

ORÍGENES DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD ORIGINS OF HEALTH AND DISEASE

Eduardo Cuestas. Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro Formador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen

Objetivo: Presentar un nuevo campo del conocimiento, que estudia los orígenes de la salud y la enfermedad a través del desarrollo evolutivo del ser humano, abordando conceptos, métodos de estudio, aspectos éticos y diferentes perspectivas referidas a ésta área del saber.

Material y métodos: Revisión de la literatura, para obtener referencias pertinentes y actualizadas relacionadas con el tema.

Resultados: Los estudios recientes demuestran asociaciones entre eventos ocurridos en fases tempranas del desarrollo somático y el aumento del riesgo para presentar enfermedades crónicas a lo largo de la vida, tales como diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares. Se han propuesto diferentes modelos para explicar esas asociaciones, como la teoría del fenotipo frugal, la programación, las respuestas adaptativas predictivas y el concepto de concordancia o contraste. Algunos de los posibles mecanismos involucrados en estos procesos son: efectos del ambiente sobre la expresión génica, a través de mecanismos epigenéticos; efectos de señales hormonales transmitidos al feto a través de la placenta o al neonato por la leche materna.

Conclusiones: El tema tratado agrega

información de varias áreas del conocimiento, proponiendo nuevas metodologías de investigación para esclarecer la influencia de los eventos adversos ocurridos en fases precoces del desarrollo humano sobre los patrones de salud y enfermedad a lo largo de la vida. Este nuevo campo de la biología evolutiva propone inéditos modelos de causalidad y mecanismos que explican el surgimiento y desarrollo de enfermedades crónicas. Los resultados de estos estudios podrían tener un impacto significativo en la prevención de enfermedades crónicas como en la promoción de la salud en las diferentes fases de la vida.

Palabras clave: biología del desarrollo, hipótesis de Barker.

Abstract

Objective: To present a new area of knowledge, known as developmental origins of health and disease, covering its concepts, study methods and ethical considerations.

Material and methods: A review of the medical literature intended to identify current references related to the subject under discussion.

Results: The studies demonstrate associations between aggressions suffered during the initial phases of somatic development and amplified risk of chronic diseases throughout life, such as

Enviado 12/08/2007-Aceptado 31/09/2007

Correspondencia: Dr. E. Cuestas. Servicio de Pediatría y Neonatología Hospital Privado Naciones Unidas 346 X5016- Córdoba KHE ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

obesity, diabetes and cardiovascular diseases. A variety of models have been proposed in attempts to better explain these associations, such as the thrifty phenotype, programming and predictive adaptive response theories and the concept of match or mismatch. Mechanisms possibly involved in these processes are: effects of the environment on gene expression, through epigenetic mechanisms; effects of hormonal signals transmitted to the fetus via the placenta or the newborn via lactation.

Conclusions: Developmental origins of health and diseases draws together information originating from many different areas of knowledge, proposing new investigative methodologies to elucidate the influence of adverse events that occur during early phases of human development on the pattern of health and disease throughout life. This new scientific field proposes new models of causality and of the mechanisms involved in the emergence and development of chronic diseases. The results of these investigations may result in a significant impact on the prevention of chronic diseases, and also on health promotion in different phases of life.

Key words: Developmental biology, Barker hypothesis.

Introducción

Los mamíferos alcanzan el estado adulto a partir de una célula huevo o cigoto mediante el desarrollo de fases evolutivas constituidas primero por el embrión, luego por el feto y posteriormente, en el caso del ser humano, por el recién nacido, el lactante, el niño y finalmente el adolescente. La unidad vital primitivamente unicelular, media entre el genotipo y el ambiente, entre los genes heredados y el organismo completamente formado. Por eso, a diferencia de las otras ramas de la biología, que estudian la estructura y función de organismos adultos, la biología del desarrollo se ocupa del estudio de los estados transitorios, es una ciencia de "llegar a ser", una ciencia de procesos, por lo que constituye el núcleo básico de la medicina perinatal y de la pediatría contemporánea.

Estudios epidemiológicos en diferentes partes del mundo han relacionado la influencia de determinados factores ambientales ocurridos al inicio de la vida con alteraciones en la expresión de la carga genética del individuo,

determinando un patrón peculiar de salud-enfermedad. Del mismo modo, trabajos clínicos y en modelos animales apuntan en la misma dirección, sugiriendo una fuerte asociación entre insultos ambientales ocurridos en la vida prenatal o en las fases iniciales de la vida postnatal y el surgimiento posterior de enfermedades crónicas a lo largo de la vida.

Los hallazgos referidos aportan información para comprender nuevas vías de causalidad, infiriendo la posibilidad de la construcción precoz de ajustes metabólicos determinantes de desordenes patológicos durante el resto de la vida del individuo.

Este artículo, tuvo como objetivo abordar estas ideas, actualmente agrupadas con el nombre de biología del desarrollo de la salud y la enfermedad, desde una perspectiva comprehensiva (1-3).

Los aportes de la perinatología a la biología evolutiva

Con la reducción de las tasas de mortalidad entre los neonatos pretérmino en estadios muy precoces del desarrollo (menores de 32 semanas de edad gestacional), aparecieron y se reconocidas enfermedades desconocidas (4-5), por ejemplo, Avery et al, en 1959, describieron por primera vez la enfermedad de membrana hialina, caracterizada por la inmadurez pulmonar debida a la incapacidad en la producción de surfactante por los neumocitos tipo II (3). Otro ejemplo es la enterocolitis necrotizante, relacionada a la inmadurez intestinal (4,5). Junto a otras entidades de carácter crónico, como a displasia broncopulmonar (6) y la retinopatía de la prematuridad (7), que surgieran como resultado del advenimiento de terapias agresivas para el soporte vital de ésta tan especial población.

Fue muy difícil suponer inicialmente que el empleo de nuevas tecnologías utilizadas para aumentar las posibilidades de sobrevivida en los neonatos pretérmino o con muy bajo peso al nacer (<1500gr.), afectados por esas nuevas enfermedades pudiesen producir consecuencias a largo plazo. Por lo que fue mucho más arduo aún correlacionar eventos adaptativos considerados fisiológicos en el organismo materno, fetal o del recién nacido, frente a condiciones ambientales adversas con futuras desventajas.

En 1930, cuando se estudiaban las tasas de mortalidad en Inglaterra y Suecia, los investigadores se sorprendieron al constatar de que las condiciones ambientales durante la

vida fetal y la infancia parecían determinar la sobrevivencia de cada generación (8).

En la década de 1970, Ravelli et al estudiaron una población de 300.000 hombres, hijos de mujeres expuestas a un periodo de escasez alimentaria extrema (hambrión holandesa), durante la ocupación de ese país por Alemania durante la Segunda Guerra Mundial. En la vida adulta, estos individuos presentaron patrones diferenciados de composición corporal dependiendo del periodo en que habían sido expuestos a la desnutrición materna durante la vida intrauterina. Cuando la madre había sufrido desnutrición durante el último trimestre de la gestación, ese grupo presentaba una baja incidencia de obesidad. En cambio, si la desnutrición había ocurrido en el primer semestre de la gestación, la incidencia de obesidad aumentaba significativamente en la prole (9).

En 1960, Neel lanzó la "hipótesis del genotipo frugal" (10), proponiendo que determinadas poblaciones presentaban una mayor propensión a la resistencia insulínica, tanto por selección como por aspectos genéticos. Según este autor, una mutación aleatoria que llevara a la resistencia a la insulina podría ser adaptativa y beneficiosa para individuos expuestos a ambientes con escasez alimentaria, originando una selección natural de estos individuos, con la consecuente transmisión del carácter en las siguientes generaciones. Sin embargo, las evidencias actuales demuestran que las anteriores afirmaciones no tienen un correlato biológico verdadero

Modelos causales

Siguiendo ese razonamiento, Barker y colaboradores desarrollaron la hipótesis de que condiciones adversas intra-uterinas y durante la infancia aumentaban el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Para probarlo, correlacionaron el peso al nacer y las condiciones ambientales durante la infancia con los indicadores de salud cardiovascular de los individuos adultos nacidos al inicio del siglo XX, en Hertfordshire, Inglaterra (11). En esos estudios, demostraron que las personas nacidas con bajo peso persistían biológicamente diferentes de aquellas con peso adecuado, de forma persistente, hasta la vida adulta. Ellas presentaban mayor presión arterial (12), siendo más propensas a desarrollar diabetes tipo 2 (11). Además, en hallazgos subsecuentes, estos y otros investigadores demostraron que el bajo peso al nacer se asociaba a un patrón alterado de lípidos plasmáticos (13), reducción de la

densidad ósea (14), respuestas diferenciadas al estrés (15), arterias menos elásticas (16), patrones de secreción hormonal específicos (17,18) y mayor incidencia de depresión (19,20). Estas observaciones generaron la "hipótesis del fenotipo frugal" (thrifty phenotype hypothesis), el cual propone que el feto es capaz de adaptarse a un ambiente intra-uterino adverso optimizando el uso de un aporte energético reducido, en el sentido de garantizar su sobrevivencia. Entretanto, ese proceso adaptativo conduciría a favorecer metabólicamente a los órganos nobles en detrimento de los demás, confirmando alteraciones persistentes en el crecimiento y función de los tejidos (20). Aunque constituyendo un capítulo importante en el estudio de las asociaciones entre las fases iniciales de la vida y el riesgo para desarrollar enfermedades crónicas, la hipótesis del fenotipo frugal no explica una serie de hallazgos descritos posteriormente por diferentes grupos, como, por ejemplo, las influencias de la vida fetal sobre la homeostasis hídrica (21), también persistentes, aunque sin valor adaptativo inmediato. En otras palabras, la hipótesis de Barker no explica aquellos rasgos metabólicos persistentes que ocurren en

respuesta a variaciones del ambiente fetal y que no son inmediatamente necesarios para la sobrevivencia del individuo.

En el mismo periodo, un grupo independiente de investigadores se concentró en el estudio de los efectos de la dieta utilizada por recién nacidos pretérmino sobre diferentes desenlaces tardíos. Estos autores demostraron, a través de estudios clínicos, la influencia de los diferentes tipos de dieta láctea sobre el crecimiento somático, inmune y el desarrollo neuropsicomotor (22,23), proponiendo la utilización del término "programación" en ese contexto. Delineado por Dörner y colaboradores (24), y más ampliamente explorado por Alan Lucas, este término se refiere al concepto por el cual se entiende que un insulto o estímulo aplicado en un periodo crítico o sensible puede tener efectos duraderos o persistentes sobre la estructura o función de un organismo (25). Así, el desarrollo y la gravedad de diversas condiciones mórbidas dependen de la vulnerabilidad genética del individuo, de la exposición a factores ambientales adversos, así como del periodo de ocurrencia de esos eventos estresantes (26). Ya que la vida prenatal, la infancia y la adolescencia son periodos críticos caracterizados por una alta plasticidad (27,28),

la exposición a un estímulo significativo puede tener consecuencias de orden organizacional y producir alteraciones persistentes en el funcionamiento del organismo.

Otro punto importante se refiere a la constricción materna. Los fetos de mamíferos generalmente no alcanzan su máximo potencial de crecimiento, principalmente porque son afectados por factores materno-uterinos, como tamaño materno, edad materna, estado nutricional y paridad (29). Este concepto contribuye a la comprensión de los modelos actuales del fenómeno de programación, en los cuales se sugiere que todo el desarrollo fetal es afectado por algún grado de constricción. En algunos casos, la constricción es exacerbada por otros factores, como enfermedades materno-placentarias. Al nacer, esas constricciones desaparecen, pero las consecuencias se ponen de manifiesto. El efecto de la constricción materna es tan evidente en las primíparas que su impacto ha sido comparado al hábito materno de fumar durante el embarazo (30). Además, la perpetuación del bajo peso a través de las generaciones es explicada en parte por estos mecanismos: la constricción materna será proporcionalmente mayor en madres de menor estatura, las cuales probablemente fueran recién nacidos de bajo peso.

En diversas especies animales, las influencias ambientales alcanzan al feto a través de la unidad madre/placenta o al neonato a través de la lactancia, promoviendo adaptaciones fisiológicas que aumentan el chance de un individuo para sobrevivir en aquel medio. Esas respuestas adaptativas predictivas (31), al contrario del concepto de fenotipo frugal, no tienen un valor adaptativo inmediato, aunque predicen la adaptación a largo plazo, con el objetivo de garantizar la sobrevivencia, como mínimo, hasta el período reproductivo. Por ejemplo, el estrés materno condiciona un ambiente externo adverso para el feto, llevando a una hipereactividad crónica del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en este producto, confiriendo un mayor estado de alerta y mayores chances de sobrevivencia (32,33). Las respuestas adaptativas predictivas causarían una alteración persistente del funcionamiento del organismo, probablemente a través de procesos epigenéticos, potencialmente transmisibles a través de las generaciones. Como aspectos esenciales para la sobrevivencia del individuo, son de esperarse que la nutrición, el metabolismo, el crecimiento, la reproducción

y las respuestas al estrés sean los más fácilmente pasibles de programación.

El modelo de respuestas adaptativas predictivas sugiere que el organismo en desarrollo posee la capacidad de pronosticar el ambiente en el cual crecerá, utilizando señales hormonales maternas a través de la placenta o posteriormente por medio de la lactancia. Estas señales hacen ajustar la fisiología del individuo de acuerdo con tal inferencia. Si la previsión es correcta, el riesgo para enfermedad es bajo. En cambio, si la inferencia fuera errónea, hay un aumento del riesgo de enfermar, que probablemente se manifestará luego del período reproductivo (y, por lo tanto, no hay presión de la selección natural contra esta predicción errónea durante la evolución). El riesgo para enfermar, es entonces, el resultado del grado de concordancia o contraste (match or mismatch) (34) entre el ambiente previsto por el individuo durante el período de alta plasticidad y desarrollo y el ambiente real en que el individuo vive en la madurez.

El modelo de concordancia o contraste introduce la idea de una plasticidad relacionada al desarrollo (developmental plasticity), fenómeno en el cual un genotipo origina una variedad de estados fisiológicos diversos en respuesta a diferentes condiciones ambientales durante el desarrollo. Estudios recientes ofrecen soporte a ese modelo a través de la demostración de interacciones entre el ambiente y la expresión génica en diferentes niveles. Esto no sólo es, que el ambiente celular afecta la expresión de genes y la producción proteica, sino también las relaciones del individuo con el ambiente que del mismo modo pueden influenciar aspectos del comportamiento, morfológicos y la expresión génica, incluso en intervalos temporales, tan breve como horas (35).

Biología molecular, receptores, transducción de señales y activación de genes

Las células son muy sensibles a los cambios medioambientales, hecho que las faculta mediante el mecanismo de adaptación a sobrevivir. Las modificaciones del medio son captadas por macromoléculas muy diversas, variadas y muy especializadas, denominadas receptores. En el momento en que ocurre un cambio en el medio como una modificación de la pO₂ o aparece un compuesto exterior denominado ligando, como un factor de crecimiento o una hormona, los receptores se encargan de transducir esas señales



externas en señales intracelulares, que una vez procesadas y analizadas producen una respuesta celular al estímulo en cuestión, a través de la regulación de la transcripción de genes. La unión de un ligando a un receptor posee características únicas, pues es específica, reversible, saturable y posee una alta afinidad para una determinada función biológica.

Elegantes estudios han demostrado que la influencia de interacciones ocurridas en periodos vulnerables o pasibles de programación, a través de efectos epigenéticos, pueden persistir, inclusive de forma transgeneracional (6,37). Un ejemplo importante que ilustra estas teorías en humanos es la presencia de un polimorfismo del gen PPAR α e el riesgo para diabetes, que sólo es evidente si los individuos también tienen una historia de bajo peso al nacer (38).

Por los motivos mencionados más adelante, la epigenética, que se define como el estudio de las alteraciones heredadas de la expresión génica que no se deben a la secuencia de nucleótidos del ADN, se volvió un modelo fundamental para la investigación de la biología de desarrollo de la salud y la enfermedad. El concepto trae implícito un proceso de causalidad importante a nivel celular, regulando el crecimiento y la diferenciación de los tejidos, y envuelve alteraciones químicas del ADN (como a metilación) o de proteínas asociadas (como a histonas, que se asocia a la molécula de ADN en los nucleosomas para formar a cromatina). El patrón de información epigenética es transmitido a través de la mitosis, siendo específico para determinado tejido y tipo celular, es esencial para la manutención del perfil de expresión génica del organismo. Como los efectos epigenéticos pueden sufrir interferencia del ambiente durante el desarrollo, estos son extremadamente relevantes en el campo de los estudios de la biología evolutiva de los orígenes de la salud y la enfermedad.

Mecanismos de programación al inicio de la vida y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

Mecanismos de programación sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en el inicio de la vida por la exposición a glucocorticoides en el periodo fetal han sido propuestos como uno de los principales factores en la programación del mayor riesgo para enfermedades crónicas en individuos nacidos con bajo peso (39), asociándose a una mayor probabilidad de desarrollo tardío de hipertensión, diabetes e trastornos psiquiátricos, como depresión y ansiedad. La actividad alterada del eje

hipotalámico-hipofisario-adrenal en periodos vulnerables del desarrollo estaría envuelta en la programación del patrón de salud del individuo. Esa alteración sería determinada pela exposición crónica a los glucocorticoides maternos o al estrés durante la gestación (33).

Los glucocorticoides constituyen la mayor subclase de hormonas esteroideas que regulan los procesos metabólicos, cardiovasculares, inmunitarios y conductuales (26,40). Sus efectos fisiológicos son mediados por una proteína citosólica de 94 kD, o receptor glucocorticoide. El receptor glucocorticoide está ampliamente distribuido por el cerebro y los tejidos periféricos. en estado inactivo, el receptor glucocorticoide es parte de un complejo multiproteico constituido por varias moléculas de proteínas de choque térmico (41-43). Luego de ligarse al glucocorticoide, el receptor glucocorticoide se traslada para el núcleo de la célula, donde interactúa con elementos que responden específicamente a los glucocorticoides en el ADN, de modo tal que alteran la transcripción de determinados genes (44). El receptor activado también inhibe, vía interacción proteína-proteína, otros factores de transcripción, como el c-jun/c-fos y NF-kB, que son reguladores positivos de la transcripción de varios genes envueltos en la activación y crecimiento de células inmunes y de otros tipos celulares (45). Además, los glucocorticoides alteran la estabilidad del ARN mensajero y, por lo tanto, la transducción de varias proteínas, así como el potencial eléctrico de las neuronas. En la mayoría de los vertebrados, hay un ritmo circadiano pronunciado en la secreción de glucocorticoides, con picos relacionados al inicio de la fase activa del ciclo diurno (46). El ritmo circadiano glucocorticoide es dependiente del núcleo supraquiasmático; las lesiones de esta estructura del tronco cerebral, llevan a un nivel aproximadamente constante e intermedio entre el pico y el nadir circadianos (47,48).

La regulación de las acciones del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal es realizada, en gran parte, por la retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre los componentes del sistema nervoso central, aumentando o disminuyendo su actividad de acuerdo con las necesidades fisiológicas (49). Varias estructuras cerebrales están comprometidas en los procesos de retroalimentación, entre las cuales se destacan el hipotálamo, la amígdala,

la corteza cerebral prefrontal y el hipocampo (50), siendo esta última estructura una de las más relacionadas con la regulación del eje, en función de su alta concentración de receptores glucocorticoides.

Los glucocorticoides tienen importancia fundamental en la gestación en los mamíferos, ya que están comprometidos en las adaptaciones metabólicas maternas (51). Además de esto, actúan en la coordinación entre la aptitud para el nacimiento y el inicio de los mecanismos del parto. Durante la gestación, los esteroides lipofílicos fácilmente atraviesan la placenta, pero los niveles de glucocorticoides fetales son mucho menores que los maternos (52,53). Esto se debe a la intensa actividad en la placenta de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD-2), para catalizar la conversión de los glucocorticoides fisiológicamente activos cortisol y corticosterona a formas inertes como a cortisona (54). De esta manera, se forma una barrera que protege al feto de la exposición a los glucocorticoides maternos, aunque aún permita el pasaje de cerca del 10 al 20% del mismo (55). Es interesante notar que hay una correlación positiva entre el peso de nacimiento y la actividad de esa enzima tanto en ratones (56) como en humanos (57).

En humanos, los niveles plasmáticos maternos de la hormona liberadora de corticotrofina (producida por la placenta) aumentan exponencialmente conforme la gestación avanza, teniendo su pico en el momento del parto. En partos prematuros, ese aumento es mucho más rápido (58). La hormona liberadora de corticotrofina de origen placentario llega al feto, aunque en concentraciones menores que en la madre (59). En el feto, hay receptores de hormona liberadora de corticotrofina en las glándulas pituitaria (60) y adrenal (61). La estimulación de la pituitaria fetal por la hormona liberadora de corticotrofina aumenta la producción de ACTH y, consecuentemente, de cortisol por la glándula suprarrenal, madurando el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal fetal e induciendo la formación de surfactante en los pulmones.

La capacidad de respuesta del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en los mamíferos fluctúa en período perinatal, siendo moderadamente capaz de llevar a cabo una respuesta en el momento del nacimiento, pero disminuyendo en intensidad en el período neonatal (62,63). A ratos,

hay un pico de corticosterona en el último estadio fetal, seguido de poca capacidad de respuesta hasta el fin de la segunda semana de vida extrauterina, hecho conocido como período hiporresponsivo al estrés (64,65). Característicamente, hay una exacerbación del mecanismo de retroalimentación negativa de los glucocorticoides en la hipófisis y disminución de la sensibilidad adrenal a ACTH en este período (66). Hay evidencias de que este período hiporresponsivo también existe en humanos (67,68).

Conforme sucede la programación, la exposición a un estímulo o estresor en esos primeros días determina alteraciones neuroquímicas y conductuales observables durante toda la vida. Aunque denominados "hiporresponsivos", esos individuos responden agudamente al estrés de separación de la madre aún si no son expuestos a ningún estresor adicional (69), ocurriendo que la respuesta aumenta progresivamente en las 24 horas subsecuentes. Además, en esta fase, los niveles de transcortina son muy bajos, ya que la mayor parte de los glucocorticoides circula en el plasma en su forma libre y, por lo tanto, biológicamente activa (70,71). Aunque la concentración total de glucocorticoides plasmáticos sea baja en el período hiporresponsivo, la concentración de la forma biológicamente activa es relativamente alta, suficiente para que la hormona ejerza sus acciones biológicas y posiblemente actúe programando al SNC de forma persistente.

Un ejemplo interesante de interacción entre gene e ambiente, el cual concierne al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, es el modelo que avala las diferencias naturales del cuidado materno en ratones, mostrando que el medio en el cual las diferentes proles crecen se correlaciona con su reactividad al estrés, sendo que las camadas de madres altamente cuidadoras tendrán menos capacidad de respuesta con relación a las camadas de madres poco cuidadoras (72). Se ha sugerido que la estimulación táctil de las madres múridas altamente cuidadoras actúa a través de vías serotoninérgicas ascendentes del núcleo del rafe medio (73), que inducen la expresión de receptores glucocorticoides en el hipocampo (74,75). La serotonina actúa probablemente a través del receptor de 5HT₇, que a su vez es regulado por glucocorticoides (76) y relacionado positivamente al AMPc (77). Ocurre, entonces, la estimulación de

factores de transcripción asociados al AMPc, como el factor de crecimiento neuronal A (NGFI-A) (78). Aunque la afinidad del NGFI-A a su sitio de reconocimiento en la secuencia de ADN responsable por la producción de Receptor de Glucocorticoides (GR) sea baja, la estimulación táctil promueve una importante elevación en los niveles de este factor de transcripción, aumentando, por tanto, la chance de unión al ligando (78). La unión del ligando NGFI-A al GR resulta en un reclutamiento de histonas-acetiltransferasas, que aumentan a acetilación de las histonas, facilitando el acceso de demetilinas y la demetilación del sitio promotor del GR (79). El sitio promotor demetilado exhibirá una alta afinidad al NGFI-A, resultando en una mayor actividad del promotor de GR inducido por NGFI-A en el hipocampo, una mayor producción de receptores glucocorticoides en esa estructura y, por tanto, un mecanismo de retroalimentación negativa más eficiente.

La importancia del patrón de crecimiento en la infancia

Los estudios iniciales que relacionaron bajo peso al nacer con mayor riesgo cardiovascular se basan principalmente en la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) como el factor causal de esas asociaciones. Evidencias recientes también sugieren que el patrón de crecimiento del niño durante los primeros años de la vida sea fuertemente influenciado por el patrón de crecimiento fetal, el que puede determinar una elevación en la probabilidad de ocurrencia de eventos metabólicos desfavorables. Alteraciones en el patrón de crecimiento después del nacimiento, principalmente en recién nacidos (RN) pretérmino con RCIU, se relacionan significativamente con el desarrollo de enfermedades crónicas en edades subsecuentes.

La conducta corriente recomienda estimular y promover el crecimiento del lactante con bajo peso teniendo en vista la reducción de las tasas de morbimortalidad y la preservación de aspectos neurocognitivos. Entretanto, algunos estudios clínicos proponen que la rápida ganancia de peso (catch up) en este periodo precoz pueda estar asociado a mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en la madurez (80,81).

Los riesgos para enfermedades cardiovasculares (82) y para obesidad (83) son consistentemente encontrados en aquellos grupos de individuos que presentaron una

marcada elevación en el peso corporal entre o nacimiento y la edad escolar o en la pubertad, principalmente en aquellos que eran pequeños para la edad gestacional o tenían bajo peso a nacer. O sea que las consecuencias de un determinado peso corporal son condicionadas por el crecimiento tanto intra uterino como durante la infancia tardía. Entonces, los patrones de crecimiento que predisponen al desarrollo de enfermedades crónicas son complejos, siendo muy importante hacer la distinción entre "catch up" precoz y tardío. En cuanto el primero parece ser benéfico conforme se ha mencionado anteriormente, la obesidad en la infancia aparentemente presenta efectos deletéreos a largo plazo, especialmente en esta población de niños nacidos con bajo peso, y que debe entonces ser prevenida.

Por este motivo, a pesar de haber sido aprobado por la FDA en 2001, y la Agencia Europea de Medicamentos en 2003, y de ser actualmente recomendado en la literatura especializada (84), el uso de hormona del crecimiento (HC) para niños pequeños para la edad gestacional y con baja estatura constituye un tema controvertido.

Cerca del 10% de los individuos pequeños para la edad gestacional no presentan "catch up" y se mantienen abajo del percentil 3 para peso y altura durante toda la niñez, presentando menor altura en la vida adulta. Es cierto que el aumento en la altura final tiene su impacto psicosocial reconocido, por los que el suceso de un "catch up" tardío puede tener consecuencias dañinas a largo plazo por lo que en esta población la decisión sobre la indicación de una terapia es difícil.

El propio consenso de manejo de individuos nacidos pequeños para la edad gestacional, que recomienda el uso de HC durante toda la infancia y adolescencia a fin de aumentar la altura final, dice que "actualmente no se sabe si la terapia con HC para sujetos nacidos pequeños para la edad gestacional durante la infancia y adolescencia está asociada a beneficios o a una amplificación de los riesgos (como consecuencias metabólicas) en la vida adulta" (84).

A pesar de la evidencia de los estudios epidemiológicos reportando mayor riesgo para enfermedades cardíacas, accidente cerebrovascular, hipertensión, obesidad y diabetes mellitus en esta población, los autores argumentan que no hay pruebas suficientes para realizar cualquier tipo de seguimiento

especial o diferencial con respecto a los niños normales.

De cualquier modo, es importante resaltar que el crecimiento fetal debe ser considerado factor de riesgo relevante para enfermedades crónicas, aunque no pueda ser encarado como un factor causal. En otras palabras, las enfermedades crónicas no son programadas de por sí, aunque la tendencia para el desarrollo de las enfermedades parece ser programada. Existen innumerables interacciones entre el crecimiento fetal y las variables que involucran el factor ambiental en la infancia y adolescencia, por lo tanto el mejor abordaje del problema es enfocarlo en la perspectiva del curso vital y sus interacciones con la historia fetal y neonatal.

Consecuencias a largo plazo de la nutrición en los primeros años de la vida

La asociación entre eventos neonatales y mayor riesgo para enfermar en la vida adulta no está solamente asociada al bajo peso al nacer. En este caso, otros mecanismos y señales para la programación parecen ser importantes. Dentro de estos, un de los mas estudiados es la nutrición en el inicio de la vida, que aunque todavía es poco conocida. La investigación de principios del siglo XX ya mostraba interés con relación al impacto de la nutrición después del nacimiento sobre el crecimiento somático y de los órganos específicos a través de manipulaciones dietéticas en periodos críticos (85,86).

Actualmente principalmente a causa de los estudios de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, existen observaciones sugestivas de que la malnutrición en periodos vulnerables puede alterar la estructura de la cromatina y la expresión génica, tanto como influenciar potencialmente la salud del individuo a largo plazo (87).

Se sabe que los niños amamantados presentan una cinética de crecimiento diferente de aquellos que reciben fórmulas de leche maternizada (88). A partir de estas evidencias se propone que los recién nacidos amamantados reciban un aporte calórico suficiente para crecer, pero no superior a la necesaria, a pesar de presentar una ganancia ponderal más lenta que un recién nacido alimentado con fórmula artificial. Estudios experimentales recientes demuestran que el exceso alimentario durante el periodo neonatal se asocia a un mayor riesgo para obesidad y síndrome metabólico en la vida adulta (89), es posible que este sea uno de los mecanismos por los

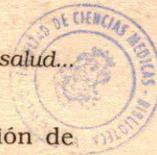
cuales el amamantamiento materno pueda proteger contra las enfermedades a lo largo de la vida. También se sabe que las diferencias constitucionales entre la leche materna y la fórmula artificial, como la cantidad de calorías y proteínas, es una variable importante en este contexto.

Otro posible factor involucrado es la diferencia en el comportamiento alimentario de los lactantes que son amamantados, ya que éstos presentan una frecuencia de succión diferenciada (90), como también demuestran poseer un mayor grado de control de la cantidad de leche ingerida (91). Además, la variación constante en el sabor y olor de la leche materna expone al recién nacido a la experiencia de diferentes estímulos gustatorios, lo que favorece el consumo de alimentos de sabor semejante en etapas posteriores de la vida (92), ampliando la variedad alimentaria del individuo.

Específicamente con relación a la protección a lo largo de la vida, se demostró, que el amamantamiento materno del recién nacido pretérmino se asocia a un mejor perfil lipídico en la adolescencia (92), así como a menores valores de presión arterial (93).

Mientras tanto, ha sido más difícil probar con claridad el efecto de la dieta postnatal sobre la composición corporal del adulto. Aunque varios estudios incluyendo meta-análisis hayan demostrado que el amamantamiento está asociado a una menor incidencia de obesidad utilizando el índice de masa corporal (IMC) como variable categórica (94,95), los estudios que se ocuparon de la composición corporal no tuvieron éxito en establecer esta asociación (96,97). De acuerdo a lo reportado por Wells et al. (98), varias dificultades metodológicas impiden una mejor evaluación de los efectos de la lactancia materna, incluyendo la falta de información precisa en los grandes estudios de cohorte,

como también la influencia de factores sociales y la imposibilidad de realización de estudios aleatorizados. Este autor menciona también la posibilidad de causalidad inversa, o sea, que las dificultades durante el amamantamiento puedan llevar al empleo de una dieta agresiva y al exceso alimentario en el recién nacido alimentado con fórmula, aumentando a la chance de desarrollar alteraciones en el patrón de salud en la vida adulta cuando se comparan con lactantes que fueron amamantados exitosamente.



Sin embargo algunos estudios apuntan para señalar los beneficios agudos del suplemento alimentario con ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (n-3 e n-6) en las fórmulas artificiales (99), así como de pre y probióticos para la madre durante la gestación y la lactancia, sus efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico e inmunológico de los individuos todavía no son claros, por lo que es necesario realizar más estudios en este contexto.

Propuestas metodológicas para la investigación

La biología evolutiva de los orígenes de la salud y la enfermedad es una línea de investigación que agrega y complementa información de diferentes áreas del conocimiento, constituyendo una interfase entre las ciencias biológicas y el área de la salud. Las preguntas e hipótesis presentan diferentes abordajes científicos, que incluyen:

-Estudios epidemiológicos. Grandes estudios de cohorte basados en bancos de datos perinatales elaborados en el inicio del siglo XX y fueron los cimientos para la formación de los primeros modelos de estudio, principalmente a través de los trabajos de Barker et al.

Aunque sea el abordaje más apropiado para resaltar la asociación entre eventos precoces y tardíos, los estudios epidemiológicos no prueban causalidad. Además, los estudios de cohorte son costosos y exigen grande mucho compromiso del equipo de investigadores y de los sujetos estudiados, aportando resultados a plazos muy largos. La pérdida en el seguimiento durante o periodo del estudio, el cuestionamiento sobre la validez de las asociaciones encontradas en adultos para la población pediátrica actual y sobre la transposición de los hallazgos entre las diferentes poblaciones mundiales limitan la aplicación de los resultados.

-Estudios clínicos. A comparación de individuos con historias perinatales distintas en sus características clínicas, comportamiento y/o respuesta a las intervenciones es el objetivo de los estudios clínicos. De realización relativamente más rápida que los estudios de cohorte, pero se encuentran limitados por cuestiones éticas, los estudios clínicos han esclarecido cuestiones importantes en el área.

-Estudios experimentales. De relativa facilidad de ejecución, menos onerosos, más rápidos y altamente informativos, los estudios realizados en animales contribuyen con una gran facción de la información existente en

el área. Sin embargo, la extrapolación de resultados en humanos es extremadamente delicada. Por ejemplo, muchas de las especies utilizadas tienen gestaciones múltiples, lo que dificulta la comparación con humanos. Especies con gestaciones únicas han sido propuestas como alternativas (ovinos, por ejemplo), por lo que la diferencia entre el grado de madures de las crías al nacer también interfiere en las comparaciones.

-Estudios translacionales. Este concepto de investigación científica, en que el investigador comparte la tarea asistencial de los enfermos con las investigaciones de laboratorio, tiene un importante número de adeptos entre los estudiosos de éste fenómeno. Con la facilidad de la realización de estudios de área básica, los investigadores aplican los conocimientos adquiridos para generar hipótesis y preguntas relevantes a la fisiología humana, adaptando los protocolos para las pruebas factibles e pacientes. Reuniendo las ventajas de los estudios

epidemiológicos/clínicos con las de los estudios básicos, esta nueva tendencia trae un gran volumen de información relevante y ha contribuido de manera sólida para la construcción del conocimiento.

Biología del desarrollo de la salud y la enfermedad en los países emergentes

La mayoría de los estudios han sido producidos en países desarrollados, y la relevancia de la aplicación de esas evidencias para la salud en los países en desarrollo solo ahora comienza a establecerse. El modelo de la concordancia, en que el mayor riesgo para enfermedades crónicas en la vida adulta es el resultado del grado de contraste entre el ambiente fetal y el medio a donde el individuo crece, refleja la experiencia de muchas personas que viven en países en desarrollo. La incidencia de RCIU es alta en esos lugares, en parte por la alta prevalencia de desnutrición entre las mujeres. Por otro lado, los avances económicos y el mayor rendimiento de la agricultura ha transformado la nutrición de los niños y adultos, por lo que el seguimiento de obesidad en los países en desarrollo se ha referido en diferentes lugares del mundo. Latino América en general sigue también este patrón de contraste, aún cuando se discrimina por clases socio-económicas (100).

Es importante notar que, en las grandes cohortes europeas que dieron inicio a los estudios de los orígenes evolutivos de la salud

y la enfermedad (Inglaterra y Finlandia), la asociación entre bajo peso al nacer y enfermedades cardiovasculares es significativa, aún cuando no se considera el IMC actual de los individuos en el análisis. Sin embargo, estudios semejantes hechos en África (101), China (102) e India (103) sólo son capaces de encontrar la misma asociación significativa cuando ajustan el análisis al IMC adulto. Esto sugiere un patrón diferente en los países en desarrollo, en los cuales haber nacido con bajo peso se torna un problema condicionante de obesidad en la edad adulta.

Un estudio interesante hecho en la India (104) muestra que los adultos resistentes a la insulina nacidos con bajo peso se caracterizaban por un aumento del IMC entre las edades de 2 y 12 años, aunque no alcanzasen niveles considerados como de sobrepeso u obesidad por los patrones internacionales. Por lo tanto, es posible que la simple recuperación del peso luego de un periodo de desnutrición inicial sea un parámetro más importante que la obesidad en terminos absolutos en las poblaciones de los países en desarrollo.

El concepto de los orígenes tempranos de la enfermedad tiene enorme potencial para establecer estrategias de salud pública en los países en desarrollo, esto fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2004. Entretanto, a pesar de la urgencia suscitada por la epidemia de enfermedades crónicas en estos países, esta es todavía un área de conocimiento poco explorada, haciendo imposible proponer cualquier recomendación

clara en el ámbito de políticas de salud pública en las actuales condiciones.

Aspectos éticos

Los avances en la medicina fetal y neonatal han sido acompañados por un cambio en la visión del estatus fetal. El concepto de "feto como paciente" trae aparejado un alto nivel de presión moral tanto para el equipo de salud cuanto para la futura madre. El concepto de "derechos fetales" - "derecho a la vida", "derecho a nacer"- se entiende ahora en forma extendida como "derecho a nacer sano". De una manera mas o menos extrema, el feto y la madre han sido encarados como dos entidades ética e legalmente independientes, y los aspectos éticos que envuelven algunas circunstancias de conflicto entre esas dos entidades deben ser cuidadosamente evaluados.

No es raro oír discursos descuidados proclamando la promoción de la salud,

como los que insinúan que las embarazadas necesitan "vigilancia constante para promover el bienestar fetal". Cuando, la asociación entre el peso al nacer y las enfermedades crónicas pueden resultar en una enorme sobrecarga de

responsabilidad para la madre. De esta manera, el feto tiene además del "derecho a nacer

sano", el "derecho a nacer para tener una vida adulta sana".

El mensaje clave de los conceptos de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, es que los aspectos relacionados al ambiente precoz son fundamentales en el desarrollo de las enfermedades del adulto, y no la que planteaba el viejo paradigma de que la biología del propio individuo y su conducta torna inevitable la enfermedad. Por ello, se ha enfatizado el rol del crecimiento y desarrollo fetal que en los aspectos relacionados a la gestación facilita el surgimiento de juicios precipitados, "acusando" a las madres de no saber hacer las elecciones de estilos de vida "correctos" que afecten positivamente la salud de sus hijos. Es importante mencionar estudios que relacionan eventos biológicos con

Influencias sobre el comportamiento del individuo. Así, conceptos como "programación" toma una dimensión determinista y cuestionan la capacidad de los individuos afectados para hacer las elecciones apropiadas para beneficio de su propia salud, excluyendo importantes variables, como los factores sociales y económicos. La "sentencia" de haber nacido con bajo peso y ser "condenado" a un determinado futuro es un abordaje muy cuestionable. Más relevante que lo planteado con anterioridad es la búsqueda de la comprensión de los mecanismos que llevan a esas asociaciones, principalmente considerando las influencias sociales, a fin de ayudar en el desarrollo de medidas

preventivas.

Conclusión

En su artículo de 2007, Gluckman y Hanson propone direcciones futuras para la Investigación en esta área de la biología del desarrollo de la salud y la enfermedad, las cuales revisaremos ahora (102). Aunque hayan pasado 20 años desde la publicación de las primeras observaciones relacionando el ambiente precoz con el riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas, existen todavía una serie de planteamientos a ser



respondidos. Un debate importante se relaciona al impacto de esos procesos en la prevalencia de las enfermedades crónicas. Actualmente, los estudios han enfatizado relaciones entre variables de la vida perinatal y consecuencias específicas, como la resistencia a la insulina o alteraciones asociadas a enfermedades cardiovasculares (hipertensión, obesidad e hipercolesterolemia, por ejemplo). Entretanto, la contribución de la influencia de las variables precoces para la génesis del fenotipo metabólico deberían ser estudiada más apropiadamente.

La definición de "contraste" también necesita ser establecida de forma más robusta, como saber cuáles parámetros son marcadores de contraste. El catch up, a pesar de ser extensamente utilizado en los estudios, también merece mayor precisión: los estudios se deben concentrar en detallar de cual tipo de catch up (en peso, en masa magra, etc.) están tratando.

El estudio de los orígenes de la enfermedad dio origen a una serie de trabajos dedicados a investigar la relación entre variaciones ambientales en fases precoces de la vida, polimorfismos en genes relacionados y consecuencias metabólicas. Por esto, también resta saber hasta que punto es posible establecer especificidades de esas variaciones para una población determinada y como esos polimorfismos interactúan con las pistas ambientales, influenciando el riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas. Del mismo modo, es irreal imaginar que un único gen pueda ser responsable por tamaño miriada de desenlaces posibles. Una visión amplia integrando variable genéticas, epigenéticas y ambientales es necesaria. Los estudios aún buscarán profundizar las investigaciones sobre las diferentes clases de genes blanco y sus papeles en estos procesos, como, por ejemplo, genes regulatorios, genes relacionados al crecimiento y genes

mitocondrias. La sensibilidad tisular específica para hormonas y otras moléculas señalizadoras, que posiblemente fluctúan durante el desarrollo, debe ser caracterizada en las diferentes fases de la vida. Además, las situaciones de herencia no-genómica, como el ejemplo de la constricción materna resaltada más arriba, deben ser todavía mejor descriptas.

Es importante resaltar que muchas otras características humanas pueden sufrir influencias de eventos traumáticos ocurridos

precozmente, tales como el comportamiento, la reproducción, la homeostasis térmica e hídrica y las funciones cognitivas. Interesa hacer notar que, en estos casos, esas alteraciones pueden presentar un fenotipo metabólico alterado. La cuestión más importante aquí es la posibilidad de la existencia de un puente causal entre inducción de fenotipos específicos en dominios diversos e pistas ambientales comunes en la vida precoz.

Por último, relativamente pocos estudios hasta hoy se dedicaron a investigar los aspectos de intervención y reversión del fenotipo. Estudios en animales utilizando suplementaciones dietéticas han demostrado resultados interesantes, por lo que la aplicabilidad de estos protocolos para seres humanos es aún delicada. Son necesarios más estudios básicos para dar soporte a las intervenciones clínicas.

Referencias

1. Gilbert SF. *Developmental Biology*. 7th Edition. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. 2003.
2. Duran P. Nutrición temprana y enfermedades en la edad adulta: acerca de la "hipótesis de Barker". *Arch Argent Pediatr* 2004; 102:26-34. [scielo/open access]
3. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MZ. Developmental origins of health and disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):494-504. [pubmed /open access]
4. Cuestas [Montañés] E, Bas [Díaz] J, Cagnolo [Zan] G. ¿Es el CRIB un buen predictor de hemorragia intraventricular. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:405-406. [pubmed /open access]
5. Cuestas E, Cáceres A, Palacio S. Modelos animales de lesión y reparación del cerebro en desarrollo. *Medicina (Bs As)* 2007;67:177-83. [pubmed/open access]
3. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959;97:517-23. [pubmed/open access]
4. De Souza Campos Filho P, Montenegro MR, De Almeida AD. Necrotizing enterocolitis (intestinal gangrene). *Rev Bras Gastroenterol*. 1952;4:929-34. [pubmed/open access]
5. Berdon WE, Grossman H, Baker DH, Mizrahi A, Barlow O, Blanc WA. Necrotizing enterocolitis in the premature infant. *Radiology*. 1964;83:879-87. [pubmed/open access]
6. Northway WH Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68. [pubmed/open access]
7. Terry TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in infants born prematurely: II. Report of cases-clinical aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1942;40:262-84. [pubmed/open access]
8. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. *Lancet*. 1934:698-703. [pubmed/open access]
9. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl*

J Med. 1976;295:349-53. [pubmed/open access]

10. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962;14:353-62. [pubmed/open access]

11. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2:577-80. [pubmed/open access] [crossref]

12. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002;31:1235-9. [pubmed/open access] [crossref]

13. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Jaddoe VW, Osmond C, Barker DJ. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia.* 2002;45:342-8. [pubmed/open access] [crossref]

14. Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: findings from an occupational cohort of 25,843 employees. *Circulation.* 2004;110:1258-62. [pubmed/open access] [crossref]

15. Szathmari M, Vasarhelyi B, Szabo M, Szabo A, Reusz GS, Tulassay T. Higher osteocalcin levels and cross-links excretion in young men born with low birth weight. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:429-33. [pubmed/open access]

16. Jones A, Godfrey KM, Wood P, Osmond C, Goulden P, Phillips DI. Fetal growth and the adrenocortical response to psychological stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1868-71. [pubmed/open access] [crossref]

17. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, de Groot E, Stok WJ, Osmond C, et al. Maternal nutrition during gestation and carotid arterial compliance in the adult offspring: the dutch famine birth cohort. *J Hypertens.* 2007;25:533-40. [pubmed/open access]

18. Jones A, Beda A, Ward AM, Osmond C, Phillips DI, Moore VM, et al. Size at birth and autonomic function during psychological stress. *Hypertension.* 2007;49:548-55. [pubmed/open access] [crossref]

19. de Rooij SR, Painter RC, Phillips DI, Osmond C, Michels RP, Godland IF, et al. Impaired insulin secretion after prenatal exposure to the Dutch famine. *Diabetes Care.* 2006;29:1897-901. [pubmed/open access] [crossref]

20. Rice F, Harold GT, Thapar A. The effect of birth-weight with genetic susceptibility on depressive symptoms in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2006;15:383-91. [pubmed/open access] [crossref]

21. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry.* 2001;179:450-5. [pubmed/open access] [crossref]

22. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35:595-601. [pubmed/open access] [crossref]

23. El-Haddad MA, Desai M, Gayle D, Ross MG. In utero development of fetal thirst and appetite: potential for programming. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11:123-30. [pubmed/open access] [crossref]

24. Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ.* 1990;300:837-40. [pubmed/open access]

25. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ.* 1998;317:1481-7. [pubmed/open access]

24. Dörner G. Perinatal hormone levels and brain organization. In: *Anatomical neuroendocrinology.* Stumpf WE, Grant LD, editors. Basel: S. Karger; 1975. p. 245-52.

25. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: *The childhood environment and adult disease.* Bock

GR, Whelan J, editors. CIBA Foundation Symposium 156. Chichester, UK: Wiley; 1991. p. 38-55.

26. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:259-84. [pubmed/open access] [crossref]

27. Khazipov R, Luhmann HJ. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci.* 2006;29:414-8. [pubmed/open access] [crossref]

28. Crews F, He J, Hodge C. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;86:189-99. [pubmed/open access] [crossref]

29. Ounsted M, Ounsted C. On fetal growth rate: its variations and their consequences. London: Heinemann Medical; 1973.

30. Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB; 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. [pubmed/open access]

31. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res.* 2004;56:311-7. [pubmed/open access] [crossref]

32. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:237-58. [pubmed/open access] [crossref]

33. Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun.* 2005;19:296-308. [pubmed/open access] [crossref]

34. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science.* 2004;305:1733-6. [pubmed/open access] [crossref]

35. Parikh VN, Clement T, Fernald RD. Physiological consequences of social descent: studies in *Astatotilapia burtoni*. *J Endocrinol.* 2006;190:183-90. [pubmed/open access] [crossref]

36. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res.* 2001;133:287-302. [pubmed/open access]

37. Zhang TY, Bagot R, Parent C, Nesbitt C, Bredy TW, Caldji C, et al. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biol Psychol.* 2006;73:72-89. [pubmed/open access] [crossref]

38. Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, Forsen TJ, Laakso M, Osmond C, et al. The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes.* 2002;51:2321-4. [pubmed/open access] [crossref]

39. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1032:63-84. [pubmed/open access] [crossref]

40. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000;21:55-89. [pubmed/open access] [crossref]

41. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev.* 1996;17:245-61. [pubmed/open access] [crossref]

42. Giguere V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM. Functional domains of the human glucocorticoid receptor. *Cell.* 1986;46:645-52. [pubmed/open access] [crossref]

43. Cadepond F, Schweizer-Groyer G, Segard-Maurel

- I, Jibard N, Hollenberg SM, Giguere V, et al. Heat shock protein 90 as a critical factor in maintaining glucocorticoid receptor in a nonfunctional state. *J Biol Chem.* 1991;266:5834-41. [pubmed/open access]
44. Pratt WB. Glucocorticoid receptor structure and the initial events in signal transduction. *Prog Clin Biol Res.* 1990;322:119-32. [pubmed/open access]
45. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science.* 1995;270:283-6. [pubmed/open access] [crossref]
46. Keller-Wood M, Dallman MF. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev.* 1984;5:1-24. [pubmed/open access]
47. Cascio CS, Shinsako J, Dallman MF. The suprachiasmatic nuclei stimulate evening ACTH secretion in the rat. *Brain Res.* 1987;423:173-8. [pubmed/open access] [crossref]
48. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972;42:201-6. [pubmed/open access] [crossref]
49. Marti O, Andres R, Armario A. Defective ACTH response to stress in previously stressed rats: dependence on glucocorticoid status. *Am J Physiol.* 1999;277:R86977. [pubmed/open access]
50. Campeau S, Day HE, Helmreich DL, Kollack-Walker S, Watson SJ. Principles of psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21:259-76. [pubmed/open access] [crossref]
51. Atkinson HC, Waddell BJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rat pregnancy and lactation: circadian variation and interrelationship of plasma adrenocorticotropin and corticosterone. *Endocrinology.* 1995;136:512-20. [pubmed/open access] [crossref]
52. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr Res.* 1973;7:509-19. [pubmed/open access]
53. Klemcke HG. Placental metabolism of cortisol at mid- and late gestation in swine. *Biol Reprod.* 1995;53:1293-301. [pubmed/open access] [crossref]
54. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev.* 1997;18:135-56. [pubmed/open access] [crossref]
55. Venihaki MA, Carrigan P, Dikkes P, Majzoub JA. Circadian rise in maternal glucocorticoid prevents pulmonary dysplasia in fetal mice with adrenal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:733641. [pubmed/open access]
56. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards C. Glucocorticoid exposure in utero: a new model for adult hypertension. *Lancet.* 1993;341:339-41. [pubmed/open access] [crossref]
57. Stewart PM, Rogerson FM, Mason JI. Type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid and activity in human placenta and fetal membranes: its relationship to birth weight and putative role in fetal adrenal steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:885-90. [pubmed/open access]
58. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med.* 1995;1:460-3. [pubmed/open access] [crossref]
59. Nodwell A, Carmichael L, Fraser M, Challis J, Richardson B. Placental release of corticotrophin-releasing hormone across the umbilical circulation of the human newborn. *Placenta.* 1999;20:197-202. [pubmed/open access] [crossref]
60. Asa SL, Kovacs K, Singer W. Human fetal adenohypophysis: morphologic and functional analysis in vitro. *Neuroendocrinology.* 1991;53:562-72. [pubmed/open access]
61. Smith R, Mesiano S, Chan EC, Brown S, Jaffe RB. Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 2916-20. [pubmed/open access]
62. Rokicki W, Forest MG, Loras B, Bonnet H, Bertrand J. Free cortisol of human plasma in the first three months of life. *Biol Neonate.* 1990;57:21-9. [pubmed/open access]
63. Bergant AM, Kirchlner H, Heim K, Daxenbichler G, Herold M, Schrocksnadel H. Childbirth as a biological model for stress? Associations with endocrine and obstetric factors. *Gynecol Obstet Inv.* 1998;45:181-5. [pubmed/open access]
64. Sapolsky RM, Meaney MJ. Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res Rev.* 1986;11:65-76. [pubmed/open access]
65. Guillet R, Michaelson SM. Corticotropin responsiveness in the neonatal rat. *Neuroendocrinology.* 1978;27:119-25. [pubmed/open access]
66. Yoshimura S, Sakamoto S, Kudo H, Sassa S, Kumai A, Okamoto R. Sex-differences in adrenocortical responsiveness during development in rats. *Steroids.* 2003;68:439-45. [pubmed/open access] [crossref]
67. Gunnar MR, Broderson L, Krueger K, Rigatuso J. Dampening of adrenocortical responses during infancy: normative changes and individual differences. *Child Dev.* 1996;67:877-89. [pubmed/open access] [crossref]
68. Larson M, White BP, Cochran A, Donzella B, Gunnar MR. Dampening of the cortisol response to handling at 3-months in human infants and its relation to sleep, circadian cortisol activity, and behavioral distress. *Dev Psychobiol.* 1998;33:327-37. [pubmed/open access] [crossref]
69. Kuhn CM, Pauk J, Schanberg SM. Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev Psychobiol.* 1990;23:395-410. [pubmed/open access] [crossref]
70. Henning SJ. Plasma concentrations of total and free corticosterone during development in the rat. *Am J Physiol.* 1978;235:E451-6. [pubmed/open access]
71. Hadjian AJ, Chedin M, Cochet C, Chambaz EM. Cortisol binding to proteins in plasma in the human neonate and infant. *Pediatr Res.* 1975;9:40-5.
72. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science.* 1997;277:1659-62. [pubmed/open access]
73. Smythe JW, Rowe WB, Meaney MJ. Neonatal handling alters serotonin (5-HT) turnover and 5-HT₂ receptor binding in selected brain regions: relationship to the handling effect on glucocorticoid receptor expression. *Dev Brain Res.* 1994;80:183-9. [crossref]
74. Mitchell JB, Rowe W, Boksa P, Meaney MJ. Serotonin regulates type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures. *J Neurosci.* 1990;10:1745-52. [pubmed/open access]
75. Yau JL, Noble J, Seckl JR. Site-specific regulation of corticosteroid and serotonin receptor subtype gene expression in the rat hippocampus following methylenedioxymethamphetamine: role of corticosterone and serotonin. *Neuroscience.* 1997;78:111-21. [pubmed/open access]
76. Yau JL, Noble J, Widdowson J, Seckl JR. Impact of adrenalectomy on 5-HT₆ and 5-HT₇ receptor gene expression in the rat hippocampus. *Mol Brain Res.* 1997;45:182-6. [pubmed/open access]

77. Meaney MJ, Diorio J, Francis D, Weaver S, Yau J, Chapman K, Seckl JR. Postnatal handling increases the expression of cAMP-inducible transcription factors in the rat hippocampus: the effects of thyroid hormones and serotonin. *J Neurosci*. 2000;20:3926-35. [pubmed/open access]
78. Encio IJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. *J Biol Chem*. 1991;266:7182-8. [pubmed/open access]
79. Carvin CD, Parr RD, Kladde MP. Site-selective in vivo targeting of cytosine 5 DNA methylation by zinc-finger proteins. *Nucleic Acids Res*. 2003;31:6493-501.[pubmed/open access]
80. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 2004;109:1108-13. [pubmed/open access] [crossref]
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. [pubmed/open access]
82. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322:949-53. [pubmed/open access] [crossref]
83. Bettiol H, Sabbag Filho D, Silva AA, Portella AK, Silveira PP, Goldani MZ, et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at school age increase the risk for elevated body mass index in young adults? *Braz J Med Biol Res*. In press 2007.[pubmed/open access]
84. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:804-10.[pubmed/open access]
85. Jackson CM. Structural changes when growth is suppressed by undernourishment in albino rats. *Am J Anat*. 1932;51:347-379. [crossref]
86. Rudin D. Effects of inanition upon the growth of the brain of the albino rat. *The Anat Rec*. 1935;62:175-82.
87. Mathers JC. Early nutrition: impact on epigenetics. *Forum Nutr*. 2007;60:42-8. [pubmed/open access]
88. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Vanilovich I, Sevskovskaya Z, Dzikovich I, et al; Promotion of Breastfeeding Intervention Trials Study Group. Feeding effects on growth during infancy. *J Pediatr*. 2004;145:600-5.[pubmed/open access]
89. Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2005;54:197-203. [pubmed/open access] [crossref]
90. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet*. 2004;363:1571-8. [pubmed/open access] [crossref]
91. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*. 2001;357:413-9. [pubmed/open access] [crossref]
92. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1247-56.[pubmed/open access]
93. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, 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. [pubmed/open access] [crossref]
94. Toschke AM, Martin RM, von Kries R, Wells J, Smith GD, Ness AR. Infant feeding method and obesity: body mass index and dual-energy X-ray absorptiometry measurements at 9-10 y of age from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1578-85. [pubmed/open access]
95. Victora CG, Barros F, Lima RC, Horta BL, Wells J. Anthropometry and body composition of 18 year old men according to duration of breast feeding: birth cohort study from Brazil. *BMJ*. 2003;327:901. [pubmed/open access] [crossref]
96. Wells JC, Chomtho S, Fewtrell MS. Programming of body composition by early growth and nutrition. *Proc Nutr Soc*. 2007;66:423-34. [pubmed/open access] [crossref]
97. Bosma JF, Hepburn LG, Josell SD, Baker K. Ultrasound demonstration of tongue motions during suckle feeding. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:223-9. [pubmed/open access]
98. Sievers E, Oldigs HD, Santer R, Schaub J. Feeding patterns in breast-fed and formula-fed infants. *Ann Nutr Metab*. 2002;46:243-8. [pubmed/open access] [crossref]
99. Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK. Flavor programming during infancy. *Pediatrics*. 2004;113:840-5. [pubmed/open access] [crossref]
100. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ. Obesity in Latin America: similarity in the inequalities. *Lancet*. 2005;366:451-2. [pubmed/open access] [crossref]
101. Levitt NS, Lambert EV, Woods D, Hales CN, Andrew R, Seckl JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4611-8. [pubmed/open access] [crossref]
102. Zhao M, Shu XO, Jin F, Yang G, Li HL, Liu DK, et al. Birthweight, childhood growth and hypertension in adulthood. *Int J Epidemiol*. 2002;31:1043-51. [pubmed/open access] [crossref]
103. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004;350:865-75. [pubmed/open access] [crossref]
104. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and human disease: research directions. *J Intern Med*. 2007;261:461-71. [pubmed/open access] [crossref]