

# BIOLOGÍA

## Impacto de la programación fetal y la nutrición durante el primer año de vida en el desarrollo de obesidad y sus complicaciones

*Impact of fetal programming and nutrition during the first year of life in obesity development and its complications*

Nayely Garibay-Nieto, América Liliana Miranda-Lora

---

*Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.*

### Resumen

La “Programación *in utero*” se refiere a las adaptaciones fisiológicas o metabólicas que adquiere el feto en respuesta a un microambiente adverso con un pobre aporte de nutrientes y oxígeno, o bien a un abastecimiento exagerado de los mismos que suceden en una etapa crítica del desarrollo estructural o funcional de ciertos órganos, y que influyen de manera permanente en las condiciones en las que el individuo se enfrentará a la vida extrauterina. En lo que respecta a obesidad, existen factores fetales y nutricionales que pueden programar al organismo y favorecer la acumulación de tejido adiposo, el escaso desarrollo del tejido muscular y las alteraciones cardiometabólicas relacionadas. Diabetes gestacional, preeclampsia, insuficiencia placentaria, hipertensión materna y sobrealimentación de la madre en el embarazo son factores de riesgo relacionados con el desarrollo de resistencia a la insulina, obesidad y diabetes mellitus en la vida postnatal. En cuanto a la “Programación nutricional” es reconocido que un crecimiento rápido y una sobrealimentación en etapas tempranas de la vida favorecen el desarrollo de obesidad en forma independiente al peso manifestado al nacer. Uno de los factores que más se ha estudiado en la programación nutricional es el efecto de la lactancia, y aunque los resultados son contro-

### Summary

Fetal programming refers to abnormal somatic and functional development of target tissues in response to over nutrition or to adverse stimulus with a deficient supply of nutrients and oxygen through the placenta that is experienced during crucial periods of fetal growth. These early responses may have an impact on metabolic processes and hormonal homeostasis resulting in functional aberrations and metabolic diseases during childhood tracking into adulthood. The greater propensity to obesity is characterized by central and visceral adipose tissue deposit, lack of skeletal muscle development and insulin resistance related cardio metabolic risk factors. Nutritional programming during early infancy is influenced by accelerated postnatal growth induced by hypercaloric over nutrition that seems to be independent of birth weight. Although controversies may exist, breastfeeding must be encouraged since multiple advantages including obesity prevention have been described. The recognition that intrauterine insult as well as early life nutritional experiences have a role in the etiology of obesity epidemic suggests that interventional measures should be directed towards improvement of a healthy nutrition in mothers, babies, infants and children.

[www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)

---

Solicitud de sobretiros: Dra. Nayely Garibay Nieto, Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 08-09-2008.

Fecha de aprobación: 09-10-2008.

versiales, es aceptado que debe favorecerse la alimentación con leche materna debido a los efectos benéficos a los que se relaciona, incluyendo la posible disminución del riesgo de obesidad.

**Palabras clave.** Obesidad; factores fetales; factores nutricionales; complicaciones; nutrición; desarrollo fetal.

Estudios recientes han demostrado que la desregulación en la disponibilidad de sustratos energéticos, tanto en la vida prenatal como postnatal, predisponen al desarrollo de procesos de adaptación metabólica y hormonal que persisten a lo largo de la vida y que se relacionan con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. La obesidad es en nuestros días una entidad enfáticamente prevalente y se ha relacionado con procesos mórbidos que se establecen desde un ambiente intrauterino adverso. En la gran mayoría de los casos es factible detectar además un componente hereditario probablemente poligénico, asociado a un ambiente natural y social, y por supuesto a fenómenos epigenéticos.<sup>1</sup> Las dos alteraciones fundamentales que intervienen en la programación fetal de la obesidad son el desarrollo del adipósito, incluida la producción de adipocinas, y las vías neuroendocrinas que regulan el apetito y el gasto energético.

### Retardo intrauterino del crecimiento (RIUC)

El crecimiento adecuado del feto depende de la viabilidad de la unidad feto-placentaria, la cual radica en el establecimiento de un flujo placentario adecuado, así como de un intercambio eficiente y suficiente de nutrientes y oxígeno a través de la misma. Las arterias espirales que invaden el trofoblasto en el lado materno establecen un flujo de baja resistencia y alta capacidad, mientras que en la porción fetal, la proliferación de las arteriolas en las vellosidades favorecen una superficie extensa de baja resistencia que propicia un intercambio extenso de los nutrientes. La insuficiencia placentaria se define por una incapacidad para abastecer en forma óptima las demandas del feto

**Key words.** Obesity; fetal factors; nutritional factors; nutrition disorders; over nutrition; growth, fetal.

a lo largo de toda la gestación, lo cual condiciona el desarrollo de procesos de adaptación que suelen persistir a lo largo de la vida postnatal. Se ha descrito una disminución de las moléculas transportadoras de aminoácidos a nivel placentario, lo cual condiciona un insuficiente abastecimiento al feto. Algunos estudios han demostrado un incremento de la relación glicina/valina a nivel del líquido amniótico y en sangre del cordón umbilical, lo cual es un indicador de desnutrición proteico-calórica. Por otro lado, la disponibilidad de glucosa depende completamente del transporte activo mediado por GLUT-3 desde la madre hacia la placenta, y de GLUT-1 de la placenta al feto, ya que generalmente la capacidad de gluconeogénesis y gluconeogénesis es limitada. Otros estudios han demostrado que en fetos con RIUC, la capacidad de respuesta de secreción de insulina por células  $\beta$  pancreáticas está limitada, probablemente como una respuesta de adaptación ante niveles de glucosa depletados durante la gestación;<sup>2,3</sup> sin embargo, diferentes autores no encuentran esta alteración.<sup>4,5</sup> Parecería no existir diferencia estadísticamente significativa en lo que respecta a la secreción de insulina cuando se comparan en forma transversal sujetos con bajo peso y adecuado peso al nacer;<sup>6</sup> sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo sugieren que sujetos y animales de experimentación, que han manifestado RIUC, muestran una disminuida proliferación de células  $\beta$ , con disminución progresiva en el número de las mismas. Estas condiciones se desarrollan probablemente por alteraciones en el transporte de electrones en la cadena respiratoria, con aumento en la síntesis de radicales libres de oxígeno que condicionan daño al ADN mitocondrial ante la insuficiencia útero-placentaria. Es

factible, además, que el ambiente adverso prenatal condicione modificaciones epigenéticas en los genes clave de la regulación del desarrollo y función de las células  $\beta$ .<sup>7,8</sup>

Asimismo, ha sido descrito resistencia a la leptina a nivel pancreático, lo cual mantiene inhibiendo el mecanismo fisiológico de retroalimentación negativa que evita hiperinsulinemia y, por lo tanto, la adipogénesis. Se ha propuesto entonces que esta alteración perpetúa el hiperinsulinismo en los casos de obesidad y condiciona el desarrollo de diabetes.<sup>9</sup>

Numerosos estudios han sugerido por otro lado la presencia de disminución en la captación periférica de glucosa, lo cual denota resistencia a la insulina, así como disminución en la sensibilidad a la misma, siendo posible demostrarse, incluso con pruebas de pinza euglucémica-hiperinsulinémica, y desde etapas muy tempranas de la vida postnatal como los primeros dos años y que se manifiesta bioquímicamente como hiperinsulinismo. Hallazgo importante es el hecho de que sólo los sujetos con RIUC, que manifiestan un crecimiento de recuperación acelerado, desarrollan resistencia a la insulina.<sup>10,11</sup>

La insulina es un factor de crecimiento decisivo en los primeros años de la infancia, por lo que una secreción incrementada induce también elevaciones de la IGF-1, lo cual favorece la ganancia de peso y estatura.

Levitt y col.<sup>12</sup> valoraron la presencia de alteraciones metabólicas, la respuesta de secreción de cortisol y la prevalencia de hipertensión arterial en una población de sujetos no obesos que tenía antecedente de RIUC, y los compararon con sujetos que nacieron con peso adecuado. La nueva evaluación se realizó a los 20 años de edad, encontrando que a pesar de no haber mostrado crecimiento de recuperación, los sujetos con antecedente de RIUC mostraban mayor prevalencia de intolerancia a la glucosa y mayores niveles de presión arterial. Se encontró además que los sujetos con RIUC manifestaban niveles elevados de hi-

droxiesteroides urinarios, así como una respuesta exacerbada de cortisol posterior al estímulo con corticotropina, lo cual sugiere una programación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). La exposición a factores de estrés, particularmente hipoxia e hipoglucemias en la última etapa del embarazo, induce programación crítica en el eje HHA. La hipercortisoolemia provoca en el feto disminución en la síntesis de factores de crecimiento, lo cual exacerba aún más el déficit ponderal. Los niveles elevados de cortisol, aún en etapa prenatal, son responsables de daño en el endotelio vascular, lo cual es un factor de riesgo cardiovascular importante en la vida adulta. De la misma manera, el efecto contrarregulador de los glucocorticoides puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina y otros componentes del síndrome metabólico, incluida la obesidad abdominal. Con la finalidad de contrarrestar el estímulo excesivo de los glucocorticoides sobre el hipotálamo, el feto disminuye la expresión de receptores de glucocorticoides a este nivel; esta respuesta persiste a lo largo de la vida y, por lo tanto, el mecanismo de retroalimentación negativa sobre la secreción de CRH y de ACTH se ve interrumpido, lo cual genera entonces un estímulo persistente de producción de cortisol sobre la glándula suprarrenal. A pesar de existir mecanismos protectores a nivel de la placenta que impiden el paso excesivo de glucocorticoides hacia el feto (por medio de la enzima limitante 11 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2), es factible que en situaciones de estrés materno exagerado estos esteroides alcancen la circulación fetal, induciendo todos los efectos antes mencionados de hipercortisolismo y programación.

#### *Alteraciones en el tejido muscular*

Los sujetos que han desarrollado RIUC tienden a manifestar un índice de masa corporal (IMC) inferior al de aquellos que tuvieron un mayor peso al nacer, sin embargo, tienden a presentar una acumulación del tejido adiposo de predominio

central y visceral, con una disminución muy significativa de la masa muscular que se hace evidente a partir de la pubertad.<sup>13,14</sup> El músculo esquelético es el principal tejido periférico responsable de la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos, por lo tanto, el período de desarrollo del músculo en la vida fetal resulta crucial para el funcionamiento de estos sistemas en la vida postnatal, particularmente porque no se observa incremento en el número de fibras musculares después del nacimiento en algunos modelos animales.<sup>15,16</sup> El desarrollo muscular depende de factores de crecimiento como la insulina y el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), mismos que comparten una vía común de señalización que inducen activación del sistema del fosfatidilinositol 3 fosfato/AKT y así la síntesis de proteínas, además de una disminución en la degradación de las mismas. La fosforilación del sistema enzimático AMPK promueve la captación y oxidación de la glucosa, estimula la beta oxidación, al mismo tiempo que limita la síntesis intramuscular de lípidos.<sup>17</sup> En animales de experimentación se ha logrado demostrar que la pobre nutrición del feto, pero particularmente la sobrenutrición, condicionan una disminución en la activación del sistema AMPK, lo cual puede relacionarse con el desarrollo postnatal de resistencia a la insulina, obesidad e intolerancia a los carbohidratos.<sup>18</sup> En humanos, se ha logrado corroborar disminución en la glucólisis muscular mediante resonancia magnética espectroscópica con <sup>31</sup>P en mujeres que manifestaron bajo peso al nacer.<sup>19</sup> Estas alteraciones se han propuesto como eventos iniciales en el desarrollo de resistencia a la insulina.

#### *Alteraciones sobre el tejido adiposo*

La adipogénesis se inicia a nivel intrauterino y se acelera en el período postnatal inmediato y mediano. El segundo surgimiento de ganancia grasa se da alrededor de los seis años. La ganancia de adiposidad en etapas más tempranas predispone al adulto a la obesidad. El ambiente intrauterino

podría no predecir el tiempo en que se presenta el segundo pico de ganancia grasa, sin embargo, lo que sí es claro, es que en esta etapa se programa la morfología y el metabolismo de los adipocitos. El tejido graso, en contraposición con otros tejidos corporales, tiene un potencial ilimitado de crecimiento y no es reversible.

Los recién nacidos con RIUC manifiestan una reducción muy marcada del porcentaje de grasa corporal relacionada con bajo acúmulo de lípidos a nivel del adipocito,<sup>20</sup> secundario a la restricción calórica experimentada en la vida intrauterina. La resistencia temprana a la insulina ha sido igualmente demostrada en el tejido adiposo, lo cual se manifiesta por una acción antilipolítica alterada de la insulina,<sup>21</sup> con un incremento en la síntesis de ácidos grasos libres, lo cual exacerba sinergicamente la resistencia a la insulina. Sin embargo, parecería que el efecto lipogénico de la insulina está preservado, con lo cual tiende a incrementarse la cantidad total de masa grasa.

El crecimiento de recuperación promueve un exceso de adiposidad sin incremento paralelo en la masa magra debido a las alteraciones en las vías glucolíticas que llevan a un disminuido metabolismo basal y de consumo energético a nivel muscular. El resultado es entonces desviación del metabolismo de carbohidratos ingeridos hacia la síntesis de novo de lípidos y acumulación de grasa en el tejido adiposo.

Más aún, las alteraciones adquiridas y persistentes de algunas proteínas que controlan el desarrollo del adipocito y los procesos de lipólisis, tales como el factor regulador transcripcional PPAR- $\gamma$  (del inglés *Peroxisome Proliferator Activated Receptor- $\gamma$* ), el cual mantiene el almacenamiento de lípidos dentro del adipocito, particularmente triglicéridos, contribuyen a la proliferación e hipertrofia del tejido graso. Esta respuesta compensatoria se establece en los períodos de restricción calórica. Asimismo, se ha demostrado en otros mamíferos un incremento de la actividad de la 11- $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1, la cual favorece la

conversión de los glucocorticoides a sus formas más activas, y que tienen un efecto adipogénico muy importante, además del incremento que se observa también en el número de receptores y mayor afinidad a nivel de la célula grasa.<sup>22,23</sup>

### Sobrecrecimiento prenatal

Se ha sugerido fuertemente que la influencia del peso materno determina la relación del peso al nacer en el recién nacido y el subsecuente IMC, lo cual está en relación al incremento del aporte de substratos energéticos en el binomio.

El embarazo se ha caracterizado como un estado diabetogénico por todas las hormonas que participan en el desarrollo del feto. Los embarazos de madres con diabetes mellitus o diabetes mellitus gestacional (DMG), se consideran como embarazos de alto riesgo por las complicaciones que pueden inducir en el neonato. Característicamente son recién nacidos macrosómicos, dado el hiperinsulinismo que se genera por el estímulo del paso transplacentario de glucosa y el estímulo persistente de ésta sobre las células pancreáticas del feto. Los sujetos nacidos de madres con DMG tienen mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad, intolerancia a la glucosa, hiperefagia, desregulación de la secreción de insulina y resistencia a la acción de la misma,<sup>24,25</sup> que son independientes de la susceptibilidad genética que pudiera tener el individuo. Estos fenómenos epigenéticos pueden ser heredados, incluso a través de varias generaciones. En estos casos se ha sugerido una influencia permanente que condiciona hiperplasia e hiperactividad de las células pancreáticas.<sup>26</sup> En animales de experimentación se han logrado demostrar anomalías en el hipotálamo inmaduro, en el cual la hiperinsulinemia induce displasia de los núcleos reguladores del gasto energético y peso corporal, particularmente el núcleo ventromedial (NVM), donde se describe hipotrofia neuronal.<sup>27</sup> Se ha descrito también una desorganización de neuronas en el núcleo arcuato (ARC) con predominio de neuronas produc-

toras de péptidos orexigénicos como el neuropeptido Y (NPY) y la galanina.<sup>28</sup>

Los factores de riesgo prenatales, tales como la edad de la madre, la paridad, la incidencia de pre-eclampsia, el tabaquismo, el nivel socioeconómico y la obesidad, son todos condicionantes de alteraciones en el metabolismo y tolerancia a la glucosa y obesidad en su descendencia. La sobrealimentación materna influye de manera negativa en la composición corporal del feto y predispone al desarrollo de complicaciones relacionadas con obesidad.<sup>29</sup> Se han propuesto algunos modelos animales interesantes de inducción de obesidad en ratones hembras embarazadas, las cuales han sido alimentadas con dietas altas en carbohidratos y grasas durante la gestación para evaluar si de esta forma se puede heredar a la descendencia propensión a adiposidad, intolerancia a la glucosa y disfunción cardiovascular. Los animales fueron evaluados a los tres y seis meses del período postnatal. La descendencia de las hembras alimentadas con dieta hipercalórica, mostraron hiperefagia, disminución de la función muscular de locomoción y adiposidad abdominal que era evidente desde las primeras cuatro a seis semanas de vida. Las características morfológicas de los adipocitos sugerían hipertrrofia y expresión alterada de los receptores adrenérgicos  $\beta$  2 y 3, de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa y del PPAR- $\gamma$  2; manifestaron, además, a los tres meses de vida, disfunción endotelial e hipertensión arterial. La masa muscular estaba significativamente disminuida; mostraban hiperinsulinemia a los tres meses de vida y a los seis meses intolerancia a la glucosa. Estas alteraciones no fueron observadas en el grupo control de hembras que fueron alimentadas con una dieta adecuada estandarizada.<sup>30</sup> Es factible que fenómenos semejantes se manifiesten en el humano, de tal forma que resulta imperativo desarrollar programas preventivos que sensibilicen a la población a mantener una alimentación y un peso saludables desde las etapas más tempranas de la vida dadas las repercusiones mórbidas que se relacionan con la obesidad. Es muy factible que estas al-

teraciones puedan ser extrapoladas a los mamíferos, incluido el ser humano.

### **Programación neuroendocrina del sistema regulador del apetito**

La leptina es una hormona polipeptídica que se sintetiza y secreta en el adipocito y que ejerce su acción mediante unión a receptores específicos a nivel central (ARC) y periférico para disminuir el apetito e incrementar el gasto energético.<sup>31</sup> Durante los períodos de ingestión alimentaria incrementan los niveles de leptina en el ARC, lo cual disminuye la expresión del gen de los péptidos orexigénicos NPY y proteína relacionada con el agouti (AgRP), al mismo tiempo que ejerce un estímulo positivo sobre la secreción de la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH) derivada de la proopiomelanocortina (POMC) con potente efecto anorexigénico. En sujetos adultos obesos existen niveles anormalmente elevados de leptina que condicionan un desacoplamiento de la misma con su receptor a nivel central, con lo cual se genera una disrupción de la transducción de las señales anorexigénicas y resistencia a la acción de la leptina.<sup>32</sup>

Diversos estudios realizados en ovejas que poseen una secuencia de desarrollo de los centros reguladores del apetito semejante a la que ocurre en el humano, han demostrado un incremento en la expresión de la isoforma larga del receptor de leptina (OB-Rb), que se expresa en forma intensa en el ARC y en el NVM del hipotálamo. El estímulo de leptina sobre el NVM controla la termorregulación, particularmente a nivel del tejido graso pardo, por lo que la influencia a este nivel regula la actividad termogénica más que la ingesta. El estímulo de la glucosa sobre el núcleo ARC, sobre todo al final de la gestación, incrementa la expresión del RNAm del péptido anorexigénico POMC, independientemente de su acción mediada por leptina. No parece haber modificaciones en la expresión de péptidos orexigénicos por el estímulo de glucosa o insulina.<sup>33</sup> En los casos de

restricción calórica, en esta etapa de la gestación, las bajas concentraciones de glucosa podrían regular a la baja los receptores para leptina, lo cual podría estar en relación a conductas de hiperfagia en la etapa postnatal temprana, predisponiendo a ganancia masiva y temprana de grasa corporal. Éstas son alteraciones que de hecho se han descrito en otros mamíferos.<sup>34</sup> Es factible además que la hipoleptinemia, que se manifiesta en fetos con RIUC, podría inducir una regulación a la baja de los receptores OB-Rb con potencial disminuido de activación de vías anorexigénicas mediadas por leptina en la vida postnatal.<sup>35</sup>

### **Programación y nutrición**

El término de “programación” se refiere a los estímulos (hormonas, metabolitos y neurotransmisores) que actúan en un período crítico o sensible de la vida, y que ejercen un efecto a largo plazo en una estructura somática o un sistema fisiológico.<sup>36-38</sup> En cuanto a nutrición se refiere, la alimentación puede corresponder al estímulo que, al actuar en un período crítico, como la etapa neonatal y la lactancia, puede tener consecuencias a largo plazo y programar el metabolismo de la vida adulta, predisponiendo al desarrollo de obesidad y otras alteraciones. Este concepto de “programación nutricional” de la obesidad fue propuesto por McCance.<sup>39</sup>

Basándonos en la hipótesis del “fenotipo ahorrador” (Hales y Barker, 1992), en donde una pobre nutrición fetal condiciona adaptaciones que le confieren una ventaja inmediata con el objetivo de sobrevivir a condiciones postnatales poco favorables, es de esperar que la exposición a un medio ambiente, en donde existe un aporte nutricio abundante, favorezca el acúmulo de reservas energéticas, condicionando el desarrollo de obesidad y enfermedades relacionadas.<sup>40,41</sup> Por lo anterior, la asociación entre peso bajo al nacimiento y el riesgo de alteraciones metabólicas en etapas posteriores, puede explicarse parcialmente por la influencia de la nutrición temprana.<sup>38</sup>

A pesar de múltiples esfuerzos y de los conocimientos actuales, todavía existen controversias en cuanto a nutrición infantil se refiere. Se sabe que una ganancia de peso importante en el primer año de vida, independientemente del peso al nacimiento, incrementa el riesgo de obesidad; sin embargo, por otra parte, un peso bajo al año de edad se ha asociado con un incremento de otros riesgos como el desarrollo de enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, entre otros.<sup>36,40</sup> Por lo anterior, ha sido difícil establecer cuál es la alimentación idónea en la etapa neonatal, la cual probablemente requiera adaptarse a diferentes factores genéticos, ambientales, perinatales y socioculturales.

Se han realizado diversos esfuerzos para definir cuáles son los factores nutricios que intervienen en la programación de la obesidad en la infancia, sin embargo, los estudios realizados deben ser tomados con cautela debido a las limitaciones que presentan:

Gran parte de los estudios se basan en observaciones retrospectivas y con muestras pequeñas.

La definición de lactancia materna es variable, y en muchas ocasiones se alterna alimentación tanto con leche materna como con fórmula, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Las fórmulas a base de leche de vaca tienen diferente composición, dificultando las comparaciones.

Existe dificultad en realizar estudios cegados y aleatorizados, ya sea debido a las características físicas de los diversos alimentos o bien a cuestiones éticas y hábitos de alimentación.

Hay participación de diversos factores confusores como las diferencias demográficas y socioculturales que no son contempladas en todos los estudios.

Existe dificultad para diferenciar los factores relacionados con el crecimiento fetal y los relacionados con el crecimiento postnatal.

### *Crecimiento durante el primer año de vida y su relación con obesidad*

La ganancia rápida de peso en la etapa neonatal y de lactancia, es un factor de riesgo para el incremento de la adiposidad y de la obesidad en la niñez y en la edad adulta.<sup>42</sup> Algunas de las evidencias de esta asociación demuestran que:

Un crecimiento de recuperación rápido, deriva la energía de forma desproporcionada al tejido adiposo, particularmente en el abdomen, incrementando el riesgo metabólico.<sup>43,44</sup>

Estudios de cohorte en distintas poblaciones (norteamericana,<sup>45</sup> alemana,<sup>46</sup> e inglesa<sup>47</sup>), demuestran que un patrón de crecimiento rápido en los primeros meses de vida se asocia con un incremento en el riesgo de sobrepeso en la niñez, manifestándose con un incremento en el IMC y en el porcentaje de grasa corporal, incluso de forma independiente del peso al nacimiento y del peso alcanzado al año de edad; sin embargo, a pesar de los estudios realizados, se ha encontrado que el valor predictivo de la ganancia rápida de peso en los dos primeros años de vida para el desarrollo de sobrepeso es bajo.<sup>48</sup>

En pacientes pretérmino, se encontró que el crecimiento postnatal temprano (primeros tres meses de vida), y en menor grado el tardío, se asocia con mayor porcentaje de grasa corporal, grasa abdominal e IMC a los 19 años de edad.<sup>49</sup>

En un estudio de cohorte, se encontró que el período entre el nacimiento y la primera semana de vida es potencialmente crítico para el desarrollo de obesidad, encontrándose que la ganancia de peso en esta etapa se asocia fuertemente con sobrepeso en la edad adulta.<sup>50</sup> Se ha estimado que 20% del riesgo de obesidad a la edad de siete años puede atribuirse a una ganancia rápida de peso en los primeros cuatro meses de vida.<sup>39</sup>

En este período crítico, existe evidencia de la programación de otros factores de riesgo

cardiometabólico, además de la obesidad, como se ha descrito sobre el efecto benéfico que puede tener la desnutrición relativa de forma temprana en pacientes pretérmino sobre la resistencia a la insulina,<sup>38,51-53</sup> o como se ha señalado para factores de riesgo como el incremento de la adiposidad sobre todo central, elevación de leptina, alteración en el metabolismo de los lípidos e hipertensión arterial en pacientes sobrealimentados de forma temprana.<sup>38,44,53,54</sup> De acuerdo a esto, el peso al año de edad se asocia más con factores de riesgo para hipertensión arterial sistólica, tolerancia a la glucosa, niveles de colesterol y factores de coagulación, en comparación con el peso al nacimiento.<sup>37</sup>

Por otra parte, existen estudios que no han encontrado relación entre la ganancia de peso en las primeras semanas de vida y el IMC, peso y resistencia a la insulina en etapas posteriores.<sup>55</sup> Sin embargo, los estudios con mayor evidencia científica, como las revisiones sistemáticas, concluyen que un crecimiento rápido en edades tempranas se asocia a mayor prevalencia de obesidad posteriormente.<sup>38,56-58</sup>

#### *Lactancia materna como factor protector para el desarrollo de obesidad*

El tipo de alimentación durante la etapa neonatal y la lactancia, ya sea mediante leche materna o fórmulas industrializadas, es uno de los factores que más se ha estudiado en relación con el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Las diferencias entre los pacientes alimentados con leche humana y los alimentados con fórmulas a base de leche de vaca pueden ser difíciles de establecer, debido a factores confusores como las diferencias demográficas y los niveles socioculturales, que puedan influir en la elección entre un tipo de leche u otro.<sup>36</sup> Sin embargo, la evidencia de estudios epidemiológicos sobre el impacto de la leche materna y la obesidad es controversial.<sup>40</sup>

#### *Argumentos que no apoyan la relación entre la lactancia materna y la disminución del riesgo de sobrepeso y obesidad*

Algunos de estos estudios no han encontrado relación entre el tipo de lactancia (leche materna y fórmulas) y el porcentaje de grasa corporal,<sup>59</sup> IMC<sup>36,40,60</sup> y sobrepeso<sup>61</sup> en edades posteriores, y en otros estudios el efecto protector de la leche materna desaparece al ajustar variables confusoras.<sup>40,62</sup> Existen estudios que tampoco han encontrado diferencias en otros factores de riesgo metabólico como el perfil lipídico.<sup>36</sup>

Por otra parte, también se ha señalado que tanto la lactancia prolongada como la leche de madres diabéticas y obesas pueden limitar el efecto protector de la leche humana sobre la obesidad,<sup>44,63</sup> y aún, asociarse a mayor incidencia de aterosclerosis.<sup>36</sup> A pesar de lo anterior, se encontró que la lactancia materna se asocia con menor incidencia de obesidad en niños en comparación con las fórmulas, a pesar del estado diabético de las madres.<sup>65</sup> No se han logrado confirmar estas asociaciones, así como tampoco se ha definido cuál es el tiempo de lactancia en el que se incrementan estos riesgos.

#### *Evidencias a favor del papel protector de la leche materna sobre la obesidad*

Se han realizado diversos estudios que apoyan el hecho de que la lactancia materna disminuye la incidencia de obesidad en etapas posteriores de la vida, entre las evidencias más relevantes que apoyan esta hipótesis se encuentran:

La asociación que existe entre el modo de alimentación en la etapa neonatal y las diferencias en la composición corporal en la infancia temprana, encontrándose una mayor velocidad de crecimiento en los pacientes alimentados con fórmulas industrializadas.<sup>66</sup> Por el contrario, se ha encontrado que los niños alimentados con leche materna muestran una menor ganancia de peso y de grasa corporal.<sup>67</sup>

Diversas cohortes en el mundo han apoyado el efecto protector de la leche materna sobre la obesidad. En población inglesa se encontró que la prevalencia de obesidad es significativamente menor en pacientes alimentados con leche materna en comparación con los alimentados con fórmula, encontrando que esta asociación persistió después del ajuste de estado socioeconómico, peso al nacimiento y sexo.<sup>68</sup> Hallazgos similares se han reportado en niños alemanes, en quienes la prevalencia de obesidad en aquellos que nunca habían recibido lactancia materna fue de 4.5%, comparado con 2.8% en los que sí la recibieron, con una relación dosis respuesta.<sup>38,69,70</sup> Estudios prospectivos en poblaciones caucásica,<sup>41</sup> norteamericana<sup>71</sup> y australiana<sup>72</sup> concuerdan con los mismos resultados, aunque en algunos de los estudios el efecto protector disminuye al considerar variables confusoras.

El efecto protector de la lactancia materna ha sido observado por otros autores, eliminando los factores socioculturales en estudios realizados entre hermanos.<sup>73-75</sup>

Se ha señalado que el efecto protector de la lactancia materna es dosis dependiente, encontrándose una menor prevalencia de obesidad a mayor tiempo de lactancia materna durante el primer año de vida.<sup>38,76,77</sup>

Es difícil establecer si el efecto de la alimentación al seno materno es debida a factores propios de la leche humana o bien a las propiedades no benéficas de las fórmulas. Se ha encontrado que la alimentación con fórmulas enriquecidas con macronutrientos es deletérea para las condiciones metabólicas y cardiovasculares en la adolescencia.<sup>44</sup>

La lactancia materna se ha asociado con otros efectos benéficos sobre la programación del riesgo metabólico y cardiovascular, como el observado en la disminución de la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en grupos de alto riesgo,<sup>78,79</sup> o en la prevalencia de menores ni-

veles de presión arterial en pacientes adultos con el antecedente de prematuros.<sup>38,76,80,81</sup>

En términos generales, se ha propuesto que la lactancia materna se asocia con una reducción de 4 a 20%<sup>38,39,77</sup> del riesgo de obesidad, encontrando que estas diferencias pueden ser explicadas por múltiples factores, principalmente por las diferencias en la definición de lactancia materna exclusiva.<sup>39,75,76</sup>

Los estudios con mayor evidencia científica (estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis), concluyen que la lactancia materna protege contra el desarrollo de obesidad,<sup>82</sup> reportándose incluso una diferencia de 0.04 kg/m<sup>2</sup> en el IMC entre los grupos.<sup>38</sup> A pesar de que con el ajuste de factores confusores se observa una disminución, la persistencia del efecto protector de la lactancia materna persiste.<sup>76</sup> La mayoría de los autores concuerdan en que la alimentación con leche humana debe ser preferida sobre las fórmulas industrializadas, no solo por el efecto potencial en la reducción de la incidencia de la obesidad, sino por los demás efectos benéficos conocidos sobre otros sistemas,<sup>83-85</sup> aún en madres diabéticas.<sup>65</sup>

De acuerdo a las evidencias presentadas, la asociación entre lactancia materna y disminución en la incidencia de obesidad, completa algunos criterios de causalidad como: la relación dosis dependiente, temporalidad, fuerza de asociación y plausibilidad biológica; sin embargo, el criterio de consistencia no se ha observado en todos los estudios, así como tampoco el de reproducibilidad en otros modelos.<sup>76</sup> La lactancia materna, indudablemente tiene muchos beneficios para la salud de los niños, lo que justifica su promoción como método de alimentación, a pesar de que a la fecha el papel como medida de prevención para la obesidad parece inconcluso.<sup>60</sup> Resulta importante tomar en cuenta los estudios que sugieren que las madres que manifiestan sobrepeso u obesidad previo a embarazarse, tienen mayor dificultad para iniciar una lac-

tancia adecuada, probablemente por una menor respuesta de secreción de prolactina ante el estímulo de succión. Es factible que estas madres, por tanto, interrumpan la alimentación al seno materno en forma prematura, por lo que requieren un soporte adicional para encausarlas al inicio y mantenimiento de la lactancia. Es importante también el trabajo en conjunto con ambos padres para lograr colaboración en adquirir hábitos de alimentación saludables para el bebé, ya que el primer año de vida es una etapa crítica de adquisición de conductas de alimentación que intervienen en la programación de apetito y saciedad.

#### *Intervención de otros alimentos en el desarrollo de obesidad en el primer año de vida*

La elección y el tiempo en el que se introducen los alimentos sólidos y su relación con el desarrollo de obesidad no han sido esclarecidos. Son escasos los estudios en este campo y la mayoría tienen un poder de evidencia bajo.

Un estudio retrospectivo no encontró que el tiempo de introducción de alimentos complementarios se asociara con adiposidad a los cinco años,<sup>59</sup> sin embargo, un estudio de cohorte en Inglaterra, encontró que la introducción de alimentos sólidos a los cuatro meses de edad predice una mayor ganancia de peso y de IMC a los cinco años de edad, secundaria a un mayor aporte energético.<sup>86</sup> En un estudio aleatorizado, no se encontraron diferencias en el crecimiento o composición corporal en el primer año de vida entre pacientes que fueron ablactados tempranamente y aquéllos con ablactación tardía.<sup>87</sup>

Los resultados de estos estudios son insuficientes y no tienen un seguimiento a largo plazo; además, el tipo de alimentos introducidos en la lactancia son diversos para cada población, y de acuerdo a su composición pueden otorgar un diferente riesgo para el desarrollo de obesidad. Sin embargo, parecería que la introducción temprana y abundante de jugos de frutas, particularmente industrializados, además de frutas y cereales,

condicionan una ganancia de peso excesiva, alterando los mecanismos hormonales y de saciedad que repercuten en forma negativa en los hábitos de alimentación en etapas futuras. Es importante también el trabajo en conjunto con ambos padres para lograr colaboración en adquirir hábitos de alimentación saludables. No es recomendable alimentar al bebé cada vez que llora, ya que existen muchos factores que intervienen en que experimente incomodidad (dolor abdominal, frío, enfermedad, etc.). La succión es *per se* un estímulo que condiciona placer, de tal forma que el recién nacido puede consolarse al ser alimentado aún cuando no tenga hambre. Esta conducta puede favorecer relación y dependencia psicológica del binomio alimentación-placer, lo cual puede convertirse en una fuente inapropiada de estabilidad que persiste a lo largo de la vida. La combinación de ingesta de carbohidratos y grasa en exceso pueden generar acumulación aún mayor de tejido graso, ya que los carbohidratos tienen un efecto negativo sobre la beta-oxidación.

#### **Mecanismos relacionados con la “programación nutricional” y el desarrollo de la obesidad**

Los mecanismos involucrados en la “programación nutricional” son inciertos, proponiéndose diversas explicaciones:

#### *Cambios conductuales*

Se ha descrito que los pacientes alimentados al seno materno controlan mejor la cantidad de leche que consumen y pueden aprender a autorregular de mejor manera la cantidad de la ingesta y los intervalos de alimentación, aunque la evidencia de que esto persista en la edad adulta es desconocida.<sup>38,39</sup>

#### *Gasto energético*

Se sabe que el gasto energético en neonatos se encuentra en función del patrón de alimentación. Un estudio comparó el gasto energético entre neo-

natos alimentados con leche materna exclusiva y pacientes con alimentación complementaria con leche de vaca, encontrándose disminución del gasto energético en el último grupo, pudiendo relacionarse con la programación metabólica y el desarrollo de obesidad en etapas posteriores.<sup>88</sup> Por otra parte, se sabe que los neonatos gastan gran parte de su energía en el mecanismo de la succión, encontrándose que los niños alimentados al seno materno tienen una mayor frecuencia de succión, lo que pudiera estar en relación con un mayor gasto energético y menor riesgo de obesidad.<sup>38</sup>

#### *Composición bioquímica de la leche materna*

Se sabe que la ingesta de proteínas en la infancia temprana (pero no la ingesta energética de grasas o carbohidratos), se relaciona significativamente con el rebote adipocitario y con un mayor IMC.<sup>38,89</sup> En estudios observacionales en humanos, la ingesta proteica en la infancia correlaciona directamente con el IMC en etapas posteriores, esto puede explicar una parte del efecto que tiene la leche humana al relacionarse con menor desarrollo de obesidad, ya que ésta, típicamente, tiene 60 a 70% menos de proteínas, y de 10 a 18% menor densidad calórica, en comparación con las fórmulas tradicionales.<sup>90,91</sup> Sin embargo, existe un estudio epidemiológico en el cual la evidencia es baja en relación a la ingesta de proteínas durante la edad temprana y el desarrollo de obesidad.<sup>92</sup>

Algunos otros componentes de la leche materna que se han asociado al efecto benéfico en la prevención de la obesidad son los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga,<sup>39</sup> y probablemente otras sustancias con actividad biológica aún no identificadas y que pueden influir sobre la diferenciación y proliferación adipocitaria.

#### *Leptina*

Dado que la obesidad se relaciona con una elevación en las concentraciones de leptina, la programación de ésta puede ser un mecanismo median-

te el cual la nutrición temprana influye en la obesidad. Se ha documentado que los núcleos hipotalámicos continúan su diferenciación en la etapa postnatal y la sobrealimentación que condiciona el desarrollo de hiperfagia, incremento de los depósitos de grasa y ganancia de peso, se relacionan con hiperleptinemia y resistencia de leptina a nivel ARC.<sup>39,44,76</sup> Se han encontrado mayores niveles de leptina en pacientes alimentados con fórmula para prematuros en comparación con aquellos alimentados con fórmulas de inicio o con leche materna, independientemente del ajuste de posibles factores confusores.<sup>93</sup>

#### *Neuropéptido Y*

El NPY juega un papel importante en la regulación de la ingesta de alimentos y del control del peso corporal, particularmente actuando en el eje orexigénico arcuato-paraventricular. En modelos animales, se observa un incremento en el número de neuronas que expresan NPY en el núcleo arcuato y las concentraciones de NPY en el núcleo paraventricular. Esto indica una desorganización y “programación” del sistema hipotalámico inducido por una sobrealimentación.<sup>94,95</sup>

#### *Otros neurotransmisores*

En modelos animales se han encontrado alteraciones en la vía de señalización del CART (*appetite-inhibiting cocaine and amphetamine-regulated transcript*), que intentan explicar la programación de la obesidad.<sup>44</sup> Alteraciones similares ocurren en otros sistemas orexigénicos (galanina)<sup>96</sup> y anorexi-génicos (POMC,  $\alpha$ -MCH y colecistocinina-8).<sup>95</sup>

#### *Insulina*

Modelos animales con sobrealimentación temprana llevan al desarrollo de hiperinsulinemia, hiperfagia, sobrepeso, intolerancia a la glucosa y un incremento en la presión sistólica.<sup>94,97</sup> Un estudio reportó que con fórmulas a base de leche de vaca se liberan ma-

iores niveles de insulina y péptido inhibidor gástrico en respuesta a la alimentación en comparación con aquellos alimentados con leche materna, lo que pudiera estar en relación al riesgo de obesidad.<sup>98</sup> Esta mayor liberación de insulina y de IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) puede ser estimulada por la mayor carga proteica (especialmente por aminoácidos insulinogénicos) de las fórmulas, favoreciendo el crecimiento, la actividad adipogénica y la diferenciación adipocitaria.<sup>38,91</sup>

#### *Regulación orosensorial*

Aunque no ha sido comprobado, se ha llegado a proponer que la leche materna puede establecer una regulación orosensorial de la ingesta de alimentos.<sup>99</sup> Se ha encontrado que los niños alimentados al seno materno suelen aceptar mejor la introducción de nuevos alimentos, probablemente en relación a la variación del sabor, sin embargo, esto no ha demostrado que incremente el consumo de alimentos como frutas y verduras en etapas posteriores.<sup>75</sup>

#### **Consideraciones para el futuro**

Quedan diversas interrogantes por resolver en cuanto a la “programación nutricional” como:

La identificación de los requerimientos nutricionales en la infancia temprana que faciliten un patrón óptimo de crecimiento.

La implementación de medidas de intervención temprana que puedan “re-programar” los factores fetales o neonatales de alto riesgo para el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

El tiempo óptimo de lactancia materna para reducir el riesgo de obesidad por un lado, y evitar los efectos de la lactancia prolongada por el otro.

La optimización de fórmulas que no se encuentren asociadas con el riesgo de obesidad.

Estudios que investiguen el impacto de la programación en nuestra población, la cual cuen-

ta con diferencias genéticas y de alimentación importantes en comparación con las poblaciones en las que se han realizado la mayoría de los estudios.

#### **Recomendaciones generales para favorecer una nutrición adecuada en el primer año de vida**

En lo que respecta a la introducción de alimentos sólidos la mayoría de las guías actuales no cuenta con evidencias contundentes, requiriéndose de estudios que permitan esclarecer los efectos de alimentos y los nutrientes específicos en el crecimiento, desarrollo y estado metabólico en el primer año de vida. A pesar de las controversias, existen consejos sobre la introducción de alimentación complementaria en el primer año de la vida,<sup>100,101</sup> como:

Lactancia exclusiva en los primeros seis meses de vida.

No introducir la alimentación complementaria antes de la semana 17 y después de la semana 26 de vida.

No forzar la introducción de alimentos, ya que se ha sugerido que los pacientes requieren de 10 a 15 exposiciones a un alimento para aceptarlo. En caso de rechazo a un alimento, se puede intentar nuevamente su introducción una a dos semanas después.

Introducir un alimento a la vez y vigilar si se presentan reacciones por cinco a siete días.

Iniciar la alimentación complementaria con pequeñas porciones de una a dos cucharadas una vez al día, e incrementar gradualmente a dos a cuatro cucharadas. De los cuatro a los seis meses, iniciar alimentación una vez al día e incrementar gradualmente a tres alimentos y dos a tres colaciones por día. Permitir que los niños regulen lo que quieren comer.

Existe controversia sobre cuál es el mejor tipo de alimento para iniciar la ablactación y se han sugerido principalmente dos:

1. Iniciar con cereales infantiles fortificados (con hierro, vitaminas) comenzando con arroz y dejando el trigo hasta después de los ocho meses de edad.

2. Iniciar con verduras y posteriormente frutas para evitar el rechazo de las primeras al acostumbrarse al sabor dulce.

No se recomiendan las dietas vegetarianas en el primer año de vida.

Preferir los alimentos naturales sobre los industrializados.

Se recomienda evitar o retardar la introducción de potenciales alergénos como pescado y huevo hasta los 9 ó 12 meses.

La leche no deberá de ser la principal bebida después de los 12 meses de edad.

No introducir leche de vaca antes de los 12 meses de edad, aunque algunos autores sugieren que se puede introducir desde los nueve meses.

Ofrecer la leche sin suplementos, evitando mezclarla con chocolate, vainilla, avena, etc.

Introducir alimentos ricos en proteínas como carne, queso, yogur y leguminosas después de los nueve meses de edad.

Evitar alimentos complementarios semilíquidos con alto contenido calórico (jugos, refrescos, yogurts, dulces, néctares, etc.).

Limitar el consumo de jugo de frutas a cuatro a seis onzas al día, y no ofrecerlos antes de los seis meses de edad, evitando ofrecerlos en biberón para evitar el consumo excesivo.

Fomentar el consumo de agua natural al inicio de la ablactación, aproximadamente de cuatro a ocho onzas por día.

Limitar el consumo de sal.

Dieta balanceada con 55 a 60% de carbohidratos, 15 a 20% proteínas y 20 a 25% de lípidos.

Evitar el consumo de endulzantes naturales (miel, azúcar, mermelada, etc.) y artificiales.

Evitar el consumo de cafeína.

Evitar el consumo de alimentos con alto contenido calórico como dulces, pasteles y helados, entre otros.

## Conclusiones

1. La prevalencia de obesidad en todos los grupos etarios, y particularmente en mujeres en edad reproductiva, representa un factor de riesgo decisivo en la incidencia de embarazos de alto riesgo, lo cual incrementa la morbi-mortalidad materno-fetal y es condicionante de obesidad en la vida postnatal.
2. La programación metabólica se establece en respuesta a estímulos nutricionales inadecuados, o condiciones desfavorables, que se experimentaron en la vida intrauterina durante períodos cruciales del desarrollo con la finalidad de mantener la homeostasis.
3. El recién nacido tiende a mantener las respuestas metabólicas adquiridas para sobrevivir a un medio extrauterino que supone también adverso. Cuando éste es expuesto a una alimentación hipercalórica en los primeros meses de vida, tiende a acumular los substratos energéticos con relación también a un gasto energético deplegado, similar a la respuesta que establecía en la vida intrauterina.
4. Quedan por dilucidar los motivos por los cuales, cuando el feto es expuesto a sobrenutrición, no establece respuestas protectoras a favor del incremento en el gasto energético y disminución de la acumulación de sustratos. Este fenómeno está muy probablemente relacionado a la programación estructural y funcional *in utero* de los órganos clave que participan en el control del apetito, saciedad, consumo energético y termorregulación, tales como el sistema nervioso central, el tejido adiposo, el páncreas, el músculo y el hígado.

5. Resulta imperativo tomar medidas preventivas que puedan ser accesiblemente aplicadas al núcleo familiar, ya que se requiere adoptar una conducta de alimentación saludable y promover la realización de actividad física cotidiana desde etapas tempranas de la vida. Se sugiere promover la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida y evitar durante el segundo semestre el exceso de alimentos altos en azúcar, carbohidratos y grasas.
6. Estos hábitos deben procurarse con especial énfasis en las etapas tempranas de la vida reproductiva de la mujer, con la finalidad de mantener un peso y una composición corporal saludables, y limitar así los problemas de

infertilidad que obligan a recurrir a tratamientos incisivos. Una vez que las mujeres logran embarazarse, en el contexto de un estado de salud subóptimo, el riesgo de complicaciones durante la gestación que condicionan bajo aporte de nutrientes, baja oxigenación o sobrealimentación, influyen permanentemente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y obesidad en su descendencia. Esta situación se agudiza cuando los recién nacidos son sobrealimentados durante los primeros dos años de la vida, y cuando heredan los mismos patrones de alimentación deficiente y sedentarismo que favorecen que su IMC incremente paulatinamente a todo lo largo de la infancia y pubertad.

## Referencias

1. Plagemann A. A matter of insulin: Developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21: 143-8.
2. Jensen CB, Storgaard H, Dela F, Holst JJ, Madsbad S, Vaag AA. Early differential defects of insulin secretion and action in 19-year-old Caucasian men who had low birth weight. *Diabetes.* 2002; 51: 1271-80.
3. Stefan N, Weyer C, Levy-Marchal C. Endogenous glucose production, insulin sensitivity, and insulin secretion in normal glucose-tolerance. Pima Indians with low birth weight. *Metab Clin Exp.* 2004; 53: 904-11.
4. Phillips DI, Hirst S, Clark PM. Fetal growth and insulin secretion in adult life. *Diabetologia.* 1994; 37: 592-6.
5. Jaquet D, Chevenne D, Czernichow P. No evidence for a major beta-cell dysfunction in young adults born with intrauterine growth retardation. *Pediatr Diabetes.* 2000; 1: 181-5.
6. Beltrand J, Levy-Marchal C. Pathophysiology of insulin resistance in subjects born small for gestational age. *Best Pract Rest Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22: 503-15.
7. Simmons RA. Role of metabolic programming in the pathogenesis of  $\beta$ -cell failure in postnatal life. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007; 8: 95-104.
8. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: Early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev.* 2007; 8: 487-502.
9. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: Effects of leptin on pancreatic beta cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 278: E1-14.
10. Veening MA, van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4657-61.
11. Soto N, Bazares RA, Peña V. Insulin sensitivity and secretion related to match-up growth in small for gestational age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3645-50.
12. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales N, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, non obese, young south African adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4611-8.
13. Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birth weight and body composition in young adult men: a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 1537-45.
14. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: A link between birth weight, obesity and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 726-30.
15. Nissen PM, Danielsen VO, Jorgensen PF, Oksbjerg N. Increased maternal nutrition of sows has no beneficial effects on muscle fiber number or postnatal growth and has no impact on the meat quality of the offspring. *J Anim Sci.* 2003; 81: 3018-27.

16. Greenwood PL, Hunt AS, Hermanson JW, Bell AW. Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep. Skeletal muscle growth and development. *J Anim Sci*. 2000; 78: 50-61.
17. Fujii N, Jessen N, Goodey LJ. AMP-activated protein kinase and the regulation of glucose transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006; 291: E867-77.
18. Mei J, Bin HZ, Tong J, Changwei M, Kimzey JM, Underwood KR, et al. AMP-activated protein kinase signalling pathways are down regulated and skeletal muscle development impaired in fetuses of obese, over-nourished sheep. *J Physiol*. 2008; 586: 2651-64.
19. Taylor DJ, Thompson CH, Kemp GJ. A relationship between impaired fetal growth and reduced muscle glycolysis revealed by <sup>3</sup>IP magnetic resonance spectroscopy. *Diabetologia*. 1995; 38: 1205-12.
20. Levy-Marchal C, Jaquet D, Czernichow P. Long term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Semin Neonatol*. 2004; 9: 67-74.
21. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 140: 1-10.
22. Gnanalingham MG, Mostyn A, Symonds ME, Stephenson T. Ontogeny and nutritional programming of adiposity in sheep: potential role of glucocorticoid action and uncoupling protein-2. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: R1407-15.
23. Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Andrew R, Wood PJ, Whorwood CB, et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 245-50.
24. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescents offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 1995; 18: 611-7.
25. Weiss PAM, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Sessler J, Borkenstein MH. Long term follow-up of infants of mothers with type I diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23: 905-11.
26. Aerts L, Holemans K, van Assche FA. Maternal diabetes during pregnancy: Consequences for the offspring. *Diabetes Metab Res Rev*. 1990; 6: 147-67.
27. Plagemann A, Harder T, Janert U, Rake A, Rittel F, Rohde W, et al. Malformations of hypothalamic nuclei in hyperinsulinaemic offspring of gestational diabetic mother rats. *Dev Neurosci*. 1999; 21: 58-67.
28. Plagemann A, Harder T, Melchior K, Rake A, Rodhe W, Dörner G. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *Neuroreport*. 1999; 10: 3211-6.
29. Thomas C, Hypponen E, Power C. Prenatal exposure and glucose metabolism in adulthood. *Diabetes Care*. 2007; 30: 918-24.
30. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 2008; 51: 388.
31. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763-70.
32. Lissner L, Karlsson C, Lindroos AK, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson L, et al. Birth weight, adulthood BMI and subsequent weight gain in relation to leptin levels in Sweden women. *Obes Rev*. 1999; 7: 150-4.
33. Mühlhäusler BS, Adam CL, Marrocco EM, Findlay PA, Roberts CT, McFarlane JR, et al. Impact of glucose infusion on the structural and functional characteristics of adipose tissue and on hypothalamic gene expression for appetite regulatory neuropeptides in the sheep fetus during late gestation. *J Physiol*. 2005; 565 (Pt 1): 185-95.
34. Greenwood PL, Hunt AS, Hermanson JW, Bell AW. Effects of birth weight and postnatal nutrition on neonatal sheep: I. Body growth and composition, and some aspects of energetic efficiency. *J Anim Sci*. 1998; 76: 2354-67.
35. McMillen C, Adam CL, Mühlhäusler BS. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *J Physiol*. 2005; 565: 9-17.
36. Lucas A. Programming by early nutrition: An experimental approach. *J Nutr*. 1998; 128: 401S-6S.
37. Osmond C, Barker D. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 545-53.
38. Demmelmari H, von Rosen J, Koletzko B. Long-term consequences of early nutrition. *Early Hum Dev*. 2006; 82: 567-74.
39. Singhal A, Lanigan J. Breastfeeding, early growth and later obesity. *Obes Rev*. 2007; 8: 51-4.
40. Huxley RR. Protein, programming and plumpness: Is there a link? *Clin Sci*. 2004; 106: 113-4.
41. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci*. 2005; 109: 1-11.
42. Ekelund U, Ong K, Linné Y, Neovius M, Brage S, Dunger D, et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: The Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 324-30.
43. Wells JCK. The programming effects of early growth. *Early Hum Dev*. 2007; 83: 743-8.
44. Taylor PD, Poston L. Developmental programming of obesity in mammals. *Exp Physiol*. 2007; 92: 287-98.

45. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multi-center, cohort study. *Pediatrics*. 2002; 109: 194-9.
46. Karaolis-Danckert N, Buyken AE, Bolzenius K, Perim-de Faria C, Lentze MMJ, Korke A. Rapid growth among term children whose birth weight was appropriate for gestational age has a longer lasting effect on body fat percent-age than on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1449-55.
47. Ong KL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB, the Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000; 320: 967-71.
48. Toschke AM, Grote V, Koletzko B, von Kries R. Identifying children at high risk for overweight at school entry by weight gain during the first 2 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 449-52.
49. Euser AM, Finken MJ, Kiejzer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW on behalf of the Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 480-7.
50. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood. A cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation*. 2005; 111: 1897-903.
51. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003; 361: 1089-97.
52. Fewtrell MS, Doherty C, Cole J, Stafford M, Hales CN, Lucas A. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9-12 years. *Diabetologia*. 2000; 43: 714-7.
53. González-Barranco J, Ríos-Torres JM. Early malnutrition and metabolic abnormalities later in life. *Nutr Rev*. 2004; 62: S134-S9.
54. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertension*. 2003; 41: 451-6.
55. Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Murphy MJ, Voss LD, Wilkin TJ. Little evidence for early programming of weight and insulin resistance for contemporary children: Early bird diabetes study report. *Pediatrics*. 2006; 118: 1118-23.
56. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life -a systematic review. *Obes Rev*. 2005; 6: 143-54.
57. Ong KK, Loos RJF. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 904-8.
58. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005; 331: 929-33.
59. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 years of age. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 550-8.
60. Parsons TJ, Power C, Manor O. Infant feeding and obesity through the life course. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 793-4.
61. Dietz W. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA*. 2001; 285: 2506-7.
62. Nelson MC, Gordon-Larsen P, Adair LS. Are adolescents who were breast-fed less likely to be overweight? Analyses of sibling pairs to reduce confounding. *Epidemiology*. 2005; 16: 247-53.
63. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term Impact of neonatal breast- feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 2002; 25: 16-22.
64. Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. Role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1457-62.
65. Mayer-Davis E, Rifas-Shiman S, Zhou L, Hu FB, Colditz GA, Gillman MW. Breast-feeding and risk for childhood obesity. Does maternal diabetes or obesity status matter? *Diabetes Care*. 2006; 29: 2231-7.
66. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, O'Brian SE, Ellis KJ. Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics*. 2000; 106: 1355-66.
67. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerda B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr*. 1993; 58: 152-61.
68. Armstrong J, Reilly JJ, and the Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet*. 2002; 359: 2003-4.
69. Ong K, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, and Dunger DB for the ALSPAC Study Team. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: Longitudinal birth cohort study and analysis. *Pediatr Res*. 2002; 52: 863-7.
70. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: Cross sectional study. *BMJ*. 1999; 319: 147-50.
71. Dewey KG, Hainig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal BL. Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 y of age: The DARLING study. *Am J Clin Nutr*. 1993; 57: 140-5.

72. Shields L, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Breastfeeding and obesity at 14 years: A cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42: 289-96.
73. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Berkey CS, Frazier L, Rockwell HRH, Camargo CA, et al. Breast-feeding and overweight in adolescence. *Epidemiology*. 2006; 17: 112-4.
74. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA*. 2001; 285: 2461-7.
75. Dietz W. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA*. 2001; 285: 2506-7.
76. Stettler N, Demmelmair H, von Rosen J, Koletzko B. Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adulthood obesity in the first year of life. *Int J Obes*. 2007; 31: 1035-43.
77. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: A meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 397-403.
78. Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. *Lancet*. 1997; 350: 166-8.
79. Young TK, Martens PJ, Taback SP, Seller EAC, Dean HJ, Cheang M, et al. Type 2 diabetes mellitus in children. prenatal and early infancy risk factors among native Canadians. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 651-5.
80. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trials. *Lancet*. 2001; 357: 413-9.
81. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007; 115: 213-20.
82. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey G, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: A quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005; 115: 1367-77.
83. Dewey K. Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact*. 2003; 19: 9-18.
84. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Shapiro S, Colet JP, Chalmers B, for the PROBIT Study Group, et al. Breastfeeding and infant growth: Biology or bias? *Pediatrics*. 2002; 110: 343-7.
85. Hediger M, Overpeck M, Kuczmarski R, Ruan J. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA*. 2001; 285: 2453-60.
86. Ong KK, Emmett PM, Noble S, Ness A, Dunger DB, the ALSPAC Study Team. Dietary energy intake at the age of 4 months. Predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. *Pediatrics*. 2006; 117: e503-e8.
87. Mehta KC, Specker BL, Bartholmey S, Giddens J, Ho ML. Trial on timing of introduction to solids and food type on infant growth. *Pediatrics*. 1998; 102: 569-73.
88. Hasima H, Wells JCK, Coward WA, Duro-Filho D, Victoria CG, Vonkd RJ, et al. Complementary feeding with cow's milk alters sleeping metabolic rate in breast-fed infants. *J Nutr*. 2005; 135: 1889-95.
89. Scaglioni S, Agostoni C, Notarisi RD, Radaelli G, Radice N, Valenti M, et al. Early macronutrient intake and overweight at five years of age. *Int J Obes*. 2000; 24: 777-81.
90. Hoppe C, Molgaard C, Thomsen BL, Juul A, Fleischer M. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 494-501.
91. Riva E, Veruci E, Giovannini M, Agostoni C. Early protein intakes and adiposity: reloaded or downloaded? *Acta Paediatr*. 2004; 93: 725-6.
92. Metges C. Does dietary protein in early life affect the development of adiposity in mammals. *J Nutr*. 2001; 131: 2062-6.
93. Singhal A, Farroqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 993-9.
94. Plagemann A. Perinatal nutrition and hormone-dependent programming of food intake. *Horm Res*. 2006; 65: 83-9.
95. Plagemann A, Harder T, Rake A, Waas T, Melchior K, Ziska T, et al. Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. *J Neuroendocrinol*. 1999; 11: 541-6.
96. Plagemann A, Harder T, Rake A, Voits M, Fink H, Rohde W, et al. Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res*. 1999; 836: 146-55.
97. Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: Impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav*. 2005; 86: 661-8.
98. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six day old term infants: differences between breast and cow milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70: 195-200.
99. Poothullil JM. Breastfeeding and risk of overweight. *JAMA*. 2001; 286: 1448-50.
100. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, ESPGHAN Committee on Nutrition, et al. Complementary feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 99-110.
101. Complementary feeding. En: Kleinman RE, editor. *Pediatric nutrition handbook*. 5th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2004. p. 103-15.