

Revisión de tema

Determinantes prenatales y postnatales tempranos de enfermedades cardiovasculares en el adulto

Prenatal and early postnatal determinants of cardiovascular diseases in adulthood

José-Guillermo Ortega-Ávila^{1,a}

1. Bacteriólogo, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Profesor Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

José Guillermo Ortega Ávila
<http://orcid.org/0000-0003-2112-3870>
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali
E-mail: jgortega@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 8 de febrero del 2015.

ACEPTADO: 15 de mayo de 2015.

RESUMEN

El enfoque tradicional en la prevención de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) como las Enfermedades Cardiovasculares (ECVs) se ha centrado en el estudio e intervención de factores de riesgo clásicos (sedentarismo, malnutrición, tabaquismo, obesidad etc) en la etapa adulta, sin embargo actualmente hay suficiente evidencia que permite considerar que el riesgo de desarrollar una ECVs se inicia desde la etapa prenatal y postnatal temprana. Esta susceptibilidad ocurre en periodos de tiempo de alta plasticidad celular frente a factores de riesgo clásicos y no clásicos, que pueden determinar la instauración fisiológica de disfunción endotelial, resistencia a la insulina, inflamación subclínica crónica y modificaciones epigenéticas estables. Por lo tanto, nuevos esfuerzos en prevención y tratamiento de las ECVs deberían tener en cuenta la salud prenatal y postnatal temprana como un primer paso para reducir la morbimortalidad ocasionada por estas patologías.

Palabras clave: Disfunción endotelial, inflamación subclínica, resistencia a la insulina, epigenética.

ABSTRACT

The traditional approach in the prevention of Chronic Noncommunicable Diseases (NCDs) such as cardiovascular diseases (CVDs) has focused on the study and intervention of classic risk factors (sedentary lifestyle, poor nutrition, smoking, obesity etc.) in adulthood, however currently, there is evidence that suggest that the risk of developing CVD starts since prenatal and early postnatal stage. This susceptibility occurs in periods of high cellular plasticity where the risk factors classical and non-classical can determine the physiological onset of endothelial dysfunction, insulin resistance, chronic subclinical inflammation and stable epigenetic modifications. Therefore, further efforts in prevention and treatment of CVD should consider the prenatal and early postnatal determinants of child health as a first step towards reducing morbidity and mortality caused by these diseases.

Key words: Endothelial dysfunction, subclinical inflammation, insulin resistance, epigenetics.

Ortega-Ávila J-G. Determinantes prenatales y postnatales tempranos de enfermedades cardiovasculares en el adulto. *Salutem Scientia Spiritus* 2015; 1(1):37-47.

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) como las aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión, obesidad son consideradas las principales causas de morbi-mortalidad y explican aproximadamente el 30% de la mortalidad total^{1,2}.

La prevalencia de estas enfermedades en países en vía de desarrollo como Colombia es muy preocupante y más aún, es la estimación de la magnitud con la que la incidencia de estas enfermedades se incrementará en los próximos años. Leeder *et al*³, han estimado que la incidencia de las Enfermedades Cardiovasculares (ECVs) sólo en países en vía de desarrollo aumentará un 120% para mujeres y un 137% para hombres.

Factores genéticos y ambientales han contribuido a la epidemia de las ECNT, sin embargo los factores ambientales parecen ser los principales determinantes., dentro que se encuentran: la transición nutricional acelerada, la adopción de estilos de vida sedentarios, la migración rural hacia áreas urbanas y condiciones relacionadas con alteraciones del desarrollo fetal y de los primeros años de vida. Todos estos elementos deberían ser analizados de una forma integral (lo cual de por sí es complejo), para establecer criterios que permitan la detección e intervención temprana de las ECNT.

Diferentes estudios en humanos y en modelos animales han mostrado que el periodo prenatal y postnatal son periodos determinantes para el riesgo de desarrollar una ECVs en la etapa adulta. Durante el periodo fetal y neonatal ocurre una intensa proliferación, diferenciación, crecimiento y maduración de las células en los tejidos, procesos que pueden ser afectados por el estado de salud materno durante el embarazo (hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional, desnutrición y malnutrición materna) y el ambiente postnatal de la cría. Los mecanismos por los cuales se producen estas adaptaciones aún no son

claros, pero hay evidencias que factores que generan estrés metabólico tales como la inadecuada disponibilidad de nutrientes, hipoxia, desregulación hormonal y estrés psicosocial pueden modificar los patrones de funcionamiento celular, aumentando el riesgo de desarrollar una ECVs en la etapa adulta. Estos periodos de tiempo por lo tanto ofrecen una oportunidad muy valiosa para el estudio de factores de riesgo tempranos de estas enfermedades, así como para el desarrollo de intervenciones que ayuden a controlar o disminuir su frecuencia, lo cual redundaría en la reducción de los costos socioeconómicos por la atención de estas patologías en el sistema de salud.

Para evaluar y desarrollar intervenciones efectivas que modifiquen los factores de riesgo asociados a las ECVs, es necesario caracterizar apropiadamente el tiempo aparición, la frecuencia de aparición o posible exposición a factores protectores o de riesgo durante el periodo prenatal y postnatal^{4,5}.

El principal impacto, a largo plazo, derivado de evaluar estos factores de riesgo tempranamente e intervenirlos precozmente, puede ser evidenciado por la disminución de la incidencia y morbimortalidad de estas enfermedades en los adultos⁶, ya que es en los primeros años de vida es donde se inician los procesos fisiopatológicos subyacentes que se perpetúan hasta la etapa adulta⁷.

En Colombia diferentes estudios realizados en población infantil han mostrado una prevalencia considerable de factores de riesgo para ECNT. Agudelo *et al*⁸, en un estudio transversal en la ciudad de Medellín reportaron que al menos el 33,3% de los niños estudiados presentaban un componente del síndrome metabólico, siendo el más prevalente la dislipidemia. Villareal *et al*⁹, encontraron en niños entre los 6 a 14 años de edad del oriente de Colombia, un porcentaje elevado de obesidad, dislipidemias e inflamación subclínica. En Santiago de Cali, Gracia *et al*¹⁰, en niños escolarizados entre los 6 a

17 años de edad encontró una prevalencia del 20% de factores de riesgo para ECVs como obesidad, hipertriglicéidemia e hipercolesterolemia.

El propósito de esta revisión es describir los principales determinantes biológicos prenatales y postnatales (exposición y adaptación a condiciones adversas al inicio de la vida), que han sido asociados con el riesgo de desarrollar una ECVs en la etapa adulta .

FUNCIÓN ENDOTELIAL Y VASCULAR EN PRIMEROS AÑOS DE VIDA

Algunos estudios han mostrado, que la función endotelial en los primeros años de vida puede determinar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiometabólica¹¹⁻¹³.

La disfunción endotelial definida como la disminución de la capacidad vasodilatadora, anti-proliferativa, antitrombótica y anti-inflamatoria del endotelio, es considerada como un factor independiente de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares^{14,15}. El endotelio al parecer presenta una susceptibilidad más temprana a las alteraciones metabólicas y por lo tanto la disfunción endotelial es uno de las primeras alteraciones en ser detectada¹⁶⁻¹⁸.

En investigaciones epidemiológicas en humanos y experimentales en animales se ha encontrado que la disfunción endotelial puede acelerar los procesos pro-aterogénicos y el desarrollo de hipertensión e intolerancia a la glucosa^{19,20}. Esto ha llevado a considerar el mejoramiento y la protección de la función endotelial como un blanco pediátrico para la implementación de estrategias de prevención.

Factores ambientales, genéticos y epigenéticos durante el desarrollo *in útero* y el periodo postnatal temprano puede determinar el funcionamiento del endotelio. Algunos estudios han mostrado que la complementación nutricional durante el embarazo con micronutrientes como el

ácido fólico pueden mejorar la función endotelial^{21,22}, modulando la Óxido Nítrico Sintasa endotelial (eNOS), enzima encargada de la síntesis del Óxido Nítrico (NO), molécula que cumple funciones vasodilatadoras, anti-inflamatorias y anti-trombóticas, derivada del endotelio. Se ha reportado que la función endotelial varía considerablemente durante la niñez, sin embargo esta variación no se relaciona con los factores de riesgo cardiovascular clásicos en adultos^{23,24}, pero si se ha encontrado que se relaciona con el patrón de crecimiento temprano. La restricción del crecimiento in útero se ha relacionado con una función endotelial alterada, esta asociación ha sido consistentemente encontrada en estudios longitudinales desde recién nacidos hasta adultos jóvenes^{25,26}.

En la etapa postnatal se ha encontrado que el crecimiento acelerado en el primer año de vida de niños con bajo peso al nacer, se ha asocia con un aumento en el riesgo para enfermedad cardiovascular^{27,28}. Lewandowski *et al*²⁹, en un estudio retrospectivo, encontró una asociación entre el nacimiento pretérmino y un estado pro-angiogénico (mayor niveles plasmáticos de endoglina y tirosina quinasa-1 soluble similar al fms) en la etapa adulta, que también se asoció con el desarrollo de hipertensión. En recién nacidos a término de madres hipertensas, se ha reportado incremento en la rarefacción capilar (disminución de la densidad capilar), sin embargo este hallazgo no se encontró en recién nacidos pretérmino de madres hipertensas³⁰.

En sujetos cuyo periodo fetal se desarrolló durante la hambruna holandesa ocurrida a finales de la II Guerra Mundial (1944-1945), la deprivación temprana de nutrientes durante el embarazo se asoció con un perfil lipídico alterado, un aumento del fibrinógeno y un alto riesgo de infarto del miocardio^{31,32}. Es importante aclarar que estas asociaciones fueron independientes del peso al nacer. En otro estudio similar realizado en sujetos adultos, cuya etapa prenatal ocurrió durante la gran hambruna china (entre 1959-1961), se encontró un

incremento en el riesgo de desarrollar hipertensión en aquellos sujetos cuya deprivación nutricional ocurrió en el primer trimestre de gestación o durante la infancia (<2 años de nacido)³³. En esta misma población, otro estudio reportó un incremento significativo de la tensión sistólica y del riesgo de hipertensión solo en el sexo femenino³⁴. Estos hallazgos sugieren que las alteraciones del funcionamiento vascular inducidas por restricción nutricional durante la etapa prenatal dependen del periodo de exposición a la deprivación y del sexo del feto. En animales se ha encontrado que también el desbalance nutricional materno durante la gestación, como una elevada ingesta de grasa, puede promover alteración de la función endotelial, inflamación vascular y engrosamiento de íntima³⁵. Sin embargo aún existe un desconocimiento sobre si estos cambios son persistentes durante las primeras décadas de la vida y cuáles factores de riesgo no clásicos están asociados en esa etapa. Por este motivo es necesario desarrollar estudios longitudinales que permitan caracterizar biológicamente la función endotelial en los primeros años de vida; esto no solo permitiría identificar individuos con riesgo temprano para enfermedades cerebro cardiovasculares y diabetes tipo 2, sino también pensar en el diseño de estrategias que permitan modular positivamente su función.

Estudios retrospectivos han reportado consistentemente la asociación entre factores psicosociales adversos (tales como disfunción familiar, divorcio, maltrato, abuso sexual, descuido) que conducen a estados no placenteros durante la primera infancia con un aumento del riesgo de presentar una enfermedad cardiovascular de hasta 3.7 veces³⁶. Pretty *et al*³⁷, reportaron en niños entre 11-14 años, que la exposición a ≥ 4 experiencias adversas se relaciona con el incremento de la frecuencia cardiaca, el índice de cintura cadera e Índice de Masa Corporal (IMC).

Recientemente, un estudio longitudinal de 23 años de seguimiento, observó que los

sujetos expuestos a múltiples experiencias adversas durante la niñez, presentaron un incremento más rápido en la tensión sistólica y diastólica, que su contraparte no expuesta³⁸. Aunque aún no se han descrito los mecanismos fisiológicos que explican estas asociaciones, algunos estudios han encontrado que las experiencias psicosociales adversas durante la niñez pueden estar relacionadas con la hiperactivación del sistema nervioso simpático, el eje hipófisis-pituitaria-glándula adrenal y la elevación de marcadores inflamatorios en la etapa adulta³⁹⁻⁴¹. También se ha encontrado que la exposición a situaciones adversas durante la niñez se relaciona con incremento de los niveles de endotelina-1 (péptido vasoconstrictor derivado del endotelio)⁴² circulante y una mayor tensión diastólica en adolescente y adultos jóvenes⁴³.

RESISTENCIA A LA INSULINA

La resistencia a la insulina es definida como una condición en la que la insulina plasmática en un rango normal de concentración no tiene la capacidad de promover el metabolismo de la glucosa. Esta alteración antecede la aparición de las manifestaciones clínicas y es un factor compartido por condiciones como el síndrome metabólico y la disfunción vascular, por lo que puede ser considerada un evento crítico del inicio y progreso de estas enfermedades. Estudios longitudinales en niños que tuvieron Restricción en el Crecimiento Intra Uterino (RCIU), Bajo Peso al Nacer (BPN) o fueron pequeños para la edad gestacional, se han reportado alteraciones en la sensibilidad y secreción de la insulina desde los tres años de edad^{44,45}.

En la actualidad se plantea, que un número significativo de los fetos, no alcanzan un crecimiento acorde a su potencial genético debido a diferentes factores que afectan el intercambio de nutrientes y gases a través de la placenta^{46,47}. Diferentes alteraciones en el funcionamiento placentario, se ha relacionado con una reducción del transporte de nutrientes como oxígeno⁴⁸, carbo-

hidratos⁴⁹, aminoácidos⁵⁰, e incremento en los niveles de triglicéridos fetales⁵¹. Como consecuencia de esta disfunción placentaria, el crecimiento de órganos y tejidos como el cerebro y el músculo esquelético se reduce^{52,53} con consecuencias funcionales que potencialmente se convierten en factores de riesgo en un ambiente extrauterino con abundancia de nutrientes (hipótesis del fenotipo sedentario). Esto parece estar asociado con el incremento en la susceptibilidad para desarrollar ECNT como las enfermedades cerebro cardiovasculares y diabetes tipo 2^{54,55}.

Algunos estudios han encontrado en hombres y mujeres adulta una relación entre indicadores del crecimiento fetal y la resistencia a la insulina postnatal. Whincup *et al*⁵⁶, reportaron en niños británicos entre los 9-11 años de edad, un incremento significativo en los niveles de insulina y glucosa, sólo en aquellos que tuvieron un menor peso al nacer. También en la India, Yajnik *et al*⁵⁷, encontraron en niños de 4 años de edad que nacieron con bajo peso, una mayor concentración plasmática de glucosa e insulina. En Chile, Mericq *et al*⁵⁸, en un estudio longitudinal en niños, encontró una correlación entre el grado de sensibilidad a la insulina desarrollado durante los primeros 3 años de vida y la ganancia de peso postnatal durante ese mismo periodo de tiempo, encontrando un mayor grado de resistencia a la insulina en los niños que presentaron una mayor ganancia de peso.

También hay estudios que han mostrado que la sensibilidad a la insulina materna durante el embarazo se relaciona con alteraciones del desarrollo postnatal. Keiffer *et al*⁵⁹, encontró que el peso al nacer en hijos de gestantes latinas residentes en EE.UU se asocia con el grado de sensibilidad a la insulina materna desarrollado durante el periodo gestacional. Hamilton *et al*⁶⁰, en un estudio prospectivo, encontró también que la sensibilidad a la insulina de las gestantes es un predictor fuerte de la ganancia de peso y tejido adiposo durante el primer año de vida. En animales se ha

encontrado que la restricción nutricional proteica gestacional induce alteraciones en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de las crías en la etapa adulta, dependiendo del momento de la deprivación nutricional durante el embarazo⁶¹.

La sensibilidad a la insulina en los primeros años de vida igualmente ha sido relacionada con la adquisición de tejido adiposo blanco unilocular y la secreción de ciertas hormonas en este tejido. Una de esas hormonas denominada adiponectina que es anti-inflamatoria y sensibilizante a la acción de la insulina, se ha encontrado que disminuye durante los primeros dos años de vida a una velocidad mayor en aquellos niños que presentan bajo peso al nacer⁶². En otro estudio en neonatos nacidos de embarazos aparentemente normales, se encontró que los niveles bajos de leptina (hormona derivada del tejido adiposo blanco implicada en el control de la saciedad y gasto energético a largo plazo) al nacer, se encuentra relacionada con una mayor velocidad de crecimiento durante los primeros seis meses y un mayor IMC a los tres años de edad⁶³.

Es importante mencionar, que estas hormonas se han detectado en concentraciones elevadas en la leche materna y se ha llegado a considerar que por esta vía estas hormonas podrían regular la sensibilidad a la insulina y el crecimiento postnatal en los primeros meses de vida^{64,65}.

Gupta *et al*⁶⁶, encontró en niños con bajo peso al nacer que la alimentación postnatal con leche de fórmula por un periodo de 3 meses desde el nacimiento, incrementa los niveles de insulina y glucosa plasmática con respecto a los niños con bajo peso al nacer pero alimentados con leche materna. El consumo de leche de fórmula en recién nacidos pequeños para la edad gestacional se ha relacionado con hipoadiponectinemia, una mayor ganancia de grasa corporal e incremento de los niveles de Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF-I, de insulin-like growth factors)⁶⁷. Estos hallazgos indican que el ambiente postnatal

en los primeros años de vida puede modular la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los efectos específicos de diferentes alteraciones intrauterinas y extrauterinas tempranas (nutrientes, fármacos, disruptores hormonales) sobre la sensibilidad a la insulina y el grado en que los cambios bien sean positivos o negativos puedan ser influenciado por distintos ambientes en la vida postnatal no han sido muy estudiados hasta el momento. La dificultad en este tipo de estudios, radica en que hasta el momento en niños y adolescentes se carece de biomarcadores y valores de referencia específicos para determinar alteraciones de la sensibilidad a la insulina en la niñez.

INFLAMACIÓN CRÓNICA SUBCLÍNICA

La inflamación crónica de bajo grado o subclínica ha sido asociada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares⁶⁸⁻⁷⁰. La elevación de la concentración plasmática de biomarcadores de inflamación como la Proteína C Reactiva (CRP por sus siglas en inglés) e ICAM-1 (Molécula de Adhesión Intercelular-1), se han encontrado en adultos jóvenes obesos y en diabéticos tipo 2⁷¹⁻⁷³. Una relación similar ha sido reportada durante la niñez^{74,75}. Los niveles de CRP en la infancia ha mostrado ser predictores de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y enfermedades cardiovascular^{76,77}. En niños hispanos con sobrepeso (rango de edad 10-17 años), la elevación de proteínas proinflamatorias (CRP y TNF- α), se encontró relacionada con disfunción endotelial y aumento de la resistencia a la insulina⁷⁸. Gilbert *et al*⁷⁹, observaron en niños colombianos entre los 5-12 años de edad una asociación entre el sobrepeso y la inflamación. Otros estudios también han mostrado que un menor peso al nacer y una inadecuada duración de la lactancia materna predicen elevadas concentraciones de CRP en adultos jóvenes^{80,81}. Scott *et al*⁸², encontraron en hijos de mujeres con diabetes mellitus tipo 1, un aumento significativo en biomarcadores

de activación endotelial e inflamación subclínica como la CRP, IL-6 y sICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1 soluble), así como niveles elevados de insulina. Kelstrup *et al*⁸³, encontraron una asociación entre el sobrepeso materno gestacional y la inflamación crónica desarrollada en la etapa adulta en sus hijos.

Es interesante anotar que algunos estudios en adultos, han reportado que la inflamación puede ser un predictor de la ganancia de peso y grasa⁸⁴⁻⁸⁶. En ratas se ha observado que la exposición materna a citoquinas pro-inflamatorias puede ocasionar en las crías incremento en el riesgo de desarrollar obesidad y sobrepeso⁸⁷. Esto ha llevado a considerar que la obesidad materna y el estado inflamatorio desarrollado por la liberación de citoquinas proinflamatorias del adipocito, como otro factor de riesgo prenatal para las ECNT en la descendencia⁸⁸. Se ha propuesto que este efecto podría estar mediado por mecanismos que implican transferencia transplacentaria materna de células de la respuesta inmune⁸⁹, y/o citoquinas pro-inflamatorias al feto⁹⁰, o la inducción de la secreción placentaria de mediadores inflamatorios⁹¹, y alteración del transporte de nutrientes en la placenta⁹², temas en los que todavía hay discusión y se necesitan más estudios.

MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS

Los resultados de estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales en animales indican que eventos tempranos de la vida tienen una fuerte influencia sobre la susceptibilidad para desarrollar una ECVs en la etapa adulta. El riesgo que posee cada individuo para estas enfermedades puede ser simplificado según efectos fijos determinados por el material genético heredado de los padres, los efectos ambientales determinados por el estilo de vida y los efectos de las adaptaciones del desarrollo prenatal y postnatal temprano⁹³ (Figura 1).

Muchas de las condiciones adversas en las etapas del desarrollo podrían resultar en

cambios de la expresión génica y la función del sistema cardiovascular mediado por mecanismos epigenéticos que podrían afectar la expresión de genes cardioprotectores. Esto posiblemente esté relacionado con la alta plasticidad y capacidad de adaptación del feto y los recién nacidos a los ambientes intra y extra uterino. Parte de esta plasticidad puede ser explicada por diversos mecanismos epigenéticos que permiten regular la expresión de forma diferencial de nuestro genoma sin cambiar la secuencia del ADN⁹⁴.

Entre las principales modificaciones epigenéticas identificadas hasta el mo-

mento, se incluyen la metilación de citosinas principalmente en dinucleótidos CpG del ADN, la expresión de ARNs no codificantes (microARNs, ARNs largos no codificantes, PiwiARNs) y las modificaciones postraduccionales de histonas (acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación)⁹⁵. Los diferentes patrones de modificaciones epigenéticas de los tejidos comienzan a ser establecidos desde la etapa intrauterina y continúan cambiando en el periodo postnatal temprano aunque con una menor plasticidad (Figura 1). El epigenoma en estos periodos, ha mostrado ser muy sensible a factores ambientales como la dieta, disponibilidad de macro

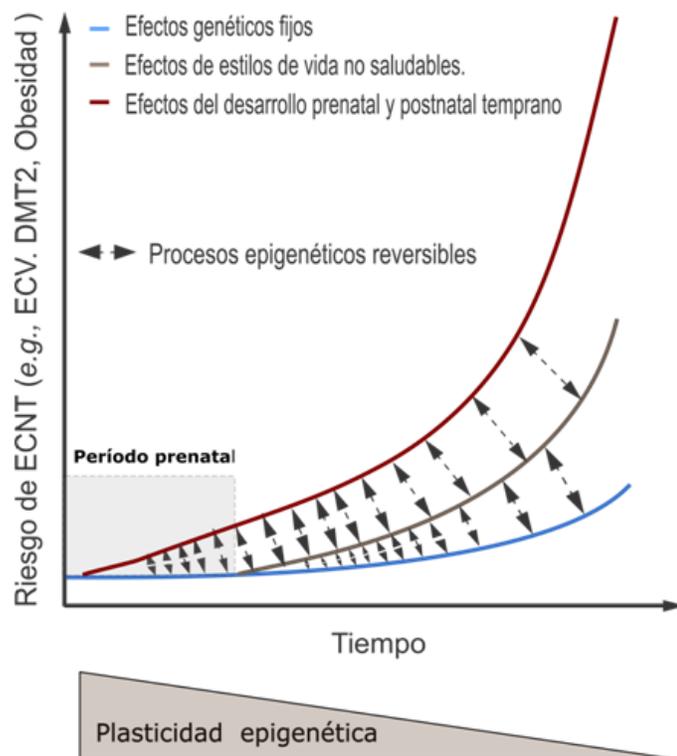


Figura 1. Modelo de riesgo de ECNT. El riesgo de desarrollar una ECNT se incrementa con la edad. La exposición a factores de riesgo durante el periodo prenatal y postnatal temprano puede generar un riesgo para las ECNT en la adultez mediado por mecanismos epigenéticos (efectos del desarrollo). Este efecto puede ser modulado postnatalmente por la exposición a estilos de vida no saludables (efecto de estilos de vida) como tabaquismos, sedentarismo, malnutrición etc. Los efectos genéticos fijos que corresponden al material genético heredado de los padres, el cual puede potenciar o no el riesgo del desarrollo de la enfermedad. Todos los efectos como desarrollo, estilos de vida y genéticos pueden ser modificados por adaptaciones epigenéticas reversibles establecidas en periodos de tiempo con alta plasticidad. Modificado de Hanson *et al*⁹³.

y micronutrientes, así como el estado metabólico y emocional de materno⁹⁶⁻⁹⁸. Alteraciones en el epigenoma fetal durante la gestación han sido relacionadas con obesidad, resistencia a la insulina e hipertensión en modelos animales. Uno de los genes que ha sido involucrado en este tipo de enfermedades es el HSDIIB-2, gen que codifica para la 11 beta- hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, enzima encargada de la inactivación de glucocorticoides.

En modelos animales y cultivos celulares se ha encontrado que este gen puede ser regulado a través de las metilaciones de citocinas en su región promotora⁹⁹. La reducción de la expresión de HSDIIB-2 por este mecanismo ha sido asociada con el desarrollo de hipertensión¹⁰⁰. Otra proteína que ha sido relacionada con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas es el Receptor Activado por Proliferador de Peroxisomas (PPAR γ ; siglas en inglés). Esta proteína es un receptor nuclear que funciona como un factor de transcripción y se ha implicado en la regulación de la adipogénesis, metabolismo lipídico y procesos anti-inflamatorios^{101,102}. Fujiki *et al*¹⁰³, mostraron en ratones que el grado de expresión de este gen puede ser regulado por la metilación de citosinas en su región promotora.

Otro gen candidato para las ECVs es el gen NOS3 que codifica para la eNOS enzima expresada de forma constitutiva en el endotelio vascular y considerada como la principal fuente de NO en estas células. La actividad transcripcional diferencial del gen NOS3 en los tejidos parece estar regulada por la accesibilidad de la cromatina a la región promotora del gen¹⁰⁴.

Recientemente Postberg *et al*¹⁰⁵, reportó en células endoteliales de la arteria de cordón umbilical de ratones sometidos a insuficiencia placentaria, alteraciones en la expresión del gen NOS3 concomitante con cambios en la metilación de citosinas, acetilación de histonas y expresión de microARNs. Mostrando que un ambiente intrauterino adverso puede conducir a

cambios adaptativos en la expresión de NOS3, cambios que si persisten podrían contribuir al desarrollo de disfunción endotelial e incrementar el riesgo de ECVs. Guénard F *et al*¹⁰⁶, encontraron en hijos de gestantes obesas canadienses sometidas a cirugía bariátrica-bypass antes del nacimiento, una disminución de la expresión de genes pro-inflamatorios como la IL-8, menores niveles de CRP circulante y mejor sensibilidad a la insulina en comparación con los hijos de gestantes que fueron sometidos a cirugía bariátrica pero después del parto. Estos hallazgos fisiológicos se correlacionaron con cambios globales en la metilación de citosinas en el ADN en genes involucrados en procesos proinflamatorios.

Otros modelos experimentales en animales han mostrado disminución de la expresión de genes cardioprotectores como Hsp70, eNOS y PKC- ϵ en corazones de ratas expuestas a hipoxia intrauterina, sugiriendo que estos cambios las harían más sensibles a lesión por isquemia-reperusión¹⁰⁷. En animales también se han encontrado que las modificaciones epigenéticas establecidas en locus particulares del ADN después de la exposición a un ambiente intrauterino nutricionalmente desfavorable, puede afectar el epigenoma de los espermatozoides en la descendencia masculina y transmitir estas modificaciones a la segunda generación. Esto implica, que algunas modificaciones epigenéticas pueden resistir la reprogramación que ocurre durante la formación del cigoto y el embrión, y por lo tanto pueden tener un carácter transgeneracional¹⁰⁸.

Estos hallazgos están acordes con una investigación reciente en humanos, en la cual se encontró un mayor peso y frecuencia de obesidad en los hijos (generación F1) de sujetos que estuvieron prenatalmente expuestos a la hambruna holandesa, pero sólo por la vía paterna¹⁰⁹.

Los anteriores estudios sugieren que la exposición de los padres a diferentes factores de riesgo pueden contribuir a riesgo

cardiometabólico de su descendencia incluso antes de nacer.

CONCLUSIONES

La evidencia experimental, epidemiológica y clínica muestra que un buena parte del estado de salud alcanzado en la etapa adulta puede estar determinado por la adaptación celular a diferentes factores de riesgo prenatales y postnatales. En el caso de las ECVs es posible encontrar alteraciones tempranas como la inflamación subclínica crónica, la disminución de la sensibilidad a la insulina y alteraciones epigenéticas.

Uno de los grandes retos hacia futuro sobre este tema, es comprender los factores y mecanismos moleculares por los cuales la exposición durante etapas del desarrollo con alta plasticidad, determinan la probabilidad de presentar una ECVs años después. Las adaptaciones epigenéticas en este sentido serán de gran relevancia no solo para desentrañar los eventos mecanicistas sino para ayudar a identificar individuos en alto riesgo y saber si es posible revertir dichas adaptaciones.

En este orden de ideas se debe hacer un llamado de atención al personal de salud, investigadores, y políticos, sobre la importancia del cuidado desde el periodo gestacional y postnatal temprano como un medio para iniciar la prevención de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Reardon S. A world of chronic disease. *Science*. 2011; 333(6042):558-9. DOI: 10.1126/science.333.6042.558..
2. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J*. 2010; 31(6):642-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq030.
3. Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Liu H, Esson K. A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in

- Developing Countries. New York, NY: Trustees of Columbia University; 2004.
4. Reddy KS. Cardiovascular diseases in the developing countries: dimensions, determinants, dynamics and directions for public health action. *Public Health Nutr.* 2002; 5:231-7. DOI: 10.1079/PHN2001298.
 5. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003; 107(11):1562-6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061521.15730.6E.
 6. Ardura J BML. Hábitos de vida y prevención de la patología cardiovascular. *An Esp Pediatr* 2009; 54 (Supl 4): 25-31.
 7. Sternby NH, Fernández-Britto JE, Nordet P. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-96. *Bull World Health Organ.* 1999; 77 (3):250-7.
 8. Agudelo-Ochoa, GM y Arteaga, A. Prevalencia del síndrome metabólico en niños y adolescentes escolarizados del área urbana de la ciudad de Medellín. *Iatreia.* 2008; 21:260-70.
 9. Villarreal E, Forero Y, Poveda E, Baracaldo C, Lopez E. Cardiovascular risk markers in schoolchildren from five provinces of eastern Colombia. *Biomedica.* 2008; 28(1):38-49.
 10. Gracia B, de Plata C, Méndez F, *et al.* Evaluation of early manifestations of chronic non transmitted diseases risk in school population in Cali - Colombia. *Arch Latinoam Nutr.* 2005; 55(3):267-78.
 11. Shechter M, Issachar A, Marai I, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, Shechter A, Feinberg MS. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol.* 2009; 134(1):52-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.01.021.
 12. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, *et al.* Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002; 106:653-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000025404.78001.D8.
 13. Zeiher AM. Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischaemia or epiphenomenon? *Lancet.* 1996; 348(Suppl 1):s10-s12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)98004-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)98004-6).
 14. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2004; 291:1978-86. DOI: 10.1001/jama.291.16.1978.
 15. Shai I, Pischon T, Hu FB, Ascherio A, Rifai N, Rimm EB. Soluble intercellular adhesion molecules, soluble vascular cell adhesion molecules, and risk of coronary heart disease. *Obesity.* 2006; 14:2099-106. DOI: 10.1038/oby.2006.245.
 16. Chadderdon SM, Belcik JT, Bader L, *et al.* Proinflammatory endothelial activation detected by molecular imaging in obese nonhuman primates coincides with onset of insulin resistance and progressively increases with duration of insulin resistance. *Circulation.* 2014; 129(4):471-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003645.
 17. Kim F, Pham M, Maloney E, Rizzo NO, Morton GJ, Wisse BE, Kirk EA, Chait A, Schwartz MW. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:1982-8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.169722.
 18. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, Theoharis P, Vakalis K, Moutzouri E, *et al.* Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35(1):63-70. DOI: 10.1007/s00246-013-0742-0.
 19. Huang PL, Huang Z, Mashimo H, *et al.* Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature.* 1995; 377:239-42. DOI: 10.1038/377239a0.
 20. Campuzano R, Moya JL, García-Lledó A, Tomas JP, Ruiz S, Megías A, *et al.* Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis. *J Hypertens.* 2006; 24(8):1581-8. DOI: 10.1097/01.hjh.0000239294.17636.27.
 21. Stroes ES, van Faassen EE, Yo M, *et al.* Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res.* 2000; 86:1129-34. DOI: 10.1161/01.RES.86.11.1129.
 22. Martin H, Lindblad B, Norman M. Endothelial function in newborn infants is related to folate levels and birth weight. *Pediatrics.* 2007; 119:1152-8. DOI: 10.1542/peds.2006-2706.
 23. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, *et al.* Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation.* 1997; 96:2233. DOI: 10.1161/01.CIR.96.7.2233.
 24. Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340:1111-5. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
 25. Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res.* 2000; 47:457-62.
 26. Goh KL, Shore AC, Quinn M, Tooke JE. Impaired microvascular vasodilatory function in 3-month-old infants of low birth weight. *Diabetes Care.* 2001; 24:1102-7. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1102.
 27. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1802-9. DOI: 10.1056/NEJMoa044160.
 28. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, Lucas A. 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.617811.
 29. Lewandowski AJ, Davis EF, Yu G, *et*

- al.* Elevated blood pressure in preterm-born offspring associates with a distinct antiangiogenic state and microvascular abnormalities in adult life. *Hypertension*. 2015; 65(3):607-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04662.
30. Antonios TF, Raghuraman RP, D'Souza R, Nathan P, Wang D, Manyonda IT. Capillary remodeling in infants born to hypertensive pregnancy: pilot study. *Am J Hypertens*. 2012; 25(8):848-53. DOI: 10.1038/ajh.2012.51.
 31. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol*. 2001; 185:93-8. DOI: .1016/S0303-7207(01)00721-3.
 32. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Sachdev HS. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008; 371: 340-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61692-4.
 33. Wang PX, Wang JJ, Lei YX, Xiao L, Luo ZC. Impact of fetal and infant exposure to the Chinese Great Famine on the risk of hypertension in adulthood. *PLoS One*. 2012; 7(11):e49720. DOI: 10.1371/journal.pone.0049720.
 34. Chen H, Nembhard WN, Stockwell HG. Sex -specific effects of fetal exposure to the 1959-1961 Chinese famine on risk of adult hypertension. *Matern Child Health J*. 2014; 18(3):527-33. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328345d969.
 35. Fan L, Lindsley SR, Comstock SM, *et al.* Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes*. 2013; 37(2):254-62. DOI: 10.1038/ijo.2012.42.
 36. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, *et al.* Insights into causal pathways for ischemic heart disease: Adverse Childhood Experiences Study. *Circulation*. 2004; 110; 1761-6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143074.54995.7F.
 37. Pretty C, O'Leary DD, Cairney J, Wade TJ. Adverse childhood experiences and the cardiovascular health of children: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2013; 17:208. DOI: 10.1186/1471-2431-13-208.
 38. Su S, Wang X, Pollock JS, *et al.* Adverse childhood experiences and blood pressure trajectories from childhood to young adulthood: the georgia stress and heart study. *Circulation*. 2015; 131(19):1674-81. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013104.
 39. Pesonen AK, Räikkönen K, Feldt K, *et al.* Childhood separation experience predicts HPA axis hormonal responses in late adulthood: a natural experiment of World War II. *Psychoneuroendocrinology*. 2010; 35:758-67. DOI: 10.1016/j.psycheneu.2009.10.017.
 40. Pervanidou P, Chrousos GP. Posttraumatic stress disorder in children and adolescents: neuroendocrine perspectives. *Sci Signal*. 2012; 5:6. DOI: 10.1126/scisignal.2003327.
 41. Slopen N, Loucks EB, Appleton AA, Kawachi I, Kubzansky LD, *et al.* Early origins of inflammation: An examination of prenatal and childhood social adversity in a prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51:403-13. DOI: 10.1016/j.psycheneu.2014.10.016.
 42. Rodríguez-Pascual F, Busnadiego O, Lagares D, Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system. *Pharmacol Res*. 2011; 63:463-72. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.01.014.
 43. Su S, Wang X, Kapuku GK, *et al.* Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. *Hypertension*. 2014; 64(1):201-7. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02755. .
 44. Jensen CB, Martin-Gronert MS, Storgaard H, Madsbad S, Vaag A, Ozanne SE. Altered PI3-kinase/Akt signalling in skeletal muscle of young men with low birth weight. *PLoS ONE* 2008; 3:e3738. DOI: 10.1371/journal.pone.0003738.
 45. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12895-4.
 46. Mayhew TM, Manwani R, Ohadike C, Wijesekara J, Baker PN. The placenta in preeclampsia and intrauterine growth restriction: studies on exchange surface areas, diffusion distances and villous membrane diffusive conductances. *Placenta*. 2006; 28(3):233-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.02.011.
 47. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195(1):40-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.07.049>.
 48. Regnault TR, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Development and mechanisms of fetal hypoxia in severe fetal growth restriction. *Placenta*. 2007; 28(7):714-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2006.06.007>.
 49. Thureen PJ, Trembler KA, Meschia G, Makowski EL, Wilkening RB. Placental glucose transport in heat-induced fetal growth retardation. *Am J Physiol*. 1992; 263:R578-R585.
 50. Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S, *et al.* Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(11):5427-32.
 51. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, *et al.* Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis*. 2004; 176(1):181-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.026>.
 52. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, *et al.* Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(5):605-12. DOI: 10.1530/EJE-07-0286.
 53. Widdowson EM, Crabb DE, Milner RD. Cellular development of some human organs before birth. *Arch Dis Child*. 1972; 47(254):652-5. DOI: 10.1136/

- adc.47.254.652.
54. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav.* 2006; 88(3):234-43. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.05.039.
 55. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008; 359(1):6-73. DOI: 10.1056/NEJMra0708473.
 56. Whincup PH, Cook DG, Adshhead F. Childhood size is more strongly related than size at birth to glucose and insulin levels in 10–11-year-old children. *Diabetologia.* 1997; 40:319-26. DOI: 10.1007/s001250050681
 57. Yajnik CS, Fall CHD, Vaidya U, *et al.* Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med.* 1995; 12:330-6.
 58. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, *et al.* Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia.* 2005; 48(12):2609-14.
 59. Kieffer EC, Tabaei BP, Carman WJ, Nolan GH, Guzman JR, Herman WH. The influence of maternal weight and glucose tolerance on infant birthweight in Latino mother-infant pairs. *Am J Public Health.* 2006; 96:2201-8. DOI: 10.2105/AJPH.2005.065953.
 60. Hamilton JK, Odrobina E, Yin J, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Maternal insulin sensitivity during pregnancy predicts infant weight gain and adiposity at 1 year of age. *Obesity.* 2010; 18:340-6. DOI: 10.1038/oby.2009.231.
 61. Agnoux AM, Antignac JP, Simard G, Poupeau G, Darmaun D, Parnet P, *et al.* Time window-dependent effect of perinatal maternal protein restriction on insulin sensitivity and energy substrate oxidation in adult male offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 307(2):R184-97. DOI: 10.1152/ajpregu.00015.2014.
 62. Iñiguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, Mericq V. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11):5500-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0792>.
 63. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, *et al.* Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123:682-9. DOI: 10.1542/peds.2008-0343.
 64. Brunner S, Schmid D, Zang K, *et al.* Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatr Obes.* 2015; 10(1):67-73. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2014.222.x.
 65. Inami I, Okada T, Fujita H, *et al.* Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatr Res.* 2007; 61:604-6. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180459f8a.
 66. Gupta M, Zaheer, Jora R, Kaul V, Gupta R. Breast feeding and insulin levels in low birth weight neonates: a randomized study. *Indian J Pediatr.* 2010; 77(5):509-13. DOI: 10.1007/s12098-010-0065-6.
 67. de Zegher F, Sebastiani G, Diaz M, Gómez-Roig MD, López-Bermejo A, Ibáñez L. Breast-feeding vs formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects on fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(3):1242-7. DOI: 10.1210/jc.2012-3480
 68. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 105(2):141-50. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
 69. Thorand B, Löwel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Fröhlich M, *et al.* C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med.* 2003; 163:93-9. DOI: 10.1001/archinte.163.1.93.
 70. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2002; 34(20):1557-65. DOI: 10.1056/NEJMoa021993.
 71. Wu D-M, Chu N-F, Shen M-H, Wang S-C. Obesity, plasma high sensitivity c-reactive protein levels and insulin resistance status among school children in Taiwan. *Clin Biochem* 2006; 39:810-15. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.05.007.
 72. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care.* 2005; 28:878-81. DOI: 10.2337/diacare.28.4.878.
 73. Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hultén LM, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2003; 166:387-94. DOI: 10.1016/S0021-9150(02)00371-4.
 74. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypo adiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabet Metab.* 2005; 31:55-62. DOI: 10.1016/S1262-3636(07)70167-2.
 75. Lazarou C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Andronikou C, Matalas AL. C-reactive protein levels are associated with adiposity and a high inflammatory foods index in mountainous Cypriot children. *Clin Nutr.* 2010; 29(6):779-83. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.05.001.
 76. Juonala M, Viikari JSA, Ronnema T, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari OT. Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:1883-8. DOI: 10.1161/01.ATV.0000228818.11968.7a.
 77. Wojakowski W, Gminski J. Soluble ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in children from families with high risk of

- atherosclerosis. *Int J Mol Med*. 2001; 7:181-5. DOI: 10.3892/ijmm.7.2.181.
78. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Orsorio L, *et al*. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008; 31:576-82. DOI: 10.2337/dc07-1540.
 79. Gilbert D, Baylin A, Mora-Plazas M, Villamor E. Chronic inflammation is associated with overweight in Colombian school children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012; 22(3):244-51. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.06.001.
 80. McDade TW, Metzger MW, Chyu L, Duncan GJ, Garfield C, Adam EK. Long-term effects of birth weight and breastfeeding duration on inflammation in early adulthood. *Proc Biol Sci*. 2014; 281(1784):20133116. DOI: 10.1098/rspb.2013.3116.
 81. Williams MJ, Williams SM, Poulton R. Breast feeding is related to C reactive protein concentration in adult women. *J Epidemiol Community Health*. 2006; 60(2):146-8. DOI: 10.1136/jech.2005.039222.
 82. Nelson SM, Sattar N, Freeman DJ, Walker JD, Lindsay RS. Inflammation and endothelial activation is evident at birth in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56:2697-704. DOI: 10.2337/db07-0662.
 83. Kelstrup L, Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Damm P. Low-grade inflammation in young adults exposed to intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012; 97(2):322-30. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.04.023.
 84. Lourenço BH, Cardoso MA, ACTION Study Team. C-reactive protein concentration predicts change in body mass index during childhood. *PLoS One*. 2014; 9(3):e90357. •DOI: 10.1371/journal.pone.0090357.
 85. Nappo A, Iacoviello L, Fraterman A, Gonzalez-Gil EM, Hadjigeorgiou C, Marild S, *et al*. High-sensitivity C-reactive protein is a predictive factor of adiposity in children: results of the identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants (IDEFICS) study. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(3):e000101. DOI: 10.1161/JAHA.113.000101.
 86. Holz T, Thorand B, Döring A, Schneider A, Meisinger C, Koenig W. Markers of inflammation and weight change in middle-aged adults: results from the prospective MONICA/KORA S3/F3 study. *Obesity*. 2010; 18:2347-53. DOI: 10.1038/oby.2010.73.
 87. Dahlgren J, Nilsson C, Jennische E, *et al*. Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281(2):E326-34.
 88. Leibowitz KL, Moore RH, Ahima RS, Stunkard AJ, Stallings VA, Berkowitz RI, *et al*. Maternal obesity associated with inflammation in their children. *World J Pediatr*. 2012; 8(1):76-9. DOI: 10.1007/s12519-011-0292-6.
 89. Wienecke J, Hebel K, Hegel KJ, *et al*. Pro-inflammatory effector Th cells transmigrate through anti-inflammatory environments into the murine fetus. *Placenta*. 2012; 33(1):39-46. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.10.014.
 90. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE. Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(3):546-50. DOI: 10.1097/01.AOG.0000114980.40445.83.
 91. Goyal P, Brünnert D, Ehrhardt J, Bredow M, Piccenini S, Zygumnt M. Cytokine IL-6 secretion by trophoblasts regulated via sphingosine-1-phosphate receptor 2 involving Rho/Rho-kinase and Rac1 signaling pathways. *Mol Hum Reprod*. 2013; 19(8):528-38. DOI: 10.1093/molehr/gat023.
 92. Lager S, Jansson N, Olsson AL, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Effect of IL-6 and TNF- α on fatty acid uptake in cultured human primary trophoblast cells. *Placenta*. 2011; 32(2):121-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.10.012.
 93. Hanson MA, Godfrey KM. Genetics: Epigenetic mechanisms underlying type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(5):261-2. DOI: 10.1038/nrendo.2015.31.
 94. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002; 16:6-21. DOI: 10.1101/gad.947102.
 95. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006; 31:89-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibs.2005.12.008>
 96. Yu HL, Dong S, Gao LF, Li L, Xi YD, Ma WW, *et al*. Global DNA methylation was changed by a maternal high-lipid, high-energy diet during gestation and lactation in male adult mice liver. *Br J Nutr*. 2015; 113(7):1032-9. DOI: 10.1017/S0007114515000252.
 97. Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008; 3:97-106.
 98. Ba Y, Yu H, Liu F, *et al*. Relationship of folate, vitamin B12 and methylation of insulin-like growth factor-II in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65:480-5. DOI: 10.1038/ejcn.2010.294.
 99. Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Frey FJ, Frey BM. Epigenetic regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression. *J Clin Invest*. 2004; 114:1146-57. DOI: 10.1172/JCI200421647.
 100. Friso S, Pizzolo F, Choi SW, *et al*. Epigenetic control of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. *Atherosclerosis*. 2008; 199:323-7. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.029.
 101. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, *et al*. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell*. 1999; 4:585-95. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80209-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80209-9).
 102. Moore KJ, Fitzgerald ML, Freeman MW. Peroxisome proliferator-activated receptors in macrophage biology: friend or foe? *Curr Opin Lipidol*. 2001; 12: 519-27.
 103. Fujiki K, Kano F, Shiota K, Murata

Determinantes tempranos para enfermedades cardiovasculares

- M. Expression of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene is repressed by DNA methylation in visceral adipose tissue of mouse models of diabetes. *BMC Biol.* 2009; 7:38-43. DOI: 10.1186/1741-7007-7-38.
104. Yan MS, Matouk CC, Marsden PA. Epigenetics of the vascular endothelium. *J Appl Physiol.* 2010; 109(3):916-26. DOI: 10.1152/jappphysiol.00131.2010.
105. Postberg J, Kandors M, Forcob S, Willems R, Orth V, *et al.* CpG signalling, H2A.Z/H3 acetylation and microRNA-mediated deferred self-attenuation orchestrate foetal NOS3 expression. *Clin Epigenetics.* 2015; 7(1):9. DOI: 10.1186/s13148-014-0042-4.
106. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, *et al.* Methylation and expression of immune and inflammatory genes in the offspring of bariatric bypass surgery patients. *J Obes.* 2013; 2013:492170. DOI: 10.1155/2013/492170.
107. Patterson AJ, Zhang L. Hypoxia and fetal heart development. *Curr Mol Med.* 2010; 10(7):653-66. DOI: 10.2174/156652410792630643.
108. Radford EJ, Ito M, Shi H, Corish JA, Yamazawa K, Isganaitis E, *et al.* In utero effects. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science.* 2014; 345(6198):1255903. DOI: 10.1126/science.1255903.
109. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, *et al.* Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 Dutch famine. *BJOG.* 2013; 120(5):548-53. DOI: 10.1111/1471-0528.12136.