



Revisión

El papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual: revisión de los mecanismos biológicos implicados

María Teresa Ramírez-López^{1,2}, Mariam Vázquez Berrios^{1,3}, Rocío Arco González³,
Rosario Noemí Blanco Velilla¹, Juan Decara del Olmo³, Juan Suárez Pérez³,
Fernando Rodríguez de Fonseca^{1,3} y Raquel Gómez de Heras¹

¹Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología, Universidad Complutense de Madrid, Pozuelo de Alarcón, Madrid.

²Hospital Universitario de Getafe. Servicio de Ginecología y Obstetricia, Getafe, Madrid. ³Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga, Málaga, España.

Resumen

En los últimos años, un importante número de investigaciones se han centrado en el estudio de los efectos de la subnutrición y sobrenutrición durante periodos críticos del desarrollo así como en el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas en etapas posteriores. Adicionalmente, las dietas maternas inadecuadas han sido implicadas en la programación errónea de las funciones cerebrales y ciertos comportamientos. Se han asociado con el proceso de una mala programación diferentes mecanismos tales como modificaciones epigenéticas, exceso de estrés oxidativo o alteraciones hipotalámicas. Estas evidencias apoyan la idea de que la prevención nutricional debe ser considerada desde estadios tempranos del desarrollo que incluyan el periodo preconcepcional. Además, la investigación sobre los mecanismos implicados puede resultar particularmente útil en la búsqueda de terapias eficientes para hacer frente a una mala programación.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:2433-2445)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9716

Palabras clave: *Desarrollo fetal. Desnutrición. Hipernutrición. Dieta. Conducta. Enfermedades metabólicas.*

THE ROLE OF MATERNAL DIET IN METABOLIC AND BEHAVIOURAL PROGRAMMING: REVIEW OF BIOLOGIC MECHANISMS INVOLVED

Abstract

Over the last few years, a considerable amount of studies have focused on the effect of undernutrition and overnutrition during critical periods of offspring development and their risk of developing metabolic diseases later in life. Additionally, inadequate maternal diets have been involved in the malprogramming of brain functions and some behaviours. Several mechanisms have been associated with the process of malprogramming such as epigenetics modifications, excessive oxidative stress or hypothalamic alterations. This evidence supports the idea that nutritional prevention strategies must be considered for offspring during early development stages that include the preconceptional period. Additionally, studying involved mechanisms could be particularly useful in the search of efficient therapies against malprogramming.

(*Nutr Hosp.* 2015;32:2433-2445)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9716

Key words: *Fetal development. Malnutrition. Overnutrition. Diet. Behavior. Metabolic diseases.*

Correspondencia: María Teresa Ramírez López, Raquel Gómez de Heras y Fernando Rodríguez de Fonseca. Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Avda Campus de Somosaguas s/n, 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain. E-mail: mt.ramirez@ucm.es - rgomezhe@psi.ucm.es - fernando.rodriguez@ibima.eu

Recibido: 3-VIII-2015.

Aceptado: 19-VIII-2015.

Abreviaturas

DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis o el origen del desarrollo de la salud y enfermedad.

GLUT4: Proteína transportadora de glucosa 4.

HPA: Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

PCK1: Gen del fosfoenolpiruvato carboxilquinasa.

Introducción

En los últimos años, un gran número de estudios epidemiológicos y animales han apoyado la idea de que la exposición a ciertos estímulos, durante periodos críticos del desarrollo, puede incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades en etapas posteriores de la vida. El término propuesto por Lucas, que se ha empleado para describir este proceso, ha sido el de programación o programming¹, y se ha enmarcado dentro de la hipótesis de “El origen del desarrollo de la salud y enfermedad”, más conocida por su terminología en la lengua inglesa como “Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis” (DOHaD)²⁻⁶.

En relación a las enfermedades que pueden verse programadas, se han señalado diversas patologías que podrían tener un origen en la vida temprana, como son las enfermedades de las vías respiratorias, cáncer o incluso algunas patologías psiquiátricas⁷⁻¹⁰. Sin embargo, la mayor parte de la investigación se ha centrado en las enfermedades cardiovasculares^{3,11-19}, las cuales continúan siendo la primera causa de años de vida perdidos en todo el mundo. En concreto, las cardiopatías isquémicas ocupan el primer lugar, mientras que el accidente cerebro vascular se posiciona en tercer puesto²⁰. Muy relacionadas con ellas se encuentran la obesidad y el síndrome metabólico.

En relación al momento en que se produce la programación, es preciso considerar el concepto de periodo o ventanas críticas del desarrollo. Un periodo crítico puede definirse como el momento en el tiempo en el que una experiencia afecta al organismo mucho más que en otro periodo de la vida, de ahí que se pueda producir un fallo en el progreso del desarrollo de un estadio al siguiente y ello pueda producir un déficit permanente^{21,22}. Claramente, el periodo más estudiado ha sido el prenatal, del cual deriva el concepto de programación fetal, siendo el mismo crucial por producirse en él la formación y maduración de la mayoría de los órganos²³. Sin embargo, el periodo en el cual se produce la programación podría ser más extenso²⁴, habiendo probablemente más ventanas críticas que incluyan estadios de gran crecimiento, como son la lactancia e incluso la infancia y la pubertad, en los cuales el individuo puede resultar especialmente vulnerable^{25,26}. También, los periodos pre-concepcional y pre-implantacional se han apuntado como elementos críticos en el desarrollo posterior de enfermedades. Esto ha sido evidenciado tras manipulaciones nutricionales en estos momentos²⁷ y también a través de la investigación en las técnicas de reproducción asistida, las cuales han mostrado que el medio donde el embrión es cultivado puede aumentar el riesgo de desarrollar características del síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida^{28,29}.

En lo que respecta a los estímulos que influyen en la programación, aunque se han identificado varios (exposición a ciertas hormonas, estrés, tabaco), se le ha concedido especial atención a los estímulos nutriciona-

les, y específicamente a la dieta materna. Para evaluar sus efectos, se han desarrollado estudios epidemiológicos y también se han empleado diversos modelos animales. Estos últimos han resultado particularmente útiles para identificar los mecanismos biológicos involucrados. A continuación se revisa el papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual, así como los mecanismos implicados en este proceso.

Efectos de la subnutrición fetal: papel de la dieta materna restringida en la programación metabólica

Inicialmente, las primeras investigaciones se centraron en los efectos de la desnutrición o restricción calórica. Pero especialmente, la mayor parte de la investigación epidemiológica se ha realizado teniendo en cuenta el bajo peso al nacimiento, el cual es considerado como un indicador del ambiente nutricional durante la gestación. En este contexto, destacan las investigaciones realizadas por el epidemiólogo David Barker y su equipo, que a finales de los años 80 estudiaron una población británica nacida en Hertfordshire y Preston.

Barker y colaboradores, encontraron una gran correlación entre el bajo peso al nacimiento con el desarrollo de cardiopatía isquémica⁵ y elevación de las cifras tensionales en la vida adulta, esto último a su vez relacionado con elevado peso de la placenta al nacimiento³⁰. El bajo peso al nacer se asociaba además a elevación en los niveles de fibrinógeno³¹ y con la intolerancia a la glucosa y desarrollo de diabetes tipo 2 en etapas posteriores de la vida, siendo éste último efecto especialmente evidente en sujetos obesos e hipertensos³². En general, observaron una elevada Odds ratio entre el bajo peso al nacimiento y el desarrollo posterior de síndrome metabólico, queriendo por ello renombrar al síndrome metabólico como “El síndrome del bebé pequeño”³. Todos estos datos les llevaron a proponer, la hipótesis del fenotipo ahorrador^{4,33}.

Los estudios de Barker y colaboradores tomaban en consideración el bajo peso al nacer, y postulaban como principal factor etiológico de su teoría el déficit nutricional⁴. Sin embargo, no siempre el peso al nacimiento es un indicador del estado nutricional de la totalidad de la gestación. Una prueba de ello son los estudios derivados de la hambruna holandesa. La hambruna holandesa responde a una situación crítica producida los últimos 6 meses finales de la segunda guerra mundial, concretamente desde octubre de 1944 a mayo de 1945. Aunque la zona sur de Holanda ya había sido liberada por los aliados, la zona oeste de Holanda estaba aún ocupada bajo los nazis y sometida a un embargo de alimentos. A consecuencia de este bloqueo, y especialmente en las ciudades, las raciones de alimentos fueron drásticamente reducidas, siendo estas condiciones especialmente nefastas para las mujeres gestantes, su descendencia y los niños de corta edad. Parte de los individuos protagonistas de esta

dramática historia formaron parte de un estudio de cohortes, catalogado como un gran experimento humano por algunos investigadores, capaz de probar la hipótesis del origen fetal de algunas enfermedades³⁴. De esta manera, a finales de los 70, Ravelli y colaboradores empezaron a estudiar la cohorte de la hambruna holandesa, poniendo en evidencia que los sujetos que habían nacido con normopeso, pero cuyas madres habían estado expuestas a la hambruna en la primera parte de la gestación, presentaban un mayor riesgo de obesidad abdominal a los 19 años que los expuestos en otros momentos de la gestación¹⁹. Años después, observaron que este hallazgo se mantenía al volver a estudiar a los sujetos a los 50 años¹⁸. Similarmente, el estudio desarrollado por Roseboom en la misma cohorte, puso de manifiesto el aumento en el riesgo de enfermedad coronaria en los expuestos a la hambruna en la primera parte de la gestación¹⁶. Por tanto, no sólo el bajo peso al nacer se relacionaba con alteraciones metabólicas en etapas posteriores de la vida, sino que el ambiente nutricional en periodos concretos de la gestación parecía tener un rol muy destacable en el proceso.

El ambiente postnatal también desempeña un papel importante en el riesgo de desarrollar enfermedades posteriormente. Así, diferentes estudios, especialmente los derivados de la cohorte de Helsinki, han mostrado como los individuos con rápido crecimiento postnatal, que habían nacido con bajo peso, presentaban mayor riesgo de desarrollar diabetes¹⁵, coronariopatía¹³, elevada morbilidad por cardiopatía isquémica³⁵ y adiposidad de rebote³⁶. También el crecimiento compensador rápido, que sigue a una malnutrición temprana, ha sido señalado como un factor clave en el desarrollo posterior de una elevada adiposidad^{37,38}, siendo ésta una característica del síndrome metabólico comúnmente encontrada en asociación con el bajo peso al nacimiento en diferentes estudios^{18,19,36,39}. En conjunto, estos datos apoyan la hipótesis de la respuesta adaptativa de Gluckman, pues parece que el ambiente nutricional fetal deficiente hace que el individuo tenga que adaptarse a esas condiciones de ahorro a través de la programación, surgiendo problemas cuando el ambiente para el que está adaptado es distinto².

Los modelos animales han logrado simular con éxito los efectos que la desnutrición provoca en humanos durante periodos críticos del desarrollo. En lo que respecta a la creación de un ambiente restrictivo para el feto se han usado diferentes especies y varios métodos, tales como restringir la ingesta materna durante la gestación y/o lactancia, disminuir la ingesta proteica materna o ligar las arterias uterinas⁴⁰. En relación a la restricción calórica, el periodo más estudiado ha sido la gestación. Cuando la restricción se implementa durante la misma, es común que la descendencia desarrolle después características del síndrome metabólico como mayor adiposidad⁴¹⁻⁴⁶, alteración en el metabolismo de la glucosa^{41,47-51}, dislipemia⁵² o elevación de las cifras tensionales⁵³. Otras características encontradas, han

sido alteración en el metabolismo de los glucocorticoides^{43,46,50}, afectación del sistema nervioso simpático⁵⁴ o afectación de la leptina^{41,43,46,51}, hallándose en algunos casos diferencias sexualmente dimórficas^{41,42,55}.

Efecto de la sobrenutrición fetal: papel de la dieta materna hipercalórica en la programación metabólica

Tras los iniciales estudios, que se centraron en el ambiente fetal deficiente, se empezó a contemplar el estudio de los efectos de la sobrenutrición fetal, en especial considerando que la obesidad y sobrepeso tienen elevada prevalencia también entre las mujeres en edad fértil, y que además, la nutrición materna y postnatal tiende a ser excesiva en las sociedades occidentales. Estos estudios, apoyaron la paradójica evidencia de que tanto la subnutrición como la sobrenutrición fetal van a incrementar en la descendencia el riesgo de desarrollar patologías metabólicas.

La obesidad materna y la diabetes gestacional son patologías vinculadas al exceso nutricional. Diferentes trabajos han mostrado como la obesidad materna se suele asociar a macrosomía al nacimiento⁵⁶⁻⁵⁹ y a un elevado riesgo en la descendencia de sufrir obesidad o síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida^{56,60-63}. Similares resultados se encuentran en mujeres con diabetes gestacional, la cual es una patología íntimamente relacionada con la obesidad y sobrepeso materno⁶⁴. Así, estas mujeres también presentan un mayor riesgo de tener niños con peso elevado para la edad gestacional al nacimiento⁵⁹ y posterior riesgo de enfermedades metabólicas⁵⁶.

En lo que respecta a los estudios realizados en animales, con el fin de simular un ambiente obesogénico materno y estudiar los efectos en la descendencia, se han empleado dietas ricas en grasas⁶⁵⁻⁶⁷, ricas en azúcares simples⁶⁸, ricas en grasas y carbohidratos⁶⁹ o dietas del estilo de cafetería, también llamadas comida basura⁷⁰⁻⁷². La exposición a una dieta hipercalórica se ha asociado comúnmente a macrosomía o elevado peso al nacimiento en las crías, y ello ha sido evidenciado también en modelos animales^{69,73}. Sin embargo, este hallazgo no se ha mantenido siempre, encontrándose que tanto la exposición a comida del estilo de cafetería^{71,74} o incluso una dieta rica en grasas⁷⁵⁻⁷⁷, pueden ir asociadas a normo peso o incluso bajo peso al nacimiento.

Independientemente del peso al nacimiento, se ha encontrado relación entre la exposición a una dieta hipercalórica durante el periodo perinatal y la alteración de diferentes parámetros metabólicos en la descendencia en etapas posteriores de la vida^{66,67,69,75,78-82,83}. Dentro de los parámetros afectados destacan el incremento en la adiposidad^{66,68,69,81,82,84}, alteración en el metabolismo de la glucosa y/o insulina^{66-69,79,82,85-87}, alteración del metabolismo lipídico^{67,68} o elevación de las cifras tensionales^{66,69}. Además, se han encontrado alteraciones hepáticas⁸⁷ y también, se han hallado respuestas

sexualmente dimórficas^{68,70,82,88}, de forma similar a lo que sucedía en los modelos de restricción.

Programación del comportamiento: papel de la dieta materna

El cerebro es especialmente sensible a los estímulos nutricionales en etapas tempranas del desarrollo. Dentro de los periodos críticos para el desarrollo cerebral, además del periodo que abarca desde el tercer trimestre de la gestación hasta los dos años de vida del niño, caracterizado por gran maduración y crecimiento cerebral⁸⁹, se han destacado también como de gran relevancia los procesos tempranos de organización, que se producen desde el primer trimestre e incluyen la migración celular, diferenciación, neurogénesis, sinaptogénesis y maduración de las vías de neurotransmisión⁹⁰. Dentro de los nutrientes, la adecuada ingesta calórica, la ingesta de proteínas, hierro, zinc, selenio, cobre, yodo, folatos, vitamina A, colina y ácidos grasos de cadena larga, han sido señalados por su especial relevancia en estos procesos⁸⁹. De ahí, que una dieta inadecuada, que no provea de estos nutrientes principales en la cantidad adecuada durante este periodo crítico, pueda alterar la programación de las funciones cerebrales y por ende el comportamiento de forma irreversible.

Gran parte de la investigación que se ha realizado en este contexto, ha empleado modelos animales⁹¹, siendo en general los estudios humanos limitados a los efectos observados en poblaciones expuestas a hambrunas, o en sujetos que nacieron con bajo peso al nacimiento.

En lo que respecta a la programación de la conducta de la ingesta, algunos estudios han mostrado cómo la exposición a una dieta rica en grasas o la dieta del estilo de cafetería en momentos críticos del desarrollo pueden provocar hiperfagia^{68,69,71,71,72,75,83} o neofobia alimentaria⁹². El incremento en el apetito en la descendencia, ha sido también evidenciado tras la exposición a restricción calórica en modelos animales^{41,50,53,93}.

En lo que se refiere a la preferencia por comidas, diferentes investigaciones apuntan a la existencia de periodos críticos para la programación de las mismas. De esta manera, estudios realizados en humanos expuestos a hambrunas en el periodo perinatal o con crecimiento intrauterino restringido, han mostrado en etapas posteriores, una elevada preferencia por comida rica en grasas⁹⁴ o rica en azúcares^{95,96}, que similarmente ha sido constatada en modelos animales^{41,43}. En lo que respecta a las dietas hipercalóricas, también se ha documentado una elevada preferencia por comidas palatables tras la exposición perinatal a dietas del estilo de cafetería^{69,71,72}. En relación a los periodos críticos, algunas investigaciones consideran que la gestación es un periodo especialmente vulnerable para el desarrollo de las preferencias alimentarias, al encontrarse una elevada correlación entre la ingesta energética y en macronutrientes materna en el embarazo, con la ingesta de

niños a los 10 años de edad⁹⁷. Otros estudios apuntan también al periodo postnatal precoz, mostrándose una relación positiva entre el tipo de alimentos al que los niños han sido expuestos durante la gestación y lactancia, con las preferencias de los mismos en el periodo de destete^{98,99}, y también evidenciándose como la exposición a ciertos sabores durante la lactancia aumenta la preferencia por alimentos específicos en la infancia¹⁰⁰.

Aparte de las alteraciones en la conducta de la ingesta, han sido documentadas modificaciones en la respuesta emocional en modelos animales tras la exposición a una dieta materna hipercalórica^{69,92,101-104}, una dieta de restricción proteica^{105,106} o una dieta hipocalórica¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. En general, se ha evidenciado que la exposición perinatal a una dieta rica en grasas aumenta las conductas relacionadas con la ansiedad, siendo este efecto similar independientemente de si los animales han sido expuestos durante la vida fetal o postnatal precoz^{92,102,104,110}. En cambio, en algunos estudios realizados en modelos animales de restricción calórica, se ha mostrado que la exposición durante la gestación temprana y/o durante la lactancia aumenta las conductas relacionadas con la ansiedad con respecto a otros estadios de la gestación^{107-109,111}. En el caso de la restricción proteica se ha encontrado, en general, que los animales expuestos a la misma durante la gestación exhiben mayor número de conductas exploratorias o gran impulsividad¹¹², pero también se ha hallado el efecto contrario cuando la malnutrición proteica incluye tanto el periodo de lactancia como el de gestación¹⁰⁵. En estos modelos, además, se han descrito modificaciones en comportamientos relacionados con la depresión¹⁰⁵. En lo que respecta a estudios realizados en humanos, en los niños con bajo peso al nacimiento, también se ha evidenciado un elevado riesgo en el padecimiento de trastornos de ansiedad y/o trastornos del estado de ánimo¹¹³⁻¹¹⁵. Además, se ha encontrado una correlación elevada entre el IMC preconcepcional y obesidad materna con síntomas de desatención y emocionalidad negativa en niños¹¹⁶, lo cual también podría apoyar la hipótesis de que el estado metabólico materno aumenta el riesgo de desarrollar alteraciones conductuales en los hijos.

Otra parte de la investigación se ha centrado en el rendimiento cognitivo. Aunque existía inicialmente gran preocupación por los efectos en la salud observados en la población que había estado sometida a la hambruna holandesa, en la cual se había observado elevada prevalencia de trastornos de personalidad como aumentada prevalencia del trastorno esquizoide de la personalidad⁹ o trastorno antisocial¹⁰, los estudios dirigidos a evaluar el rendimiento intelectual no hallaron alteraciones en los sujetos cuyas madres habían estado expuestas a la hambruna¹¹⁷. Posteriores investigaciones sí han mostrado correlación inversa entre el peso al nacimiento con déficits cognitivos¹¹⁸, aunque algunos autores destacan que el efecto del peso al nacimiento es menor cuando se controla la edad gestacional, encontrándose así en un metaanálisis un efecto más

moderado cuando se excluyen los niños que nacen prematuramente¹¹⁹. En cualquier caso, esta relación también ha sido constatada en modelos animales de restricción calórica^{107,109,120}. Similarmente otros estudios epidemiológicos han asociado la obesidad y sobrepeso materno con peor desarrollo cognitivo en los niños¹²¹, encontrándose alteraciones en las funciones cognitivas en modelos animales de sobrenutrición o malnutrición proteica^{106,122,123}.

Mecanismos biológicos implicados en la programación metabólica y conductual

Diferentes estudios han profundizado en los mecanismos implicados en la programación metabólica y conductual en un intento de buscar hipótesis explicativas al proceso. Los modelos animales han resultado particularmente útiles para identificarlos. Mucha de la investigación realizada ha estudiado el papel de diferentes factores biológicos de forma separada. Sin embargo, muchos de estos mecanismos presentan importantes relaciones que sería necesario clarificar en un futuro. A continuación se describen algunos de ellos (Figura 1).

Fenómenos epigenéticos

Dentro de los mecanismos implicados en la programación ocupan un papel muy destacable los fenóme-

nos epigenéticos. Éstos son una característica esencial del desarrollo de los mamíferos, que causa alteraciones heredables y permanentes en la expresión génica, sin alterar la secuencia de ADN^{124,125}. Dentro de este proceso se han identificado tres mecanismos epigenéticos principales interrelacionados, como son la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas, tales como acetilación y metilación, y el ARN no codificante, que afecta a la silenciación del ARN y la regulación post-transcripcional de la expresión génica e incluye el micro ARN, ARN transferente, ARN pequeño nuclear, ARN ribosomal, ARN interferente pequeño, ARN asociados a Piwi.^{124,126} Estos mecanismos son susceptibles de verse modificados por diferentes estímulos, los cuales son capaces de provocar cambios en la expresión génica y aumentar la vulnerabilidad al desarrollo de ciertas enfermedades. Dentro de estos estímulos destacan los nutricionales, cuya investigación ha dado pie a la creación de un nuevo campo de estudio denominado Epigenoma nutricional¹²⁷.

Algunos estudios realizados en humanos evidencian cambios epigenéticos tras la exposición a ambientes nutricionales inadecuados. Un ejemplo de ello, se encuentra en los sujetos nacidos de madres que padecieron la hambruna holandesa. Así, se ha mostrado que los individuos que estuvieron expuestos durante el periodo periconcepcional a la misma, presentaban posteriormente menor metilación del ADN para el factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGF-2)¹²⁸. También se han observado al nacimiento, alteraciones en la metilación de genes específicos, asociados a condiciones nutricionales defi-

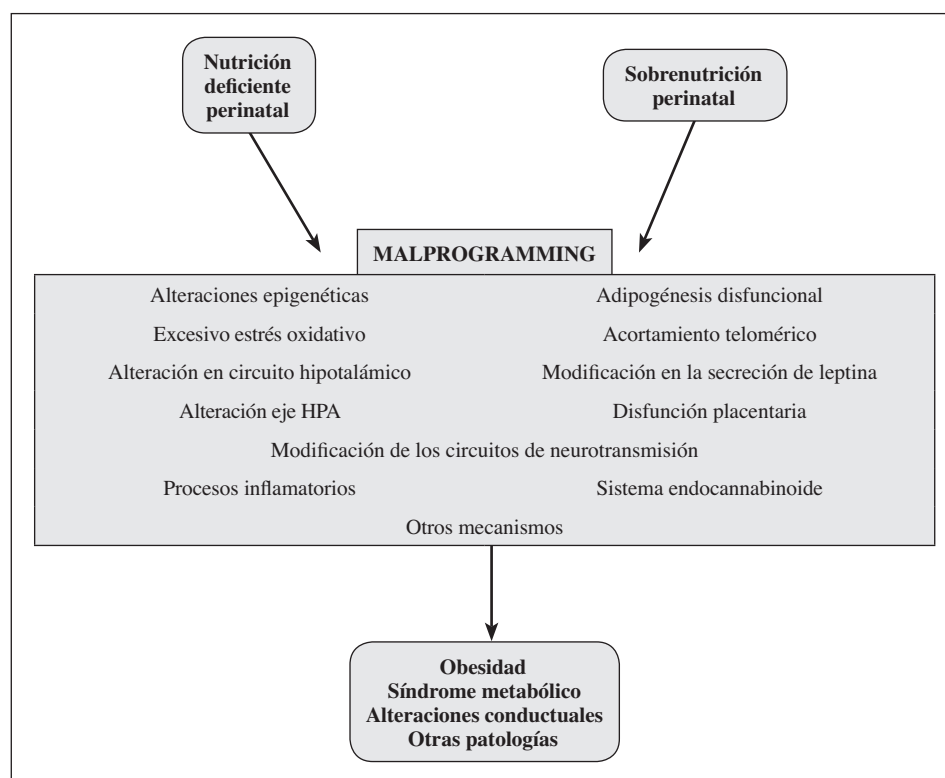


Fig. 1.—Mecanismos biológicos implicados en la programación metabólica y conductual.

cientes, en niños que desarrollaban en la infancia gran adiposidad. Específicamente, se ha encontrado una elevada correlación entre la adiposidad de los niños a los 9 años y la elevada metilación al nacimiento del gen RXRA, lo cual a su vez se ha asociado a baja ingesta de carbohidratos materna en la gestación temprana¹²⁹.

Análogamente, los modelos animales han mostrado alteraciones epigenéticas tras la exposición materna a diferentes condiciones dietéticas. Respecto a las dietas hipoproteicas, algunos cambios epigenéticos encontrados afectaban a la expresión de neuropéptidos hipotálamicos, la expresión de leptina en tejido adiposo o la expresión de genes en hígado¹³⁰⁻¹³². Tras la exposición a una dieta hipocalórica se han documentado también cambios epigenéticos asociados a la expresión de GLUT4, que es una proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina, asociados a cambios en las histonas¹³³, hipometilación en el promotor PCK1 del hígado, que está implicado en la gluconeogénesis¹³⁴, o alteraciones en la metilación de genes lipogénicos hepáticos (Lxra)¹³⁵. En relación a la exposición perinatal a dietas ricas en grasas altamente palatables, se han encontrado modificaciones epigenéticas en genes implicados en el sistema de recompensa¹³⁶ o en genes implicados en la regulación del ciclo celular, presentes en el hígado, que a su vez están relacionados con la disfunción hepática¹³⁷.

Excesivo estrés oxidativo

Algunos autores han profundizado en el estudio del exceso de estrés oxidativo, proponiéndolo como un mecanismo biológico implicado en la programación¹³⁸. Se piensa que el estrés oxidativo podría modular la expresión génica, probablemente provocando alteraciones epigenéticas, o podría actuar a través de los efectos indirectos en las moléculas oxidadas¹³⁹, aumentando quizás de esta manera a la vulnerabilidad a enfermedades.

En lo que se refiere a evidencias en humanos que vinculen el estrés oxidativo con el riesgo posterior de desarrollar enfermedades metabólicas, se ha encontrado elevado estrés oxidativo en niños nacidos con bajo peso para la edad gestacional¹⁴⁰. También se ha hallado excesivo estrés oxidativo en madres diabéticas, cuyos hijos también presentan riesgo aumentado de desarrollar síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida¹⁴¹.

Similarmente, en modelos animales con exposición prenatal a dieta del estilo de cafetería¹⁴² o en modelos en animales con malnutrición proteica¹⁴³⁻¹⁴⁵, se han encontrado evidencias de excesivo estrés oxidativo en la descendencia.

Acortamiento de los telómeros: envejecimiento celular acelerado

El estrés oxidativo influye en el acortamiento de los telómeros^{146,147}, lo cual va asociado a envejecimiento celular. Algunos autores han mostrado acortamiento de

telómeros en la descendencia sometida a una dieta materna hipoproteica, en órganos como el páncreas o en las arterias aórticas^{147,148}. De esta manera, un acelerado envejecimiento celular también podría considerarse como un mecanismo involucrado en la programación.

Alteraciones en el circuito hipotalámico

Las alteraciones en el circuito neuronal hipotalámico, también han sido documentadas. Esto resulta de especial relevancia, ya que el hipotálamo tiene un rol importante en la homeostasis energética, el apetito y la composición corporal. En animales expuestos a una dieta hipocalórica se han evidenciado alteraciones en este sistema^{50,149-152}. Además, una dieta rica en grasas aumenta en la descendencia el número de neuronas que expresan péptidos orexígenos y los niveles de RNAm de este tipo de neuropéptidos^{65,88,153-156}. De esta forma, estos cambios podrían contribuir a explicar algunos de las alteraciones observadas en la descendencia relacionadas con los patrones de apetito y distribución grasa.

Modificaciones en la secreción de leptina

La leptina ha sido vinculada al desarrollo del hipotálamo^{157,158}. Específicamente, en roedores se ha propuesto que para el correcto desarrollo del hipotálamo debe producirse una liberación de leptina alrededor del 10° día postnatal¹⁵⁹. Ese pico se ha relacionado con la diferenciación y migración neuronal y también con el establecimiento de fibras entre el núcleo arcuato, el paraventricular y el dorsomedial^{157,160,161,159}. La desregularización de esta hormona del tejido adiposo ha sido documentada en numerosos trabajos, lo cual ha llevado a que algunos autores propusieran que esta hormona es crítica para el establecimiento de la programación^{162,163}.

En humanos, se ha encontrado una correlación positiva entre el peso al nacimiento y niveles de leptina en el cordón umbilical¹⁶⁴. Así, los recién nacidos de madres diabéticas o niños macrosómicos de madres no diabéticas presentan hiperleptinemia¹⁶⁵⁻¹⁶⁸, mientras que los niños con bajo peso para la edad gestacional exhiben hipoleptinemia^{130,169-171}. Similarmente, se han hallado alteraciones de la leptina al nacimiento en modelos animales tras la exposición a dietas inadecuadas^{65,65,75,83,130,155}. Los estudios realizados en crías cuyas madres fueron sometidas a restricción calórica han mostrado alteraciones en ese pico de liberación de leptina, en algunos casos produciéndose antes de tiempo⁴⁴ o incluso no produciéndose⁴¹, vinculándolo con alteraciones metabólicas e hipotalámicas posteriores.

Por otra parte, independientemente de los niveles de leptina en el periodo neonatal, tanto la sobrenutrición como la desnutrición en etapas tempranas de la vida, se han asociado a elevados niveles de leptina en la etapa adulta^{53,70,74,83,149,172-174}. Además, algunos autores han

mostrado cómo el bloqueo de la acción de la leptina en la infancia temprana se ha asociado a leptin-resistencia y mayor adiposidad en la etapa adulta¹⁷⁵, y cómo la administración de leptina postnatal ha podido revertir el desarrollo de una mala programación en crías con crecimiento intrauterino restringido provocado por desnutrición perinatal¹⁷⁶. Todos estos datos ponen de manifiesto la importancia de la leptina en la programación de la homeostasis energética.

Alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA)

La alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, ha sido propuesta como un mecanismo explicativo de la programación. Se considera que este sistema es un mediador en la respuesta endocrina al estrés.

La idea general que subyace a la hipótesis de la implicación del eje HPA en la programación, es que la exposición a elevados niveles de glucocorticoides en momentos críticos del desarrollo, puede producir un incremento en el riesgo de padecer enfermedades en la etapa adulta. Diversas investigaciones, especialmente las realizadas en modelos animales, han mostrado cómo la exposición a excesivos glucocorticoides durante la gestación provocaba bajo peso al nacimiento y programaba hipertensión en la etapa adulta^{177,178}. De forma similar, en humanos se ha documentado que el antecedente de bajo peso al nacimiento se asociaba a posterior elevación de corticoides y elevado riesgo de padecer hipertensión en la etapa adulta, además de mayor concentración de triglicéridos, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa^{179,180}.

Posteriormente, y ya centrados en la nutrición materna deficiente en sí, la cual también puede considerarse como un estímulo estresante, los modelos animales de dieta materna restringida han mostrado alteraciones en este sistema en animales con bajo^{181,182} y normopeso al nacimiento^{183,184}, vinculándolas a posterior riesgo de enfermedades cardiometabólicas^{181,183}. Otros estudios han ligado la alteración de este sistema con el riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad tanto en modelos de restricción calórica¹⁸⁵ como en modelos de exposición materna a dietas ricas en grasas^{101,102}.

Disfunción placentaria

La disfunción placentaria también ha sido propuesta como un mecanismo implicado en la programación. Algunos autores han señalado la relación entre el peso de la placenta al nacimiento con el riesgo de padecer hipertensión o coronariopatía en etapas posteriores de la vida³⁰. También se ha observado que, en condiciones de desnutrición, la placenta tiende a ser pequeña pero a veces puede compensar su crecimiento expandiéndose, estando este aspecto relacionado con un estado nutricional bueno materno previo. Esta observación

ha sido particularmente clara en el caso de los varones, donde además se han encontrado diferencias con respecto a las mujeres en relación a la programación posterior de enfermedades en etapas posteriores de la vida¹⁸⁶.

Alteraciones en la adipogénesis

El incremento de la adiposidad, encontrado tras la exposición a dietas durante el periodo perinatal, ha sido asociado a una regulación al alza de los circuitos de señalización adipogénica. En este sentido, se ha encontrado, tras la exposición a dietas nutricionales deficientes, una regulación al alza de los genes implicados en la diferenciación de adipocitos¹⁸⁷, así como una elevación al alza de los factores de transcripción lipogénicos¹⁸⁸. También se han documentado modificaciones en la inervación simpática del tejido adiposo⁵⁴. Todos estos hallazgos podrían contribuir a la hipertrofia de adipocitos y almacenamiento de lípidos en estadios posteriores.

Alteraciones en diferentes circuitos de neurotransmisión

Diferentes estudios, realizados en modelos animales, han encontrado modificaciones conductuales asociadas a alteraciones en diferentes vías de neurotransmisión. Así, se ha asociado la alteración de la respuesta de la ansiedad, en modelos animales de sobrenutrición, con alteraciones en los circuitos implicados en la neurotransmisión gabaérgica y serotoninérgica, junto con alteraciones en el sistema HPA ya comentadas^{92,102,104}. También la alteración en la actividad simpaticoadrenal junto con la disfunción del eje HPA, han sido propuestas en el incremento de la respuesta de ansiedad asociada a modelos de restricción calórica durante el periodo perinatal^{185,101}.

En relación a la modificación de las preferencias por comidas, se han evidenciado cambios en la expresión de los receptores mu-opioides y transportadores de dopamina en el núcleo accumbens^{74,136}, aparte de cambios en la expresión de la preproencefalina y la involucración de otras áreas como el córtex prefrontal o hipotálamo, todo ello asociado además a ciertos mecanismos epigenéticos como son la hipometilación del DNA de los genes implicados en los transportadores de dopamina, receptores mu opioides y preproencefalina¹³⁶.

Otros mecanismos

Otros mecanismos alternativos que han sido propuestos como explicativos de la mala programación en los últimos años, han sido los procesos inflamatorios. Los mismos han sido involucrados en la génesis de enfermedades cardiovasculares, la disfunción placentaria

y también en el desarrollo de diferentes circuitos de neurotransmisión cruciales para la regulación conductual^{189,190}.

Por último, recientemente algunas evidencias sostienen que el sistema endocannabinoide, altamente relacionado con varios de los mecanismos comentados previamente, podría jugar un papel importante en la programación metabólica y conductual¹⁹¹.

Conclusiones

Las condiciones nutricionales adversas en periodos críticos del desarrollo y, específicamente, las dietas maternas inadecuadas, se vinculan con el desarrollo de enfermedades en la etapa adulta, en especial las enfermedades cardiovasculares, pero también con trastornos neuropsiquiátricos y alteraciones conductuales. Considerando que la dieta materna inadecuada es un factor de riesgo modificable, los hallazgos de los estudios epidemiológicos y en modelos animales subrayan el importante papel de las medidas preventivas implementadas desde periodos tempranos, que incluyan la pregestación, gestación y lactancia para prevenir estos procesos, pero también resulta evidente la necesidad de identificar los mecanismos involucrados, en especial considerando que comprender su papel puede ser útil a la hora de encontrar terapias que puedan revertir una mala programación. Aunque muchos de estos mecanismos ya están siendo investigados, presentan entre sí importantes relaciones que sería necesario clarificar en un futuro.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Economía y competitividad (PSI-2012-35388), Instituto de Salud Carlos III y UE-ERDF (Número proyecto: CP12/03109). María Teresa Ramírez López ha sido beneficiaria de una beca predoctoral FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte.

Referencias

1. Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991;156:38-50; discussion 50-5.
2. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004 May-Jun;15(4):183-187.
3. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993 Jan;36(1):62-67.
4. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
5. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 Sep 9;2(8663):577-580.
6. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995 Jul 15;311(6998):171-174.

7. Lopuhaa CE, Roseboom TJ, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP, et al. Atopy, lung function, and obstructive airways disease after prenatal exposure to famine. *Thorax* 2000 Jul;55(7):555-561.
8. Painter RC, De Rooij SR, Bossuyt PM, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, et al. A possible link between prenatal exposure to famine and breast cancer: a preliminary study. *Am J Hum Biol* 2006 Nov-Dec;18(6):853-856.
9. Hoek HW, Susser E, Buck KA, Lumey LH, Lin SP, Gorman JM. Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *Am J Psychiatry* 1996 Dec;153(12):1637-1639.
10. Neugebauer R, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999 Aug 4;282(5):455-462.
11. Barker DJ. Birth weight and hypertension. *Hypertension* 2006 Sep;48(3):357-358.
12. Barker DJ. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. The Marc Daniels Lecture 1990. *J R Coll Physicians Lond* 1991 Apr;25(2):129-133.
13. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001 Apr 21;322(7292):949-953.
14. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001 Apr 21;322(7292):949-953.
15. 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 Mar;45(3):342-348.
16. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart* 2000 Dec;84(6):595-598.
17. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Bleker OP. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 2000 Nov;72(5):1101-1106.
18. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999 Nov;70(5):811-816.
19. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976 Aug 12;295(7):349-353.
20. World Health Organization W. Global status report of non-communicable diseases 2014. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2014.
21. Susser M, Levin B. Ordeals for the fetal programming hypothesis. The hypothesis largely survives one ordeal but not another. *BMJ* 1999 Apr 3;318(7188):885-886.
22. Roseboom TJ. Prenatal exposure to the Dutch famine and health in later life: Amsterdam; 2000.
23. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007 May;261(5):412-417.
24. Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition -- implications for the preterm infant. *J Perinatol* 2005 May;25 Suppl 2:S2-6.
25. Neu J, Hauser N, Douglas-Escobar M. *Postnatal nutrition and adult health programming Semin Fetal Neonatal Med* 2007 Feb;12(1):78-86.
26. Frazier CR, Mason P, Zhuang X, Beeler JA. Sucrose exposure in early life alters adult motivation and weight gain. *PLoS One* 2008 Sep 17;3(9):e3221.
27. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development* 2000 Oct;127(19):4195-4202.
28. Serrano A, Decara JM, Fernandez-Gonzalez R, Lopez-Cardona AP, Pavon FJ, Orío L, et al. Hyperplastic obesity and liver steatosis as long-term consequences of suboptimal in vitro culture of mouse embryos. *Biol Reprod* 2014 Aug;91(2):30.
29. Watkins AJ, Platt D, Papenbrock T, Wilkins A, Eckert JJ, Kwong WY, et al. Mouse embryo culture induces changes in

- postnatal phenotype including raised systolic blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 Mar 27;104(13):5449-5454.
30. Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990 Aug 4;301(6746):259-262.
 31. Barker DJ, Meade TW, Fall CH, Lee A, Osmond C, Phipps K, et al. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life. *BMJ* 1992 Jan 18;304(6820):148-152.
 32. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 Oct 26;303(6809):1019-1022.
 33. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992 Jul;35(7):595-601.
 34. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006 Aug;82(8):485-491.
 35. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999 Feb 13;318(7181):427-431.
 36. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003 Feb;46(2):190-194.
 37. Bieswal F, Ahn MT, Reusens B, Holvoet P, Raes M, Rees WD, et al. The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity* (Silver Spring) 2006 Aug;14(8):1330-1343.
 38. Bol VV, Delattre AI, Reusens B, Raes M, Remacle C. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009 Aug;297(2):R291-9.
 39. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994 Jun;37(6):624-631.
 40. Velkoska E, Morris MJ. Mechanisms behind early life nutrition and adult disease outcome. *World J Diabetes* 2011 Aug 15;2(8):127-132.
 41. Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Sexual dimorphism in the lasting effects of moderate caloric restriction during gestation on energy homeostasis in rats is related with fetal programming of insulin and leptin resistance. *Nutr Metab (Lond)* 2010 Aug 26;7:69-7075-7-69.
 42. Suzuki M, Shibamura M, Kimura S. Effect of severe maternal dietary restriction on growth and intra-abdominal adipose tissue weights in offspring rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2010;56(5):293-298.
 43. Lukaszewski MA, Mayeur S, Fajardy I, Delahaye F, Durtiez-Casteloot I, Montel V, et al. Maternal prenatal undernutrition programs adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011 Sep;301(3):E548-59.
 44. Yura S, Itoh H, Sagawa N, Yamamoto H, Masuzaki H, Nakao K, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 2005 Jun;1(6):371-378.
 45. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 Jan;288(1):R91-6.
 46. Bispham J, Gopalakrishnan GS, Dandrea J, Wilson V, Budge H, Keisler DH, et al. Maternal endocrine adaptation throughout pregnancy to nutritional manipulation: consequences for maternal plasma leptin and cortisol and the programming of fetal adipose tissue development. *Endocrinology* 2003 Aug;144(8):3575-3585.
 47. Theys N, Ahn MT, Bouckennooghe T, Reusens B, Remacle C. Maternal malnutrition programs pancreatic islet mitochondrial dysfunction in the adult offspring. *J Nutr Biochem* 2011 Oct;22(10):985-994.
 48. Palou M, Konieczna J, Torrens JM, Sanchez J, Priego T, Fernandes ML, et al. Impaired insulin and leptin sensitivity in the offspring of moderate caloric-restricted dams during gestation is early programmed. *J Nutr Biochem* 2012 Dec;23(12):1627-1639.
 49. Jimenez-Chillaron JC, Hernandez-Valencia M, Reamer C, Fisher S, Joszi A, Hirshman M, et al. Beta-cell secretory dysfunction in the pathogenesis of low birth weight-associated diabetes: a murine model. *Diabetes* 2005 Mar;54(3):702-711.
 50. Breton C, Lukaszewski MA, Risold PY, Enache M, Guillemot J, Riviere G, et al. Maternal prenatal undernutrition alters the response of POMC neurons to energy status variation in adult male rat offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 Mar;296(3):E462-72.
 51. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 Jul;279(1):E83-7.
 52. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. The timing of nutrient restriction during rat pregnancy/lactation alters metabolic syndrome phenotype. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Jun;196(6):555.e1-555.e7.
 53. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000 Jul;279(1):E83-7.
 54. Garcia AP, Palou M, Sanchez J, Priego T, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction during gestation in rats alters adipose tissue sympathetic innervation and later adiposity in offspring. *PLoS One* 2011 Feb 18;6(2):e17313.
 55. Desai M, Babu J, Ross MG. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 Dec;293(6):R2306-14.
 56. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):e290-6.
 57. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001 Mar;91(3):436-440.
 58. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health* 2007 Jul 24;7:168.
 59. Ben-Haroush A, Hadar E, Chen R, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity is a major risk factor for large-for-gestational-infants in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Apr;279(4):539-543.
 60. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mancin P, de Mouzon SH, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009 Nov;90(5):1303-1313.
 61. Danielzik S, Langnase K, Mast M, Spethmann C, Muller MJ. Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *Eur J Nutr* 2002 Jun;41(3):132-138.
 62. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Jarvelin MR, et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 May;33(5):1115-1121.
 63. Olson CM, Demment MM, Carling SJ, Strawderman MS. Associations Between Mothers' and Their Children's Weights at 4 Years of Age. *Child Obes* 2010 Aug 1;6(4):201-207.
 64. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007 Aug;30(8):2070-2076.
 65. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS One* 2009 Jul 16;4(7):e6259.
 66. Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 Jan;288(1):R127-33.

67. Srinivasan M, Katewa SD, Palaniyappan A, Pandya JD, Patel MS. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Oct;291(4):E792-9.
68. Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia* 2009 Jun;52(6):1133-1142.
69. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension* 2008 Feb;51(2):383-392.
70. Bayol SA, Simbi BH, Bertrand JA, Stickland NC. Offspring from mothers fed a 'junk food' diet in pregnancy and lactation exhibit exacerbated adiposity that is more pronounced in females. *J Physiol* 2008 Jul 1;586(13):3219-3230.
71. Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr* 2007 Oct;98(4):843-851.
72. Ong ZY, Muhlhauser BS. Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* 2011 Jul;25(7):2167-2179.
73. Holemans K, Caluwaerts S, Poston L, Van Assche FA. Diet-induced obesity in the rat: a model for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Mar;190(3):858-865.
74. Ong ZY, Muhlhauser BS. Maternal "junk-food" feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. *FASEB J* 2011 Jul;25(7):2167-2179.
75. Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol* 2009 Feb 15;587(Pt 4):905-915.
76. Guo F, Jen KL. High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol Behav* 1995 Apr;57(4):681-686.
77. Langley-Evans SC. Intrauterine programming of hypertension in the rat: nutrient interactions. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1996 Aug;114(4):327-333.
78. Armitage JA, Taylor PD, Poston L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol* 2005 May 15;565(Pt 1):3-8.
79. Taylor PD, McConnell J, Khan IY, Holemans K, Lawrence KM, Asare-Anane H, et al. Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 Jan;288(1):R134-9.
80. White CL, Purpera MN, Morrison CD. Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009 May;296(5):R1464-72.
81. Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 Feb;294(2):R528-38.
82. Dahlhoff M, Pfister S, Blutke A, Rozman J, Klingenspor M, Deutsch MJ, et al. Peri-conceptual obesogenic exposure induces sex-specific programming of disease susceptibilities in adult mouse offspring. *Biochim Biophys Acta* 2014 Feb;1842(2):304-317.
83. Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamitanos T, Poston L, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One* 2009 Jun 11;4(6):e5870.
84. Krasnow SM, Nguyen ML, Marks DL. Increased maternal fat consumption during pregnancy alters body composition in neonatal mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011 Dec;301(6):E1243-53.
85. Srinivasan M, Mitrani P, Sadhanandan G, Dodds C, Shebeir-ElDika S, Thamotharan S, et al. A high-carbohydrate diet in the immediate postnatal life of rats induces adaptations predisposing to adult-onset obesity. *J Endocrinol* 2008 Jun;197(3):565-574.
86. Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol* 2009 Feb 15;587(Pt 4):905-915.
87. Gregorio BM, Souza-Mello V, Carvalho JJ, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Maternal high-fat intake predisposes nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Nov;203(5):495.e1-495.e8.
88. Dearden L, Balthasar N. Sexual dimorphism in offspring glucose-sensitive hypothalamic gene expression and physiological responses to maternal high-fat diet feeding. *Endocrinology* 2014 Jun;155(6):2144-2154.
89. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr* 2007 Feb;85(2):614S-620S.
90. Walker CD. Nutritional aspects modulating brain development and the responses to stress in early neonatal life. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 Dec;29(8):1249-1263.
91. Laus MF, Vales LD, Costa TM, Almeida SS. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: a review of human and animal studies. *Int J Environ Res Public Health* 2011 Feb;8(2):590-612.
92. Peleg-Raibstein D, Luca E, Wolfrum C. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behav Brain Res* 2012 Aug 1;233(2):398-404.
93. Manuel-Apolinar L, Rocha L, Damasio L, Tesoro-Cruz E, Zarate A. Role of prenatal undernutrition in the expression of serotonin, dopamine and leptin receptors in adult mice: implications of food intake. *Mol Med Rep* 2014 Feb;9(2):407-412.
94. Lussana F, Painter RC, Ocke MC, Buller HR, Bossuyt PM, Roseboom TJ. Prenatal exposure to the Dutch famine is associated with a preference for fatty foods and a more atherogenic lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2008 Dec;88(6):1648-1652.
95. Ayres C, Agranonik M, Portella AK, Filion F, Johnston CC, Silveira PP. Intrauterine growth restriction and the fetal programming of the hedonic response to sweet taste in newborn infants. *Int J Pediatr* 2012;2012:657379.
96. Barbieri MA, Portella AK, Silveira PP, Bettini H, Agranonik M, Silva AA, et al. Severe intrauterine growth restriction is associated with higher spontaneous carbohydrate intake in young women. *Pediatr Res* 2009 Feb;65(2):215-220.
97. Brion MJ, Ness AR, Rogers I, Emmett P, Cribb V, Davey Smith G, et al. Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *Am J Clin Nutr* 2010 Mar;91(3):748-756.
98. Mennella JA, Jagnow CP, Beauchamp GK. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):E88.
99. Mennella JA, Griffin CE, Beauchamp GK. Flavor programming during infancy. *Pediatrics* 2004 Apr;113(4):840-845.
100. Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Hum Dev* 2002 Jul;68(2):71-82.
101. Sasaki A, de Vega W, Sivanathan S, St-Cyr S, McGowan PO. Maternal high-fat diet alters anxiety behavior and glucocorticoid signaling in adolescent offspring. *Neuroscience* 2014 Jul 11;272:92-101.
102. Sasaki A, de Vega WC, St-Cyr S, Pan P, McGowan PO. Perinatal high fat diet alters glucocorticoid signaling and anxiety behavior in adulthood. *Neuroscience* 2013 Jun 14;240:1-12.
103. Wright T, Langley-Evans SC, Voigt JP. The impact of maternal cafeteria diet on anxiety-related behaviour and exploration in the offspring. *Physiol Behav* 2011 May 3;103(2):164-172.
104. Sullivan EL, Grayson B, Takahashi D, Robertson N, Maier A, Bethea CL, et al. Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic sys-

- tem and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring. *J Neurosci* 2010 Mar 10;30(10):3826-3830.
105. Belluscio LM, Berardino BG, Ferroni NM, Ceruti JM, Canepa ET. Early protein malnutrition negatively impacts physical growth and neurological reflexes and evokes anxiety and depressive-like behaviors. *Physiol Behav* 2014 Apr 22;129:237-254.
 106. Reyes-Castro LA, Rodriguez JS, Charco R, Bautista CJ, Larrea F, Nathanielsz PW, et al. Maternal protein restriction in the rat during pregnancy and/or lactation alters cognitive and anxiety behaviors of female offspring. *Int J Dev Neurosci* 2012 Feb;30(1):39-45.
 107. Akitake Y, Katsuragi S, Hosokawa M, Mishima K, Ikeda T, Miyazato M, et al. Moderate maternal food restriction in mice impairs physical growth, behavior, and neurodevelopment of offspring. *Nutr Res* 2015 Jan;35(1):76-87.
 108. Levay EA, Paolini AG, Govic A, Hazi A, Penman J, Kent S. Anxiety-like behaviour in adult rats perinatally exposed to maternal calorie restriction. *Behav Brain Res* 2008 Aug 22;191(2):164-172.
 109. Erhard HW, Boissy A, Rae MT, Rhind SM. Effects of prenatal undernutrition on emotional reactivity and cognitive flexibility in adult sheep. *Behav Brain Res* 2004 May 5;151(1-2):25-35.
 110. Bolton JL, Bilbo SD. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin Neurosci* 2014 Sep;16(3):307-320.
 111. Jaiswal AK, Upadhyay SN, Satyan KS, Bhattacharya SK. Behavioural effects of prenatal and postnatal undernutrition in rats. *Indian J Exp Biol* 1996 Dec;34(12):1216-1219.
 112. Almeida SS, Tonkiss J, Galler JR. Prenatal protein malnutrition affects exploratory behavior of female rats in the elevated plus-maze test. *Physiol Behav* 1996 Aug;60(2):675-680.
 113. Nomura Y, Wickramaratne PJ, Pilowsky DJ, Newcorn JH, Bruder-Costello B, Davey C, et al. Low birth weight and risk of affective disorders and selected medical illness in offspring at high and low risk for depression. *Compr Psychiatry* 2007 Sep-Oct;48(5):470-478.
 114. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral outcomes and evidence of psychopathology among very low birth weight infants at age 20 years. *Pediatrics* 2004 Oct;114(4):932-940.
 115. 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 Nov;179:450-455.
 116. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2010 Feb;51(2):134-143.
 117. Stein Z, Susser M, Saenger G, Marolla F. Nutrition and mental performance. *Science* 1972 Nov 17;178(4062):708-713.
 118. Rickards AL, Kelly EA, Doyle LW, Callanan C. Cognition, academic progress, behavior and self-concept at 14 years of very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 2001 Feb;22(1):11-18.
 119. Shenkin SD, Starr JM, Deary IJ. Birth weight and cognitive ability in childhood: a systematic review. *Psychol Bull* 2004 Nov;130(6):989-1013.
 120. Zhang Y, Li N, Yang Z. Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. *Toxicol Lett* 2010 Mar 15;193(2):167-172.
 121. Casas M, Chatzi L, Carsin AE, Amiano P, Guxens M, Kogevinas M, et al. Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: two Southern European birth cohort studies. *Int J Epidemiol* 2013 Apr;42(2):506-517.
 122. de Souza AS, Pacheco Lda C, Castro Pda S, Hokoc JN, Rocha MS, do Carmo M. Brain fatty acid profiles and spatial learning in malnourished rats: effects of nutritional intervention. *Nutr Neurosci* 2008 Jun;11(3):119-127.
 123. Wu T, Deng S, Li WG, Yu Y, Li F, Mao M. Maternal obesity caused by overnutrition exposure leads to reversal learning deficits and striatal disturbance in rats. *PLoS One* 2013 Nov 4;8(11):e78876.
 124. Desai M, Jellyman JK, Ross MG. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2015 Feb 2.
 125. Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen* 2008 Jan;49(1):4-8.
 126. Jimenez-Chillaron JC, Diaz R, Martinez D, Pentinat T, Ramon-Krauel M, Ribo S, et al. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 2012 Nov;94(11):2242-2263.
 127. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes* 2005 Jul;54(7):1899-1906.
 128. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. *Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Nov 4;105(44):17046-17049.
 129. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011 May;60(5):1528-1534.
 130. Coupe B, Amarger V, Grit I, Benani A, Parnet P. Nutritional programming affects hypothalamic organization and early response to leptin. *Endocrinology* 2010 Feb;151(2):702-713.
 131. Jousse C, Parry L, Lambert-Langlais S, Maurin AC, Averous J, Bruhat A, et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. *FASEB J* 2011 Sep;25(9):3271-3278.
 132. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr* 2007 Mar;97(3):435-439.
 133. Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamocharan M, Devasakar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem* 2008 May 16;283(20):13611-13626.
 134. Nijland MJ, Mitsuya K, Li C, Ford S, McDonald TJ, Nathanielsz PW, et al. Epigenetic modification of fetal baboon hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase following exposure to moderately reduced nutrient availability. *J Physiol* 2010 Apr 15;588(Pt 8):1349-1359.
 135. Martinez D, Pentinat T, Ribo S, Daviaud C, Bloks VW, Cebria J, et al. In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Lxra DNA methylation. *Cell Metab* 2014 Jun 3;19(6):941-951.
 136. Vucetic Z, Kimmel J, Reyes TM. Chronic high-fat diet drives postnatal epigenetic regulation of mu-opioid receptor in the brain. *Neuropsychopharmacology* 2011 May;36(6):1199-1206.
 137. Dudley KJ, Sloboda DM, Connor KL, Beltrand J, Vickers MH. Offspring of mothers fed a high fat diet display hepatic cell cycle inhibition and associated changes in gene expression and DNA methylation. *PLoS One* 2011;6(7):e21662.
 138. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN, et al. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses* 2006;66(1):38-44.
 139. Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes* 2010 Jul 15;1(3):89-98.
 140. Gupta P, Narang M, Banerjee BD, Basu S. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr* 2004 Jul 20;4:14.
 141. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, Dubourg L, Thomas MJ, Daniel JY, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem* 2004 Apr;37(4):293-298.
 142. Bouanane S, Benkalfat NB, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, Mokhtari NS, Merzouk SA, et al. Time course of changes in

- serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clin Sci (Lond)* 2009 Apr;116(8):669-680.
143. Feoli AM, Siqueira IR, Almeida L, Tramontina AC, Vanzella C, Sbaraini S, et al. Effects of protein malnutrition on oxidative status in rat brain. *Nutrition* 2006 Feb;22(2):160-165.
 144. Feoli AM, Siqueira I, Almeida LM, Tramontina AC, Battu C, Wofchuk ST, et al. Brain glutathione content and glutamate uptake are reduced in rats exposed to pre- and postnatal protein malnutrition. *J Nutr* 2006 Sep;136(9):2357-2361.
 145. Bonatto F, Polydoro M, Andrades ME, da Frota Junior ML, Dal-Pizzol F, Rotta LN, et al. Effect of protein malnutrition on redox state of the hippocampus of rat. *Brain Res* 2005 Apr 25;1042(1):17-22.
 146. von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med* 2005 Mar;5(2):197-203.
 147. Tarry-Adkins JL, Martin-Gronert MS, Chen JH, Cripps RL, Ozanne SE. Maternal diet influences DNA damage, aortic telomere length, oxidative stress, and antioxidant defense capacity in rats. *FASEB J* 2008 Jun;22(6):2037-2044.
 148. Tarry-Adkins JL, Chen JH, Smith NS, Jones RH, Cherif H, Ozanne SE. Poor maternal nutrition followed by accelerated postnatal growth leads to telomere shortening and increased markers of cell senescence in rat islets. *FASEB J* 2009 May;23(5):1521-1528.
 149. Garcia AP, Palou M, Priego T, Sanchez J, Palou A, Pico C. Moderate caloric restriction during gestation results in lower arcuate nucleus NPY- and alphaMSH-neurons and impairs hypothalamic response to fed/fasting conditions in weaned rats. *Diabetes Obes Metab* 2010 May;12(5):403-413.
 150. Desai M, Li T, Ross MG. Hypothalamic neurosphere progenitor cells in low birth-weight rat newborns: neurotrophic effects of leptin and insulin. *Brain Res* 2011 Mar 10;1378:29-42.
 151. Manuel-Apollinar L, Zarate A, Rocha L, Hernandez M. Fetal malnutrition affects hypothalamic leptin receptor expression after birth in male mice. *Arch Med Res* 2010 May;41(4):240-245.
 152. Sebert SP, Hyatt MA, Chan LL, Patel N, Bell RC, Keisler D, et al. Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. *Endocrinology* 2009 Feb;150(2):634-641.
 153. Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J Neurosci* 2008 Nov 12;28(46):12107-12119.
 154. Muhlhausler BS, Adam CL, Findlay PA, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition alters development of the appetite-regulating network in the brain. *FASEB J* 2006 Jun;20(8):1257-1259.
 155. Gupta A, Srinivasan M, Thamadolok S, Patel MS. Hypothalamic alterations in fetuses of high fat diet-fed obese female rats. *J Endocrinol* 2009 Mar;200(3):293-300.
 156. Stachowiak EK, Srinivasan M, Stachowiak MK, Patel MS. Maternal obesity induced by a high fat diet causes altered cellular development in fetal brains suggestive of a predisposition of offspring to neurological disorders in later life. *Metab Brain Dis* 2013 Dec;28(4):721-725.
 157. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 2004 Mar 17;24(11):2797-2805.
 158. Cottrell EC, Cripps RL, Duncan JS, Barrett P, Mercer JG, Herwig A, et al. Developmental changes in hypothalamic leptin receptor: relationship with the postnatal leptin surge and energy balance neuropeptides in the postnatal rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009 Mar;296(3):R631-9.
 159. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998 Mar 1;101(5):1020-1027.
 160. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. *Endocrinology* 1999 Jun;140(6):2755-2762.
 161. Udagawa J, Hatta T, Hashimoto R, Otani H. Roles of leptin in prenatal and perinatal brain development. *Congenit Anom (Kyoto)* 2007 Sep;47(3):77-83.
 162. Vickers MH. Developmental programming and adult obesity: the role of leptin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007 Feb;14(1):17-22.
 163. Vickers MH, Sloboda DM. Leptin as mediator of the effects of developmental programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012 Oct;26(5):677-687.
 164. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Oct;82(10):3328-3330.
 165. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998 Mar;43(3):338-343.
 166. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000 Nov;96(5 Pt 1):707-713.
 167. Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, Gutierrez JC. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *J Pregnancy* 2013;2013:368461.
 168. Lepercq J, Lahlou N, Timsit J, Girard J, Mouzon SH. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Sep;181(3):621-625.
 169. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res* 2000 Nov;48(5):646-651.
 170. Arslan M, Yazici G, Erdem A, Erdem M, Arslan EO, Himmetoglu O. Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Feb;84(2):120-126.
 171. Martinez-Cordero C, Amador-Licona N, Guizar-Mendoza JM, Hernandez-Mendez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Arch Med Res* 2006 May;37(4):490-494.
 172. Rolland-Cachera MF, Maillot M, Deheeger M, Souberbielle JC, Peneau S, Hercberg S. Association of nutrition in early life with body fat and serum leptin at adult age. *Int J Obes (Lond)* 2013 Aug;37(8):1116-1122.
 173. Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002 Jun;75(6):993-999.
 174. Chen K, Yan J, Suo Y, Li J, Wang Q, Lv B. Nutritional status alters saccharin intake and sweet receptor mRNA expression in rat taste buds. *Brain Res* 2010 Apr 14;1325:53-62.
 175. Attig L, Solomon G, Ferezou J, Abdennebi-Najar L, Taouis M, Gertler A, et al. Early postnatal leptin blockage leads to a long-term leptin resistance and susceptibility to diet-induced obesity in rats. *Int J Obes (Lond)* 2008 Jul;32(7):1153-1160.
 176. Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH, Hofman PL, Cutfield WS, Gertler A, et al. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005 Oct;146(10):4211-4216.
 177. Dodic M, May CN, Wintour EM, Coghlan JP. An early prenatal exposure to excess glucocorticoid leads to hypertensive offspring in sheep. *Clin Sci (Lond)* 1998 Feb;94(2):149-155.
 178. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996 Dec;64(6):412-418.
 179. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM, Flanagan DE, Wood PJ, Osmond C, et al. Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from 3 populations. *Hypertension* 2000 Jun;35(6):1301-1306.

180. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Mar;83(3):757-760.
181. Poore KR, Boullin JP, Cleal JK, Newman JP, Noakes DE, Hanson MA, et al. Sex- and age-specific effects of nutrition in early gestation and early postnatal life on hypothalamo-pituitary-adrenal axis and sympathoadrenal function in adult sheep. *J Physiol* 2010 Jun 15;588(Pt 12):2219-2237.
182. Lingas R, Dean F, Matthews SG. Maternal nutrient restriction (48 h) modifies brain corticosteroid receptor expression and endocrine function in the fetal guinea pig. *Brain Res* 1999 Nov 6;846(2):236-242.
183. Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulas CD, Gluckman PD, Harding JE, Challis JR. Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003 Jul;144(7):2933-2940.
184. Zhang S, Morrison JL, Gill A, Rattanaray L, MacLaughlin SM, Kleemann D, et al. Maternal dietary restriction during the periconceptional period in normal-weight or obese ewes results in adrenocortical hypertrophy, an up-regulation of the JAK/STAT and down-regulation of the IGF1R signaling pathways in the adrenal of the postnatal lamb. *Endocrinology* 2013 Dec;154(12):4650-4662.
185. Levay EA, Paolini AG, Govic A, Hazi A, Penman J, Kent S. HPA and sympathoadrenal activity of adult rats perinatally exposed to maternal mild calorie restriction. *Behav Brain Res* 2010 Mar 17;208(1):202-208.
186. Barker DJ, Eriksson JG, Kajantie E, Alwasel SH, Fall, C.H.D., Roseboom, T. J., Osmond C. The maternal and placental origins of chronic disease. In: Burton GJ, Barker DJ, Moffett A, Thornburg K, editors. *The Placenta and Human Developmental Programming* Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 5-12.
187. Guan H, Arany E, van Beek JP, Chamson-Reig A, Thyssen S, Hill DJ, et al. Adipose tissue gene expression profiling reveals distinct molecular pathways that define visceral adiposity in offspring of maternal protein-restricted rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005 Apr;288(4):E663-73.
188. Desai M, Guang H, Ferelli M, Kallichanda N, Lane RH. Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring. *Reprod Sci* 2008 Oct;15(8):785-796.
189. Sullivan EL, Nousen EK, Chamlou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav* 2014 Jan 17;123:236-242.
190. Bolton JL, Bilbo SD. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin Neurosci* 2014 Sep;16(3):307-320.
191. Keimpema E, Calvigioni D, Harkany T. Endocannabinoid signals in the developmental programming of delayed-onset neuropsychiatric and metabolic illnesses. *Biochem Soc Trans* 2013 Dec;41(6):1569-1576.