shang LX, Dong X, Wang X, Wu N, Wang SH, et al. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50:432-8.
36. Gualillo O, González-Juanatey JR, Lago F. The Emerging Role of Adipokines as Mediators of Cardiovascular Function: Physiologic and Clinical perspectives. *TCM*. 2007;17:275-83.
37. Dunger D, Ong K. Abundance of adiponectin in the newborn. *Clinical Endocrinology*. 2004;61:416-7.
38. Aguilar AC, Mateus JC, Ramírez-Vélez R, Mosquera M, Echeverry I, Ortega JG, et al. Potencial efecto del ejercicio físico y del consumo de micronutrientes durante la gestación en factores maternos y placentarios asociados a Enfermedades Crónicas No transmisibles (ECNT) del adulto. *Colom Med*. 2009;4:425-36.
39. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. 2007;92:287-98.
40. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18:409-16.
41. McMillen IC, Muhlhausler BS, Duffield JA, Yuen BS. Prenatal programming of postnatal obesity: fetal nutrition and the regulation of leptin synthesis and secretion before birth. *Proc Nutr Soc*. 2004;63:405-12.
42. Keijzer-Veen MG, Finken MJ, Nauta J, Dekker FW, Hille ET, Frölich M, et al. Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Is blood pressure increased 19 years after intrauterine growth restriction and preterm birth? A prospective follow-up study in The Netherlands. *Pediatrics*. 2005;116:725-31.
43. Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of high systolic blood pressure in early adulthood: socioeconomic factors and familial effects. *Epidemiology*. 2005;16:635-40.
44. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation*. 2005;112:3430-6.
45. Cheung YF, Wong KY, Lam BC, Tsoi NS. Relation of arterial stiffness with gestational age and birth weight. *Arch Dis Child*. 2004;89:217-21.
46. Ligi I, Grandvuillemin I, Andres V, Dignat-George F, Simeoni U. Low birth weight infants and the developmental programming of hypertension: a focus on vascular factors. *Semin Perinatol*. 2010;34:188-92.
47. Ligi I, Simoncini S, Tellier E. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood*. 2011;118:1699-709.
48. Mitchell P, Liew G, Rochtchina E. Evidence of arteriolar narrowing in low-birth-weight children. *Circulation*. 2008;118:518-24.
49. Kistner A, Jacobson L, Jacobson SH, Svensson E, Hellstrom A. Low gestational age associated with abnormal retinal vascularization and increased blood pressure in adult women. *Pediatr Res*. 2002;51:675-80.
50. Pladys P, Sennlaub F, Brault S. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R1580-8.
51. Bilge I, Poyrazoglu S, Bas F, Emre S, Sirin A, Gokalp S. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in term small-for-gestational age children. *Pediatr Nephrol*. 2011;26:119-26.
52. Keijzer-Veen MG, Dülger A, Dekker FW, Nauta J, Van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:509-16.
53. Mount PF, Power DA. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis. *Acta Physiol*. 2006;187:433-46.
54. Cavanal MF, Gomes GN, Forti AL, Rocha SO, Franco MC, Fortes ZB, et al. The influence of L-arginine on blood pressure, vascular nitric oxide and renal morphology in the offspring from diabetic mothers. *Pediatr Res*. 2007;62:145-50.
55. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension*. 1997;29:394-400.
56. Frank L, Sosenko IR. Prenatal development of lung antioxidant enzymes in four species. *J Pediatr*. 1987;110:106-10.
57. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23:161-6.
58. Kibler JL, Joshi K, Ma M. Hypertension in relation to post-traumatic stress disorder and depression in the US National Comorbidity Survey. *Behav Med*. 2009;34:125-32.
59. Dy J, Guan H, Sampath-Kumar R, Richardson BS, Yang K. Placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is reduced in pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth Restriction: evidence that this is associated with an attenuated ratio of cortisone to cortisol in the umbilical artery. *Placenta*. 2008;29:193-200.
60. Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring. *Eur J Neurosci*. 2000;12:1047-54.
61. Roghair RD, Segar JL, Volk KA, Chappleau MW, Dallas LM, Sorenson AR, et al. Vascular nitric oxide and superoxide anion contribute to sex-specific programmed cardiovascular physiology in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R651-62.
62. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003;92:81-7.

63. Cambonie G, Comte B, Zyzdorczyk C, Ntimbane T, Germain N, Lê 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.
64. Franco Mdo C, Dantas AP, Akamine EH, Kawamoto EM, Fortes ZB, Scavone C, et al. Enhanced oxidative stress as a potential mechanism underlying the programming of hypertension in utero. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40:501–9.
65. Zhang Y, Fisher N, Newey SE, Smythe J, Tatton L, Tsaknakis G, et al. The impact of proliferative potential of umbilical cord-derived endothelial progenitor cells and hypoxia on vascular tubule formation in vitro. *Stem Cells Dev.* 2009;18:359–75.
66. Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead. *Cardiovasc Res.* 2008;78:203–12.
67. Beaty RM, Edwards JB, Boon K, Siu IM, Conway JE, Riggins GJ. PLXDC1 (TEM7) is identified in a genome-wide expression screen of glioblastoma endothelium. *J Neurooncol.* 2007;81:241–8.
68. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Chemokines as mediators of neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1928–36.
69. Ingram DA, Lien IZ, Mead LE, Estes M, Prater DN, Derr-Yellin E, et al. In vitro hyperglycemia or a diabetic intrauterine environment reduces neonatal endothelial colony-forming cell numbers and function. *Diabetes.* 2008;57:724–31.
70. Roman AS, Rebarber A, Fox NS, Klauser CK, Istwan N, Rhea D, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:723–7.
71. Tsadok MA, Friedlander Y, Paltiel O, Manor O, Meiner V, Hochner H, et al. Obesity and blood pressure in 17-year-old offspring of mothers with gestational diabetes: insights from the Jerusalem Perinatal Study. *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:906154.
72. Gomes GN, Gil FZ. Prenatally programmed hypertension: role of maternal diabetes. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44:899–904.
73. Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:L1073–84.
74. Roseboom TJ, Van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–45. *Heart.* 2000;84:595–8.
75. Aerts L, Van Assche FA. Intra-uterine transmission of disease. *Placenta.* 2003;24:905–11.
76. Barker DJ, Bagby SP, Hanson MA. Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:700–7.
77. Amri K, Freund N, Vilar J, Merlet-Benichou C, Lelievre-Pegorier M. Adverse effects of hyperglycemia on kidney development in rats: in vivo and in vitro studies. *Diabetes.* 1999;48:2240–5.
78. Rocha SO, Gomes GN, Forti AL, Do Carmo Pinho FM, Fortes ZB, De Fatima CM, et al. Long-term effects of maternal diabetes on vascular reactivity and renal function in rat male offspring. *Pediatr Res.* 2005;58:1274–9.
79. Magaton A, Gil FZ, Casarini DE, Cavanal MF, Gomes GN. Maternal diabetes mellitus - early consequences for the offspring. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:37–43.
80. Tran S, Chen YW, Chenier I, Chan JS, Quaggin S, Hebert MJ, et al. Maternal diabetes modulates renal morphogenesis in offspring. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:943–52.
81. Ortiz LA, Quan A, Zarzar F, Weinberg A, Baum M. Prenatal dexamethasone programs hypertension and renal injury in the rat. *Hypertension.* 2003;41:328–34.
82. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S169–74.
83. Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:119–24.
84. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care.* 1995;18:611–7.
85. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Long-term effects on offspring. *Diabetes.* 1991;40 Suppl 2:126–30.
86. Tapanainen P, Leinonen E, Ruokonen A, Knip M. Leptin concentrations are elevated in newborn infants of diabetic mothers. *Horm Res.* 2001;55:185–90.
87. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Leslie H, McCance DR. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood in diabetic and nondiabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1326–32.
88. Plagemann A. 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med.* 2004;32:297–305.
89. Franke K, Harder T, Aerts L, Melchior K, Fahrenkrog S, Rodekamp E, et al. 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res.* 2005;1031:276–83.
90. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001;414:799–806.
91. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:165–9.
92. Peliciari-Garcia RA, Marcal AC, Silva JA, Carmo-Buonfiglio D, Amaral FG, Afeche SC, et al. Insulin temporal sensitivity and its signaling pathway in the rat pineal gland. *Life Sci.* 2010;87:169–74.
93. Velloso LA, Folli F, Perego L, Saad MJ. The multi-faceted crosstalk between the insulin and angiotensin II signaling systems. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:98–107.
94. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest.* 1997;100:2158–69.
95. Skultetyova D, Filipova S, Rieckansky I, Skultety J. The role of angiotensin type 1 receptor in inflammation and endothelial dysfunction. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2007;2:23–7.
96. Zhou MS, Schulman IH, Rajj L. Vascular inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension: role of nuclear factor kappa B activation. *J Hypertens.* 2010;28:527–35.
97. Rocco L, Gil FZ, Da Fonseca Pletiskaitz TM, De Fátima Cavanal M, Gomes GN. Effect of sodium overload on renal function of offspring from diabetic mothers. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:2053–60.
98. Nehiri T, Duong Van Huyen JP, Viltard M, Fassot C, Heudes D, Freund N, et al. Exposure to maternal diabetes induces salt-sensitive hypertension and impairs renal function in adult rat offspring. *Diabetes.* 2008;57:2167–75.
99. Picard B, Lefaucheur L, Berri C, Duclos MJ. Muscle fibre ontogenesis in farm animal species. *Reprod Nutr Dev.* 2002;42:415–31.

100. Tilley RE, McNeil CJ, Ashworth CJ, Page KR, Mcardle HJ. Altered muscle development and expression of the insulin-like growth factor system in growth retarded fetal pigs. *Domest Anim Endocrinol.* 2007;32:167–77.
101. Fahey AJ, Brameld JM, Parr T, Buttery PJ. Ontogeny of factors associated with proliferation and differentiation of muscle in the ovine fetus. *J Anim Sci.* 2005;83:2330–8.
102. Malenfant P, Joannis DR, Theriault R, Goodpaster BH, Kelley DE, Simoneau JA. Fat content in individual muscle fibers of lean and obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1316–21.
103. Schuler M, Ali F, Chambon C. PGC1alpha expression is controlled in skeletal muscles by PPARbeta, whose ablation results in fiber-type switching, obesity, and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2006;4:407–14.
104. Zhu MJ, Ford SP, Means WJ, Hess BW, Nathanielsz PW, Du M. Maternal nutrient restriction affects properties of skeletal muscle in offspring. *J Physiol.* 2006;575:241–50.
105. Thorn SR, Regnault TR, Brown LD. Intrauterine growth restriction increases fetal hepatic gluconeogenic capacity and reduces messenger ribonucleic acid translation initiation and nutrient sensing in fetal liver and skeletal muscle. *Endocrinology.* 2009;150:3021–30.
106. Muhlhausler BS, Duffield JA, Ozanne SE, Pilgrim C, Turner N, Morrison JL, et al. The transition from fetal growth restriction to accelerated postnatal growth: a potential role for insulin signalling in skeletal muscle. *J Physiol.* 2009;587:4199–211.
107. Wang Q, Frolova AI, Purcell S, Adastra K, Schoeller E, Chi MM, et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in cumulus cells of type I diabetic mice. *PLoS One.* 2010;5:e15901.
108. Wakefield SL, Lane M, Mitchell M. Impaired mitochondrial function in the preimplantation embryo perturbs fetal and placental development in the mouse. *Biol Reprod.* 2011;84:572–80.
109. Lattuada D, Colleoni F, Martinelli A, Garretto A, Magni R, Radaelli T, et al. Higher mitochondrial DNA content in human IUGR placenta. *Placenta.* 2008;29:1029–33.
110. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18:186–94.
111. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006;45:189–200.
112. Wang Y, Walsh SW. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta.* 1998;19:581–6.
113. Ali F, Ali NS, Bauer A, Boyle JJ, Hamdulay SS, Haskard DO, et al. PPARdelta and PGC1alpha act cooperatively to induce haem oxygenase-1 and enhance vascular endothelial cell resistance to stress. *Cardiovasc Res.* 2010;85:701–10.
114. Barrès R, Osler ME, Yan J, Rune A, Fritz T, Caidahl K, et al. Non-CpG methylation of the PGC-1alpha promoter through DNMT3B controls mitochondrial density. *Cell Metab.* 2009;10:189–98.
115. Petersen NK, Befroy D, Dufour S. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003;5622:1140–2.
116. Schaiff WT, Bildirici I, Cheong M, Chern PL, Nelson DM, Sadovsky Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4267–75.
117. Schaiff WT, Knapp Jr FF, Barak Y, Biron-Shental T, Nelson DM, Sadovsky Y. Ligand-activated peroxisome proliferator activated receptor gamma alters placental morphology and placental fatty acid uptake in mice. *Endocrinology.* 2007;148:3625–34.
118. Ramírez-Vélez R, Echeverry I, Ortega JG, Mosquera M, Salazar B, Girón SL, et al. A factorial randomized controlled trial to evaluate the effect of micronutrients supplementation and regular aerobic exercise on maternal endothelium-dependent vasodilatation and oxidative stress of the newborn. *Trials.* 2011;12:60.
119. Ramírez-Vélez R, Aguilar de Plata AC, Mosquera-Escudero M, Echeverri I, Ortega JG, Salazar B, et al. Influence of regular aerobic exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation and Cardio-respiratory Fitness in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:1601–8.
120. Moreno-Villares JM, Galiano MJ. La programación metabólica: cómo influye la alimentación en el período de lactante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular del adulto. *Nutr Clin Med.* 2009;III:109–21.
121. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 2003;11:496–506.
122. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics.* 2004;114:e29–36.