

Orígenes fetales de las enfermedades del adulto.

Fetal origins of adult disease.

Gabriela Vargas Serna¹

RESUMEN

Los genes tienen gran influencia en el crecimiento de un feto. Sin embargo, diversos estudios en seres humanos y animales parecen indicar que su crecimiento se ve limitado por factores ambientales; especialmente, por los nutrientes y el oxígeno que el feto recibe. Desde el punto de vista de la evolución, hay muchas posibles ventajas en esa tendencia del cuerpo a permanecer plástico durante su desarrollo en vez de regirse estrictamente por las instrucciones genéticas adquiridas en la concepción.

Los estudios epidemiológicos, sobre todo los del grupo de Barker en Southampton, muestran que aquellos individuos con un bajo peso al nacimiento tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedad cardiovascular y otras alteraciones asociadas (accidente cerebrovascular, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y síndrome metabólico) en la edad adulta. Estos hallazgos dieron lugar a la hipótesis del origen fetal de la enfermedad o de la programación fetal, que establece que la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2 se originan por la adaptación del feto a la malnutrición intrauterina.

(Rev Horiz Med 2012; 12(2): 41-45)

Palabras clave: malnutrición fetal, enfermedades del adulto.

ABSTRACT

Genes strongly influence the growth of a fetus. However, studies in humans and animals suggest that their growth is limited by environmental factors, especially, for nutrients and oxygen the fetus receives. From the point of view of evolution, there are many potential advantages in that body's tendency to remain plastic during development rather than strictly governed by genetic instructions acquired at conception.

Epidemiological studies, especially the group of Barker in Southampton, show that those individuals with low birth weight have an increased risk of cardiovascular disease and other associated disorders (stroke, type 2 diabetes, hypertension and metabolic syndrome) in adulthood. These findings led to the hypothesis of fetal origins of disease or fetal programming, which states that cardiovascular disease and type 2 diabetes are caused by fetal adaptation to intrauterine malnutrition.

(Rev Horiz Med 2012; 12(2): 41-45)

Key Words: fetal malnutrition, adult disease.

¹ Médico Endocrinóloga, Asistente del Hospital FAP, Docente de la FMH – USMP.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de animales indican que el feto puede adaptarse a la malnutrición, alterando su producción hormonal o la sensibilidad de los tejidos a las hormonas.

Entre las hormonas que regulan el crecimiento fetal y, por lo tanto, la necesidad de nutrientes, la insulina tiene una función central.

El feto puede alterar su metabolismo, por ejemplo, cambiando la oxidación de glucosa a la de aminoácidos. Puede, también, redistribuir la producción cardíaca para proteger los órganos más importantes como el cerebro. Incluso, puede adaptarse a un crecimiento más lento para disminuir las exigencias de sustrato. Sin embargo, al contrario de las adaptaciones fisiológicas que ocurren en el adulto, las del feto llevan a cambios permanentes en la estructura y función del cuerpo.

En experimentos con animales, se ha observado que hasta modificaciones muy pequeñas en la dieta de animales preñadas, pueden dar lugar a cambios en las crías que duran toda la vida, y pueden compararse con enfermedades humanas como la hipertensión y la alteración del metabolismo glucosa-insulina.

En el nivel molecular, estos cambios "programados" quizá reflejen la alteración de la expresión de los genes in útero de acuerdo con la disponibilidad de nutrientes, que actúa directamente en la célula o por medio de señales hormonales (Figura 1).

Desde finales de la década de los ochenta, varios trabajos señalaron que el origen de la enfermedad cardiovascular (ECV) se remonta al período embriogénico.

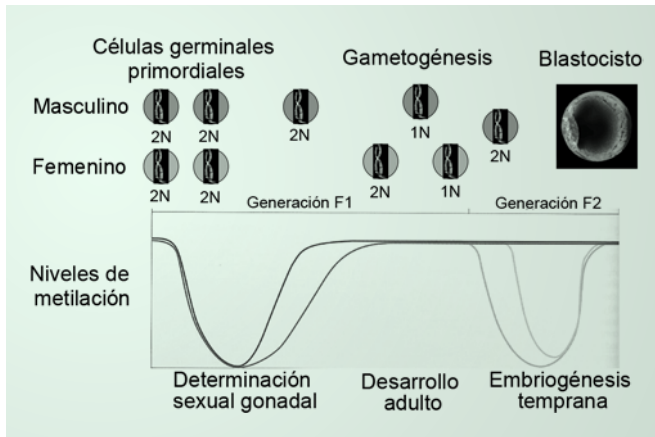


Figura 1.
Señales hormonales

TEORÍA DE BARKER

Conocida también como efecto programador intra-útero, considera el bajo peso al nacer (BPN) como variable "insignia", para demostrar la correlación entre un ambiente intrauterino adverso y la posibilidad de la futura instauración de determinada ECV.

A principio de los años noventa, un estudio llevado a cabo en Hertfordshire, Inglaterra, mostró por vez primera que las personas

con bajo peso al nacer tenían tasas más altas de diabetes tipo 2 que otras personas al llegar a adultos. El estudio fue parte de un programa de investigación sobre la hipótesis de los orígenes fetales, la cual declara que la enfermedad coronaria, los accidentes cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y la hipertensión, se originan en adaptaciones del feto a la malnutrición. Esas adaptaciones causan cambios permanentes en la estructura y fisiología del organismo. En el estudio se examinaron hombres y mujeres nacidos entre 1911 y 1930, de los cuales se había registrado el peso al nacer y durante la niñez temprana.



Figura 2.
Registros de base para validar el origen de las enfermedades.

Más tarde, otros estudios en Europa y los Estados Unidos confirmaron la asociación entre el bajo peso al nacer y el desarrollo de diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa.

El peso al nacer sirve como indicador del crecimiento y la nutrición fetales, pero de forma muy poco exacta. El mismo peso al nacer puede representar muchas vías de crecimiento diferentes. Las mediciones detalladas del tamaño del cuerpo al nacer dan una mejor idea de las adaptaciones fetales. Por ejemplo, los niños de bajo peso al nacer que se mantienen delgados tienen la tendencia a ser resistentes a la insulina en su niñez y adultez y más propensos a desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Esto sugiere que los niños delgados respondieron in útero a la malnutrición mediante cambios endocrinos y metabólicos. Los datos más extensos sobre el tema se publicaron en 1998 y fueron parte de los resultados de un estudio sobre la salud de un grupo grande de enfermeras. En esa ocasión se verificaron los resultados anteriores pero de forma más fidedigna, ya que pudieron hacerse ajustes por factores de nivel socioeconómico y modos de vida.

A pesar de los argumentos esgrimidos en contra de la hipótesis de los orígenes fetales, los experimentos con animales la apoyan. Si la diabetes tipo 2 es consecuencia de una adaptación in útero, obviamente la prevención primaria consiste en proteger el desarrollo fetal. Los estudios epidemiológicos futuros necesitan emplear indicadores de ese desarrollo más exactos que el peso al nacer. Vale la pena explorar los mecanismos mediante los cuales la desnutrición y el retraso del crecimiento in útero producen cambios que influyen en el metabolismo glucosa-insulina, pues la diabetes tipo 2 es ya una epidemia de alcance mundial (1).

En épocas anteriores, todo recién nacido que pesara menos de 2500 gr. se le clasificaba como recién nacido prematuro, y los que pesaran más se les consideraba recién nacidos a término. Posteriormente, se observó que no todos los recién nacidos por debajo de 2500 gr. tenían condiciones de prematuridad, por los que se les designó como recién nacidos de bajo peso; en consecuencia, en la actualidad, se define como bajo peso al nacer a todo neonato que pese menos de 2500 gr. o menos, cualquiera sea la causa y sin tener en cuenta la duración de la gestación.

En 1963, Lubchenco y col. presentaron unos patrones de crecimiento intrauterinos en los que se relacionó el peso con la edad gestacional. En vista de que algunas veces resulta difícil estimar con exactitud la edad gestacional sobre la base de los datos obstétricos (FUR, aparición de ruidos cardíacos, altura del fondo uterino, ecosonografía abdominal, etc.) se planteó la necesidad de adoptar técnicas en la valoración del recién nacido que permitiera estimar la edad gestacional, mediante estudios de maduración física y neurológica en el niño, como la valoración de Ballard. Pero, independientemente de la EG, la valoración clínica del estado nutricional es muy importante. Para ello se explora la consistencia del pelo, presencia o ausencia de grasa en la cara, el cuello, el tronco, los brazos y los glúteos. Puede puntuarse mediante la escala CANS de Metcuff. Jack Metcuff propuso la evaluación clínica del estado nutricional del recién nacido al nacimiento ("Clinical Assessment of nutritional status at birth": CANS) y su calificación (CANS CORE). En recién nacidos con malnutrición fetal se observa disminución del tejido celular subcutáneo y el músculo subyacente en la piel de brazos, piernas, codos, rodillas; las regiones interescapulares están muy laxas, los cúmulos adiposos bucales y los glúteos, disminuidos, además que el cabello puede ser grueso, en parches o "recto y parado". Se usan nueve signos fácilmente detectables. Cada signo se califica de 1 (la peor) a 4 (la mejor). La calificación fue de 36 (máxima) a 9 (mínima). (2)

SIGNOS EVALUADOS: CON PUNTAJE DEL 1 AL 4 (Máximo)

- pelo
- carrillos
- barbilla y cuello
- brazos
- tórax
- piel de la pared abdominal
- espalda
- glúteos
- piernas



Los niños con una talla y un PC conservados, un peso 2 DE por debajo de la media y depleción de depósitos grasos, padecerán una desnutrición fetal producida al final de la gestación. La disminución de la masa muscular supone un grado más en cuanto a duración y severidad de la desnutrición, y en el último extremo se encuentran los niños con valores inferiores a 2 DE para todos estos parámetros. De ellos los proporcionados con su edad gestacional serán los prematuros verdaderos y los otros serán niños con un retraso de crecimiento intrauterino prolongado. Cuanto más prolongado y grave sea el periodo de desnutrición fetal, peor será el pronóstico en cuanto al desarrollo intelectual y físico del niño y más lenta, la recuperación del peso, talla y perímetro cefálico. En la actualidad y tomando en cuenta el peso en relación a la edad gestacional, se divide a los recién nacidos en las siguientes categorías: apropiados en peso para la edad gestacional (AEG), pequeños para edad gestacional (PEG) y grandes para edad gestacional (GEG) y al mismo tiempo son pretérminos (<37 s) a término (37 a 42 s) y postérminos o posmaduros (>42 s).

El mismo Barker (3,4) y otros (5,6,7), patentando los estatutos de la teoría programadora, le han brindado una suprema influencia independiente a la variable BPN (bajo peso al nacer), como factor de riesgo, igual a la que pudieran tener la propia HTA, la enfermedad coronaria, dislipidemias, obesidad e hiperfibrinogenemia. Todos concluyen en que la influencia del BPN no se altera, incluso ante la más potente situación de riesgo que pudiera coexistir con un ámbito fetal hostil (hábito tabáquico, consumo exagerado de alcohol o enfermedad materna aterosclerótica). Según la «hipótesis de Barker», una agresión in utero sería capaz de producir una programación anormal de diversos sistemas relacionados entre sí que se manifestaría durante la vida del individuo. Esta «programación» ocurriría, según la definición de Lucas, «cuando un estímulo o agresión, que actuaría en un periodo sensitivo o crítico, produce un cambio permanente o mantenido en la estructura o la función de un organismo» (8).



La confirmación de esta hipótesis modificaría, en alguna medida, las estrategias clásicas de prevención cardiovascular, basadas en la actuación sobre los marcadores clásicos de riesgo cardiovascular (9, 10).

El bajo peso al nacimiento, no sólo se asocia a un riesgo aumentado de padecer complicaciones en el periodo neonatal, y a un aumento en la mortalidad perinatal, sino que, además, se asocia a mayor riesgo de enfermedad en la vida adulta.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los primeros estudios epidemiológicos, que apoyan la «teoría de Barker», proceden de Rose y Forsdahl.

El primero, describe la elevada incidencia de fetos muertos y la alta mortalidad infantil entre hermanos de pacientes con enfermedad coronaria (11). El segundo encontró que aquellas regiones de Noruega en las que había mayor incidencia de enfermedad coronaria eran las mismas que habían tenido una elevada mortalidad infantil 50 años antes (12). Más tarde, Barker y Osmond mostraron que las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria en diferentes áreas de Inglaterra y Gales coincidían con las de mayor mortalidad neonatal en las primeras décadas del siglo XX (13,14). Este hallazgo les sirvió para postular la hipótesis de que un crecimiento intrauterino pobre, manifestado como un bajo peso al nacer, se asociaba a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en la edad adulta (15).

Estos hallazgos son independientes de factores ambientales, clase social y consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo (16). Este grupo de trabajo de Southampton ha desarrollado su hipótesis en más de 50 artículos y en varios textos (17,18). Con posterioridad, la malnutrición fetal se ha postulado como asociada al desarrollo de resistencia insulínica (19), hipertensión (20), hiperlipidemia (21) y valores elevados de fibrinógeno en plasma (22). La idea que la nutrición fetal podía tener efectos a largo plazo no era nueva. Los estudios clásicos de Widdowson y McCance en animales mostraron que los que tenían bajo peso al nacimiento no llegaban a alcanzar el tamaño de sus congéneres nacidos con peso normal ni al llegar a la madurez (23,24); una disminución en el número de células de algunos órganos diana, sería la explicación de este fenómeno.

DETERMINANTES DEL CRECIMIENTO FETAL

El crecimiento y el desarrollo del feto están determinados por tres factores: el estado nutricional de la embarazada, la función placentaria y la capacidad del feto para utilizar los nutrientes.

• Estado nutricional de la embarazada

Una disminución de la ingestión materna o de la capacidad de absorción, puede causar un crecimiento fetal menor (25). Sin embargo, la variabilidad individual en la respuesta a la restricción energética y proteica es grande. La malnutrición durante la gestación puede producir defectos persistentes, como la reducción del número de células de los tejidos, la modificación estructural de los órganos, la selección de ciertos clones de células y la modificación en el ajuste de ejes hormonales clave. El impacto a largo plazo, dependerá del estadio en el que se produzca la malnutrición, de su duración e intensidad. Cada órgano y tejido, tiene un periodo crítico o sensible, de mayor replicación celular, durante el cual se verá más afectado (26).

La hiperglucemia y la hipoglucemia en la embriogénesis precoz, pueden asociarse a un bajo peso al nacer. Si se produce una deficiencia en nutrientes en la mitad de la gestación, sobre todo si es moderada, afecta al feto pero no a la placenta. La hipertrofia placentaria es un mecanismo de adaptación para mantener el aporte de nutrientes. Al final de la gestación, el efecto de la malnutrición materna es inmediato: se retrasa el crecimiento fetal y se altera la relación entre el feto y la placenta. Los hijos nacidos de madres holandesas sometidas a una ingestión muy reducida (400-800 kcal/día) durante el tercer trimestre de embarazo durante la

Segunda Guerra Mundial presentaron bajo peso al nacer. En la edad adulta, tuvieron una menor tolerancia a la glucosa y una mayor resistencia insulínica (27).



Esta asociación entre malnutrición materna e intolerancia a la glucosa podría explicarse por una alteración permanente en la función de las células beta del páncreas o por una modificación en la sensibilidad tisular a la insulina que ocurriría durante la vida fetal pero que se manifestaría con posterioridad (28).

• Función placentaria

La insuficiencia placentaria causa una disminución en el crecimiento fetal. La falta o el inadecuado desarrollo del lecho vascular producen una merma en la circulación placentaria que, a su vez, origina fenómenos de trombosis e infartos, que condicionan una reducción en la masa de tejido placentario funcional. La consecuencia final, es un aporte disminuido de oxígeno y nutrientes al feto, y un retraso del crecimiento intrauterino (29,30). No obstante, otros autores señalan que en situaciones de déficit de aporte nutritivo a la madre, se encuentran placentas incrementadas de tamaño: madres anémicas durante el embarazo (31), aumento de ejercicio (32) o en las que viven a grandes altitudes (33). No parece, por tanto, claro el papel de la placenta en la teoría de la programación fetal. Estudios en animales mostraron que si una madre era bien alimentada antes de la concepción y mal alimentada al comienzo de ella, la placenta se agrandaba. Esto no ocurría si la madre estaba mal alimentada antes de la concepción (34).

• Capacidad del feto para utilizar los nutrientes

Existen situaciones en las que, a pesar de la buena nutrición de la madre y de la adecuada función placentaria, se produce un crecimiento intrauterino pobre. Éste es el caso de las cromosomopatías, las malformaciones uterinas o fetales o las infecciones intrauterinas.

RELACIÓN ENTRE CRECIMIENTO INTRAUTERINO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Diversos autores sugirieron que las condiciones intrauterinas adversas podrían llevar a un aumento en la presión arterial fetal para mantener la perfusión placentaria, persistiendo esta elevación tras el nacimiento. Cuando, posteriormente, se analizaron los datos con más detalle y se valoraron los pesos al nacimiento tanto del niño como de la placenta y otras medidas antropométricas, observaron que la presión arterial más elevada se producía en las personas que habían sido recién nacidos pequeños con placentas grandes (35). Otro grupo con mayor riesgo de hipertensión era el de los recién nacidos de peso normal, pero de longitud más corta. Para aquellos con peso placentario más bajo, la elevación de la presión arterial se asociaba con bajo índice ponderal (peso dividido entre el cubo de la longitud); mientras que para los de peso placentario

mayor, la elevación de la presión arterial se relacionaba con una ratio perímetro cefálico/longitud mayor. Las diferencias en la tensión arterial asociadas con el peso al nacimiento son pequeñas en la infancia, pero se magnifican a lo largo de la vida (36,37).

Aunque no se sabe qué inicia la hipertensión arterial en la vida intrauterina, el cortisol parece desempeñar un papel. El recién nacido con retraso en el crecimiento tiene una concentración de cortisol plasmático elevada, que podría inducir una hipertensión en la vida adulta, quizás al mejorar la sensibilidad vascular a la angiotensina II (38).

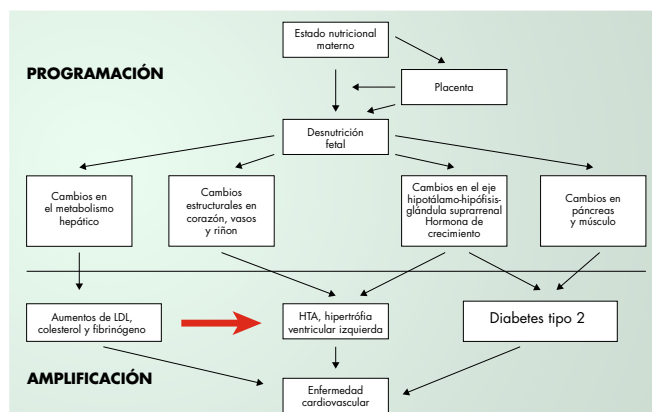
Algunos datos de sobre exposición fetal a los corticoides, sugieren un papel posible en la programación fetal de la enfermedad cardiovascular o metabólica del adulto. Los glucocorticoides administrados prenatalmente, alteran la velocidad de maduración de algunos órganos; este efecto es transitorio en algunos de ellos, pero permanente en otros. Los receptores intracelulares de glucocorticoides se expresan en la mayoría de los tejidos fetales ya desde la mitad de la gestación o antes. En animales de experimentación se ha demostrado que la exposición prenatal a glucocorticoides produce elevación de la presión arterial de sus descendientes en la edad adulta, así como hiperglicemia(39,40).

El feto posee valores de glucocorticoides inferiores a los de su madre; este gradiente se alcanza por la acción de la 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11-beta-HSD 2), que cataliza el paso de cortisol y corticosterona a sus formas inertes (cortisona, 11-beta-dehidrocortisona)(41). El acceso de una mayor cantidad de glucocorticoides maternos al feto a causa de una deficiencia relativa en 11-beta-HSD 2 placentaria podría afectar el crecimiento y programar respuestas que llevarían a enfermedad en la vida adulta (42). Esta enzima, al convertir el cortisol a cortisona impide que éste se una al receptor mineralocorticoideo.

Estudios in vitro han demostrado que el cortisol tiene la misma afinidad que la aldosterona para unirse al receptor mineralocorticoideo(43,44). Debido a que el cortisol circula en concentraciones 100 a 1.000 veces más elevadas que aldosterona, basta que existan pequeños defectos en la actividad de la enzima para que el cortisol pueda ejercer su acción en el receptor mineralocorticoideo (45,46).

En la rata, una dieta restringida en proteínas atenúa la acción de esta enzima. De ser cierto este efecto en humanos, podría ser el mecanismo que une factores ambientales maternos con crecimiento fetal y «programación» (47).

Para Hattersley y Tooke, en otra hipótesis de trabajo distinta, la relación entre el bajo peso al nacimiento y la resistencia insulínica, la hipertensión y la enfermedad coronaria en la vida adulta, se explicaría no como respuesta a la malnutrición materna sino a causa de una resistencia a la insulina determinada genéticamente, que conduciría a una alteración en el crecimiento fetal mediado por insulina, así como a las manifestaciones de la resistencia a la insulina en la vida adulta (48).



Mientras llegamos a conocer con más profundidad los aspectos relacionados con el origen fetal de enfermedades de la vida adulta, los datos existentes permiten enfatizar la importancia de la nutrición durante el embarazo. Esta atención a la embarazada, o incluso antes, repercutirá positivamente, no sólo en el momento perinatal, sino también servirá para mejorar la salud de generaciones posteriores. Sin embargo, no puede darse la impresión de que el curso de las enfermedades degenerativas del adulto es fruto exclusivo de lo acontecido en el útero (49,50,51).

En conclusión, los factores maternos, desempeñan un papel importante en el peso del recién nacido. Se ha podido comprobar en casos de donación de óvulos, que los factores que más influyen en el peso al nacimiento son: la edad gestacional y el peso de la receptora. Sin significancia del peso de la donante, su peso al nacimiento o el de sus propios hijos.

Correspondencia:

Gabriela Vargas Serna
 Dirección: Alameda del Corregidor cuadra 15
 La Molina - Lima - Perú
 Teléfono: 999098255
 Correo electrónico: gabrielavargasserna@gmail.com

Recibido: 20 de Marzo 2012
 Aceptado: 09 de Mayo 2012

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Barker DJP. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;130(4 part 1):322-323.
2. Metcalf J: Clinical assessment of nutritional status at birth. *Pediatr Clin N Am* 1994; 41: 875-91.
3. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311(15): 171-174.
4. Walker BR, Noon JP, Walt GCM. Contribution of parental blood pressure to association between low birthweight and adult high blood pressure: across sectional study. *BMJ* 1998; 316: 834-837.
5. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hakinson SE, Colditz GA, et al. Birthweight and cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997; 315: 396-400.
6. Barker DJP. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999 Apr; 80: 305-307.
7. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury?. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 691-695.
8. Lucas A. Programming by early nutrition in man. En: Bock GR, Whelan J, eds. *The childhood environment and adult disease*. CIBA Foundation Symposium 156. Chichester: John Wiley and Sons, 1991: 38-55.
9. Serrano Aisa PJ, Casasnovas Lenguas JA, Ferreira Montero JI. Impacto de las distintas estrategias en prevención cardiovascular. *Cardiovascular Risk Factors* 2000; 9: 250-257.
10. SEINAP. Repercusión de la nutrición y alimentación en la infancia y adolescencia en la patología del adulto. *Acta Pediatr Esp* 2001; 59: 356-365.
11. Rose G. Familiar patterns of ischemic heart disease. *Br J Prev Soc Med* 1964; 18: 75-80.
12. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 91-95.
13. Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; i: 1.077-1.081.
14. Barker DJP, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *BMJ* 1987; 295: 83-86.
15. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM y cols. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-941.
16. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 35: 171-174.
17. Barker DJP (Ed.) *Fetal and infant origins of adult disease*. London. BMJ Publishing Group, 1992.
18. Barker DJP. *Mothers, babies and disease in later life*. London. BMJ Publishing Group, 1994.
19. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS y cols. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303: 1.019-1.022.
20. Low CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *Hypertens* 1996; 14: 935-941.
21. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993; 307: 1.524-1.527.
22. Martyn CN, Meade TW, Stirling Y, Barker DJP. Plasma concentrations of fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intrauterine growth. *Br J Haematol* 1995; 89:142-146.
23. Widdowson EM, McCance RA. The determinants of growth and form. *Proc R Soc Lond* 1974; 185: 1-17.
24. Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res* 1975; 9: 154-156.
25. Ceesay SM, Prentice AM, Cole TJ, Foad F, Weaver LT, Postkitt EME, Whitehead RG. Effects on birth weight and perinatal mortality of maternal dietary supplements in rural Gambia: 5 year randomized controlled trial. *BMJ* 1997; 315: 786-790.
26. Becerra Fernández A. Malnutrición fetal y enfermedad metabólica en la vida adulta. *Nutrición y Obesidad* 1999; 5: 243-251.
27. Ravelli ACJ, Van der Meulen JHP, Michels RPJ, Osmond C, Barker DJP, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351: 173-177..
28. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
29. Lin CC. Fetal growth retardation. En: Lin CC, Vert MS, Sabbagha RE, eds. *The high risk fetus*. Nueva York: Springer Verlag, 1993.
30. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. *Placenta* 1997; 18: 613-621.
31. Godfrey KM, Redman CWG, Barker DPJ, Osmond C. The effect of maternal anemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight: placental weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 886-891.
32. Clapp JF III, Rizk KH. Effect of recreational exercise on midtrimester placental growth. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1.518-1.521.
33. Mayhew TM, Jackson MR, Haas JD. Oxygen diffusive conductances of human placentae from term pregnancies at low and high altitudes. *Placenta* 1990; 11: 493-503.
34. Goldberg GR, Prentice AM. Maternal and fetal determinants of adult disease. *Nutr Reviews* 1994; 52: 191-200.
35. Barker DJP, Bull AR, Osmond C y cols. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301: 259-263.
36. Folkow B. Cardiovascular structural adaptation: its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci* 1978; 55 (Supl): 3-22.
37. Law CM, De Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barber DJP, Cruddas AM. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306: 24-27.
38. Tangalakis K, Lumbers ER, Moritz KM, Towtless MK, Wintour EM. Effect of cortisol on blood pressure and vascular reactivity in the ovine fetus. *Exp Physiol* 1992; 77: 709-717.
39. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CRW. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341: 339-341.
40. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CL y cols. Glucocorticoid exposure in late gestation causes glucose intolerance in adult rat offspring with increased expression of hepatic glucocorticoid receptor and phosphoenolpyruvate carboxykinase. *J Clin Invest* 1998; 10: 2.174-2.181.
41. Seckl JR. 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms and their implications for blood pressure regulation. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 589-601.
42. Edwards CRW, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 1993; 341: 355-357.
43. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237: 268-75.
44. White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 927-36.
45. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith I. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor mediated. *Science* 1988; 242: 583-5.
46. Rupprecht R, Reul JMHM, van Steensel B, Spengler D, Söder M. Pharmacological and functional characterization of human mineralocorticoid and glucocorticoid receptor ligands. *Eur J Pharm* 1993; 247: 145-54.
47. Seckl JR. Physiologic programming of the fetus. *Clin Perinatol* 1998; 25: 939-961.
48. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1.789-1.792.
49. Barker DJP. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 80: 305-310.
50. First World Congress Foetal Origins of Adult disease. *Pediatr Res* 2001; 50: 1A-66A.
51. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture. *Early Human Development* 1995; 42: 29-35.