

## Obesidad en la gestación: Impacto sobre el desarrollo de la progenie

*Obesity in pregnancy: Impact on the development offspring*

Miguel Alejandro Pérez Moreno\*, Vidblain Prieto Ibañez\*, Victoria Ramírez González\*\*, Claudia Janet Bautista Carbajal \*



### RESUMEN

En los mamíferos, la gestación es un proceso que involucra una serie de adaptaciones fisiológicas normales en el organismo materno que permiten el crecimiento de un nuevo individuo. Es conocido que para que exista un adecuado desarrollo de órganos y sistemas fetales debe existir un equilibrio entre los factores maternos y ambientales. Sin embargo, en las últimas décadas se ha descrito que la exposición de mujeres embarazadas a ambientes desfavorables, como un estado de malnutrición, trae consigo efectos negativos no sólo a la salud materna, sino también genera un ambiente intrauterino adverso que predispone a la descendencia a padecer enfermedades crónico-degenerativas desde su nacimiento o en la vida adulta. Por esta razón, el concepto conocido como programación del desarrollo, Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad por sus siglas en inglés (DOHaD), se ha enfocado en explicar la relación entre la exposición a determinados factores ambientales y sociales durante la vida fetal y la aparición de alguna patología.

El objetivo de esta revisión es ofrecer un panorama general de cómo es que un individuo, puede ser susceptible a padecer enfermedades metabólicas, debido a los diversos factores ambientales, a los que podría estar expuesta la madre durante etapas vulnerables de la vida y cómo es que el consumo de dietas altas en grasa durante la gestación puede ser perjudicial para la progenie, enfatizando la importancia del cuidado durante el embarazo en cuanto a aspectos físicos, psicosociales y nutricionales, de tal manera que se concientice a la población en general de la importancia de que las mujeres gestantes cuenten con un entorno saludable.

**Palabras clave:** dieta alta en grasa, gestación, obesidad materna, programación del desarrollo (DOHaD), transición nutricional.

### ABSTRACT

In mammals, pregnancy is a process that involves normal physiological adaptations in mother's body that allows the growth of a new individual. It is well known for proper organ development and growth of the fetus it must be an equilibrium between maternal and environmental factors. However, in the last decades has been observed that pregnant women exposed to unfavorable environments, such as undernutrition, may bring adverse effects not only to

\*Departamento de Biología de la Reproducción

\*\*Departamento de Cirugía Experimental

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

#### Citar como:

Pérez Moreno MA, Prieto Ibañez V, Ramírez González V y Bautista Carbajal CJ. Obesidad en la gestación: Impacto sobre el desarrollo de la progenie Rev CONAMED. 2024; 29(2): 131-145.

#### Conflicto de intereses:

"Los autores declaran no tener intereses personales, comerciales, financieros o económicos directos o indirectos, ni conflictos de interés de cualquier índole que pudieran representar un sesgo para la información presentada en este artículo".

**Financiamiento:** no existió financiamiento.

mother's health but also can induce a hostile intrauterine environment, which may conduct to the development of chronic-degenerative diseases, since birth even in the adulthood. This is why the developmental programming concept (DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease), has focused on explaining the relationship between exposure to environmental and social factors during fetal life and the development of several pathologies after birth.

This review aims to offer a general overview of how an individual may be susceptible to metabolic diseases due to the various environmental factors that the mother could be exposed to during vulnerable stages of life, and how is that the high-fat diets consumption during pregnancy can be detrimental to the progeny, emphasizing the importance of care during pregnancy in terms of physical, psychosocial and nutritional aspects, all this with the only purpose of awareness to the general population about the importance that pregnant women have a healthy environment.

**Keywords:** high fat diet, pregnancy, DOHaD, maternal obesity, nutritional transition.

## INTRODUCCIÓN

### BIENESTAR MATERNO DURANTE EL EMBARAZO

La gestación es un proceso fisiológico en los mamíferos, particularmente en las hembras, que permite el desarrollo y crecimiento de un nuevo organismo. El sistema circulatorio materno-fetal de la placenta es donde el feto adquiere la energía necesaria, mediante diversos mecanismos de transporte de nutrientes presentes en dicho tejido.<sup>1</sup> Además, la disponibilidad de macronutrientes depende directamente de su concentración en sangre, por lo que el feto puede nutrirse adecuada o inadecuadamente, en función de la actividad metabólica de la madre, su regulación hormonal y su dieta.<sup>2</sup>

Durante este período, las necesidades nutrimentales de la madre se incrementan considerablemente, en comparación del estado de no embarazo, pues ocurren cambios adaptativos importantes a nivel metabólico

y fisiológico en el organismo materno, los cuales tienen una dinámica y temporalidad precisa.<sup>3</sup> Se ha sugerido la existencia de dos etapas metabólicas durante la gestación: la etapa inicial abarca los dos primeros trimestres y se caracteriza por una condición predominantemente anabólica, es decir, en este periodo, donde los requerimientos energéticos son relativamente bajos, el organismo de la madre incrementa las reservas de energía a través de la síntesis y acumulación de glucógeno y triglicéridos, de tal manera que dichas moléculas puedan ser utilizadas como fuente de energía durante la gestación tardía (último trimestre). Lo anterior se da gracias al incremento en el tamaño y actividad metabólica de órganos tales como el hígado y el tejido adiposo.<sup>4,5</sup> Por su parte, la segunda etapa de la gestación tiene lugar en el tercer trimestre y es principalmente catabólica, en donde la glucosa es el sustrato energético más importante, pues el feto utiliza más del 50% del recambio total de esta macromolécula, mientras que, en el caso de la madre, el metabolismo de lípidos es la principal fuente de energía, reduciendo la captación de triglicéridos circulantes y aumentando la lipólisis en el tejido adiposo. Además, durante este periodo, la maduración de la glándula mamaria requiere alrededor del 25% de la energía disponible, tanto de la ingesta calórica diaria como de la grasa almacenada durante la gestación temprana, por lo que la dieta materna debe ser adecuada en cantidad y calidad nutrimental cubriendo los requerimientos maternos y fetales.<sup>6</sup> En ese sentido, la gestación es un proceso que requiere de una fina regulación a nivel metabólico que permita satisfacer todas las demandas energéticas por parte de la madre y el feto. Por ello, no es sorprendente que las perturbaciones en el metabolismo materno, derivadas del entorno al que está expuesta antes y durante su embarazo, puedan generar cambios potenciales en su fisiología y por consiguiente, se altere de manera permanente el desarrollo de la proge.

### PROGRAMACIÓN DEL DESARROLLO U ORÍGENES DEL DESARROLLO DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD (DOHaD)

¿De dónde viene la hipótesis de que los eventos a los que está expuesta la madre durante su embarazo determinan el estado de salud de su descendencia?

En las últimas décadas, la prevalencia a nivel mundial de enfermedades crónico-degenerativas, como diabetes y obesidad, ha alcanzado cifras sumamente elevadas, tanto en la población adulta como en la infantil.<sup>7</sup> Debido a las condiciones de vida actuales, cada vez es más frecuente encontrar dentro de la población prácticas tales como el consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares añadidos acompañados de alta incidencia de sedentarismo. Sin embargo, lo que más ha llamado la atención en cuanto al tema de la obesidad es que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta condición puede iniciar a temprana edad y manifestar sus efectos adversos durante la infancia y/o adolescencia en ambos sexos.<sup>8</sup> De hecho, hoy en día uno de los datos más preocupantes es que nuestro país ocupa el primer lugar a nivel mundial en sobrepeso y obesidad infantil.<sup>9,10</sup> De ahí surge el interés por determinar si existe la posibilidad de que un individuo pueda nacer predispuesto a padecer alguna enfermedad metabólica.

A la fecha, existen múltiples estudios que han demostrado que la exposición a diversos factores ambientales durante etapas críticas de la vida, como lo es la gestación, puede alterar la trayectoria del desarrollo de un individuo, modificando su metabolismo y fisiología de manera temporal o permanente y en consecuencia, incrementar el riesgo a padecer una patología desde la infancia.<sup>11</sup> Algunas de las exposiciones en útero que se han evaluado incluyen un estado de malnutrición materna (dietas altas en grasa y carbohidratos, bajas en proteína o con menor aporte nutrimental); así como también el consumo de drogas, alcohol o tabaco; la contaminación ambiental y exposición a la radiación solar; condiciones psicosociales como estrés, ansiedad, depresión o violencia; alteraciones hormonales derivadas de la obesidad, hipertensión o diabetes gestacional, por mencionar algunas. Dichas condiciones generan un ambiente intrauterino adverso que predispone desde muy temprana edad a la mala regulación y función de órganos y sistemas, e induce al desarrollo de diversas enfermedades, principalmente a la aparición de obesidad desde la etapa infantil, la cual conllevará en la edad adulta a diversas enfermedades como cardiopatía coronaria, hipertensión, síndrome metabólico, diabetes, entre otras.<sup>9,12-14</sup> A partir

de estas investigaciones es que surge el término denominado como programación del desarrollo o (DOHaD por sus siglas en inglés), el cual nos habla de todos aquellos factores ambientales y sociales que impactan en la vida prenatal (gestación), o postnatal temprana (lactancia), de un individuo y pueden inducir cambios temporales o permanentes en su fisiología.<sup>15,16</sup> Esto ocurre debido a que, ante un entorno intrauterino adverso, la fisiología del feto generará adaptaciones bioquímicas y metabólicas, que le permiten incrementar sus posibilidades inmediatas de supervivencia. Sin embargo, estas adaptaciones traen consigo modificaciones en la regulación metabólica, el sistema neuroendocrino y el adecuado crecimiento del feto, lo que comúnmente se manifiesta como un estado de salud alterado desde el nacimiento.<sup>14</sup> En esta teoría, se ha utilizado al análisis de datos epidemiológicos en humanos, así como el estudio de modelos animales, los cuales han sugerido que las condiciones ambientales a las que se enfrenta la madre, durante la gestación pueden traer consigo alteraciones en la función endócrina, metabólica, cognitiva e incluso reproductiva de la descendencia.<sup>17</sup>

#### **ORIGEN DE DOHaD. TEORÍA DE DAVID BARKER**

David Barker, fue un médico epidemiólogo que, desde 1986 hasta 2014, dedicó sus investigaciones a intentar explicar cómo es que las enfermedades crónico-degenerativas, pueden ser consecuencia de determinados factores ambientales o de ciertas modificaciones en el entorno cercano a las mujeres embarazadas, lo que provoca cambios adversos en el desarrollo intrauterino del feto. De esta manera, Barker se convirtió en uno de los pioneros en acuñar el término de "programación del desarrollo".<sup>18</sup>

Dentro de estos estudios, los datos epidemiológicos analizados por Barker, mostraron una relación directa de eventos históricos en determinadas poblaciones y la aparición de un cuadro patológico en la progeñie. Por ejemplo, durante la Segunda Guerra Mundial, se reportó que los niños y niñas nacidos en Reino Unido presentaban un incremento en su peso corporal desde el nacimiento y hasta el primer año de vida,

comparados con los infantes de otras regiones; posteriormente, se encontró una correlación entre dicho aumento en el peso durante la infancia y el desarrollo de cardiopatía coronaria, en estos individuos al alcanzar la edad adulta.<sup>9,19</sup>

Por otro lado, durante la Hambruna Holandesa (1944-1945), las mujeres embarazadas solamente tenían acceso a una ración de 400 a 800 calorías al día, lo que en años posteriores se tradujo en la aparición de hipertensión, diabetes y el incremento en la masa de tejido adiposo en su descendencia.<sup>11,20</sup> De esta manera, Barker llegó a la conclusión de que, en efecto, las perturbaciones en el ambiente cercano a una mujer gestante pueden alterar el correcto desarrollo de su progenie a nivel intrauterino, de tal manera que estos individuos nacen con mayor susceptibilidad a presentar enfermedades metabólicas, ya sea que se manifiesten durante su infancia o hasta la vida adulta.<sup>21,22</sup>

### **¿QUÉ OCURRE DENTRO DEL ÚTERO CUANDO EL ENTORNO DE LA MUJER GESTANTE NO ES EL ADECUADO?**

Hasta el momento se han caracterizado tres posibles mecanismos por los que un ambiente intrauterino desfavorable puede programar negativamente el desarrollo de un individuo, los cuales son:<sup>11</sup>

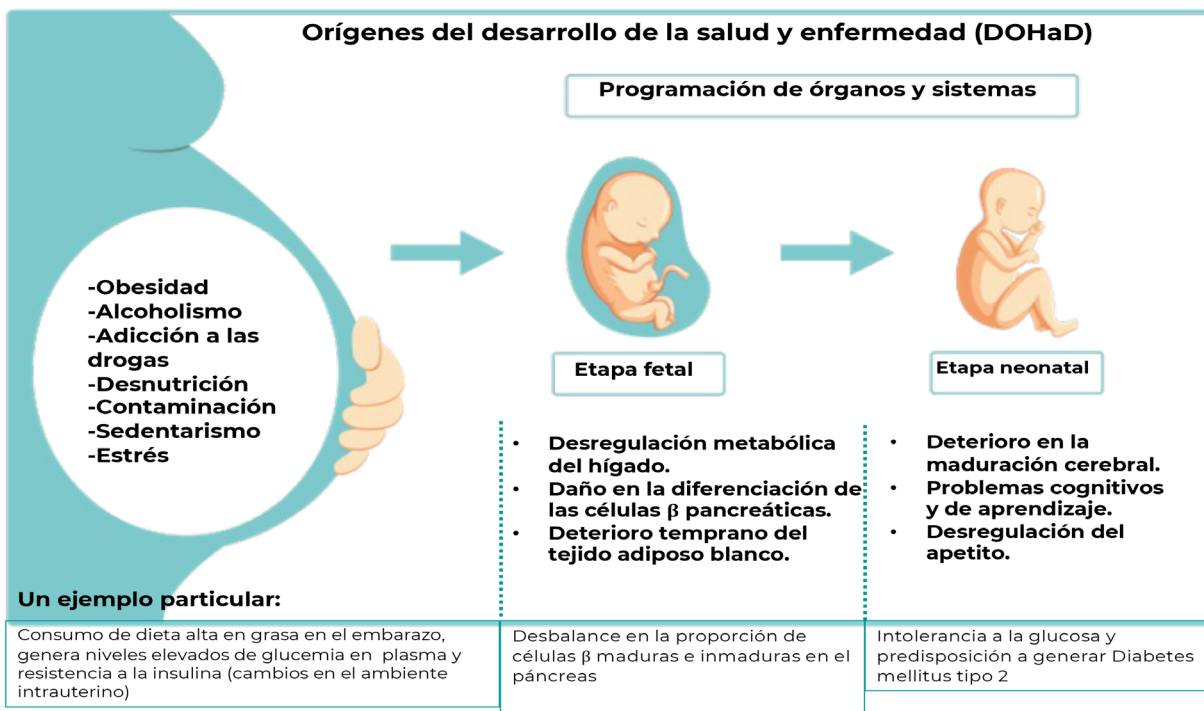
- Modificaciones permanentes en la estructura y función de órganos y tejidos.
- Alteraciones en la expresión de proteínas (metilación y acetilación).
- Envejecimiento celular acelerado.

Para fines de esta revisión, hablaremos del primer mecanismo, el cual se refiere a que las exposiciones adversas (como la sobrenutrición y/o restricción calórica materna, estrés psicosocial, tabaquismo, exposición a la contaminación ambiental, etc.) durante la gestación (periodo donde se lleva a cabo el desarrollo y maduración de órganos fetales), puede generar una disminución en la cantidad y calidad de los nutrientes disponibles para el feto; dichos nutrientes son enviados primordialmente a órganos vitales como el cerebro y el corazón, lo que provoca restricción nutrimental a órganos viscerales como el hígado, páncreas, riñón y músculo esquelético.<sup>23</sup>

La desnutrición en este período tan crítico de la vida, como lo es el proceso de organogénesis, induce alteraciones permanentes de la función celular de estos órganos y en consecuencia, se desarrolla una o varias patologías de carácter metabólico en la progenie.<sup>11, 24</sup> Por ejemplo, en las investigaciones de Beltrán (2020), donde se alimentó a ratas Wistar con una dieta alta en grasa durante su crecimiento, gestación y lactancia, se observó cambios adversos en el metabolismo de lípidos de sus crías macho, reflejado como un aumento excesivo en los depósitos de grasa en el hígado, lo cual deterioraba la función hepática y se volvía más severo con la edad.<sup>25</sup> De igual manera, en los estudios realizados por Vilchis (2022), donde se expuso a la rata a una dieta alta en grasa durante su crecimiento y embarazo, se encontró que este tipo de alimentación, no sólo generó desequilibrios en el metabolismo materno (hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina), sino que también provocó en la progenie un desbalance en la proporción de células  $\beta$  maduras e inmaduras del páncreas, de tal manera que estos individuos nacieron con intolerancia a la glucosa y con una mayor predisposición a desarrollar diabetes y obesidad.<sup>26</sup> (Figura 1)

### **EFFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS EN LA DESCENDENCIA. ESTUDIOS CON MODELOS ANIMALES**

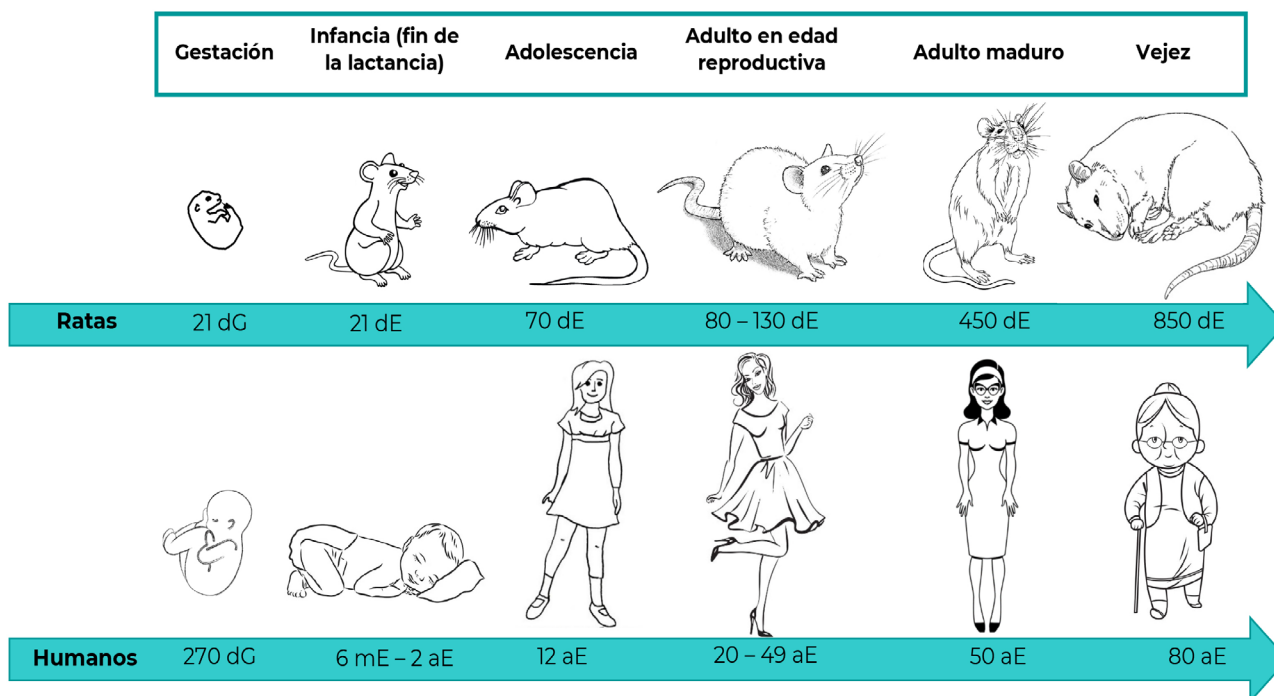
Las investigaciones en humanos y el análisis de datos epidemiológicos, resultan ser de gran importancia para establecer correlaciones entre los factores ambientales a los que está expuesta la mujer gestante y los cambios observados en el estado de salud de su progenie.<sup>27,28</sup> Sin embargo, las consideraciones éticas en dichos estudios impiden comprender en su totalidad cuáles son los mecanismos biológicos, fisiológicos y moleculares involucrados en la programación del desarrollo, debido a la dificultad de obtener y manipular muestras para su análisis o de llevar a cabo ciertos procedimientos. En cambio, el uso de animales de laboratorio permite a los investigadores realizar evaluaciones más complejas en torno a la manifestación de una enfermedad, generando datos reproducibles y manteniendo un mayor control de las condiciones ambientales a las que están expuestos los sujetos de estudio (ciclos de sueño, tipo de dieta, nivel de estrés,



**Figura 1.** Orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad (DOHaD). Factores que alteran el ambiente intrauterino materno y los efectos nocivos en la descendencia, en la etapa fetal y neonatal.

actividad física, humedad, temperatura), así como controlar de mejor manera el factor genético y dar seguimiento a diferentes generaciones, pues algunas especies tienen ciclos de vida más cortos que el ser humano, por ejemplo,

en el modelo murino se ha comparado el ciclo de vida de la rata, respecto al del ser humano estableciendo semejanzas entre las diferentes etapas del desarrollo de ambos organismos.<sup>29</sup> (Figura 2)



**Figura 2.** Establecimiento del modelo en roedores sobre los estudios de programación del desarrollo, que nos permiten observar una aproximación de los efectos negativos que ocurren en el humano a lo largo de la vida. dG = días de gestación; dE = días de edad; mE = meses

Hasta el momento, se han utilizado más de 23 especies animales donde se han evaluado los efectos de la programación del desarrollo, dentro de las cuales los modelos principales han sido en roedores (ratas, ratones y conejillos de Indias), ovejas, bovinos y primates no humanos. De manera general, que, en todos los experimentos realizados en mamíferos se ha demostrado que el consumo de dietas altas en grasa y el subsecuente desarrollo de obesidad durante la gestación y lactancia, favorece la aparición de desórdenes metabólicos en las crías, tales como niveles elevados de colesterol y triglicéridos, desarrollo de hígado graso no alcohólico, resistencia a la insulina e hipertrofia del tejido adiposo.<sup>30</sup>

Así mismo, dentro de las investigaciones realizadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), donde se ha utilizado a la rata Wistar como modelo biológico, se ha observado que el consumo materno de dietas altas en grasa durante el crecimiento, gestación y lactancia puede traer una gran variedad de efectos negativos en la descendencia, por ejemplo:

- Alteración en el metabolismo de lípidos en el hígado y envejecimiento celular prematuro.
- Crecimiento excesivo del tejido adiposo al alcanzar la edad adulta, principalmente en las crías macho.
- Retraso en el aprendizaje y motivación de las crías hembra.
- Estrés oxidativo alterado en las crías macho, lo cual disminuye la calidad espermática y función reproductiva, así como modifica la estructura testicular.
- Intolerancia a la glucosa y alteraciones estructurales en el páncreas.

De igual manera, se han probado modelos de intervención materna con suplementos alimenticios (por ejemplo el uso de antioxidantes como resveratrol o de probióticos a diferentes dosis), así como la implementación de actividad física para determinar si es posible revertir los efectos de dichas dietas a las cuales fueron expuestas las madres y que tienen consecuencias negativas sobre la descendencia, encontrando que este tipo de tratamientos ayudan a disminuir o revertir los cambios negativos provocados

por la obesidad materna y pueden prevenir el daño en las crías al alcanzar la vida adulta.

### **EFFECTOS ADVERSOS DE ACUERDO CON EL SEXO (DIMORFISMO SEXUAL)**

Se ha reportado que el impacto de la programación negativa en el desarrollo de la progenie puede ser diferente de acuerdo con el sexo, provocando desórdenes metabólicos desde muy temprana edad y exacerbándose en la vida adulta; demostrándose que en los machos no sólo ocurre de manera más aguda, sino que el daño aparece de manera más temprana, respecto a las hembras; a esto se le conoce con el término de dimorfismo sexual.<sup>31</sup>

De acuerdo con estudios previos, se ha observado que la mayoría de las enfermedades metabólicas tienen un origen temprano, pues tienen lugar antes de la implantación y formación gonadal. Los blastocistos masculinos y femeninos exhiben diferencias específicas en los patrones de expresión de genes, resultando en una respuesta adaptativa diferente en cada sexo ante un ambiente intrauterino desfavorable.

Estos mecanismos pueden afectar diferentes vías metabólicas y endócrinas, trayendo consigo consecuencias fisiológicas dependientes del sexo en la vida posterior.<sup>32</sup> Habitualmente, el dimorfismo sexual se ha atribuido a los efectos de las hormonas gonadales que influyen en diversos procesos metabólicos; por ejemplo, se sabe que los niveles de estrógenos en las ratas hembra estimulan la expresión de genes antioxidantes, lo que confiere una mayor protección al hígado ante un aumento de radicales libres generados a partir de un exceso de lípidos en este órgano (esteatosis hepática), mientras que en los machos se suelen presentar efectos más severos, como cirrosis, falla hepática o carcinoma hepatocelular, ante el consumo de dietas altas en grasa. Además, se ha determinado que el complemento de los cromosomas sexuales XX/XY, es un factor adicional que desempeña un papel importante en la adiposidad y la regulación normal de la glucosa. Investigaciones previas indican que el efecto de la obesidad materna, provocado por el consumo de dietas altas en grasa antes y durante la gestación, afecta a la descendencia, tanto a machos

como a hembras, aunque de diferente manera, pues se ha encontrado que existe una mayor repercusión en el tejido adiposo de las crías macho provenientes de madres obesas, los cuales presentan mayor grado de hipertrofia en los adipocitos acompañado de resistencia a la insulina, mientras que en el caso de las crías hembra las principales consecuencias son a nivel cognitivo, (problemas de aprendizaje, memoria a corto plazo, así como comportamiento ansioso) y reproductivo (disminución en la tasa de fertilidad).<sup>33, 34</sup>

### **OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON LA PROGRAMACIÓN DEL DESARROLLO**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como un acúmulo excesivo de tejido adiposo en el organismo, resultado de las interacciones entre múltiples factores ambientales, genéticos y sociales, los cuales incluyen cambios hormonales derivados del envejecimiento, nivel socioeconómico, raza, sexo, factores socioculturales y conductuales como el consumo de alcohol, tabaquismo o estados de estrés, ansiedad y depresión, entre otros. No obstante, la causa de obesidad y sobrepeso que ha sido más estudiada a nivel mundial es la ingesta de alimentos procesados y ultraprocesados (los cuales son ricos en grasas saturadas y carbohidratos), conocidas como dietas altas en grasa (*high fat diet*), comida rápida (*fast food*) o cafetería (*cafetería*), acompañado de sedentarismo, lo que genera un desequilibrio entre las calorías consumidas, a través de la alimentación y las gastadas durante la actividad física, trayendo como consecuencia no sólo un aumento excesivo del tejido adiposo y el peso corporal, sino también desórdenes metabólicos y endócrinos como resistencia a la insulina y a la leptina, los cuales pueden evolucionar a enfermedades más severas como diabetes, hipertensión, hígado graso no alcohólico, cardiopatía coronaria e incluso algunos tipos de cáncer.<sup>35</sup>

Por su parte, en los últimos años, la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso ha incrementado de manera acelerada en México, por lo que se ha convertido en uno de los problemas de salud pública con mayor relevancia en los tiempos actuales. Dado que se ha registrado una muy alta prevalencia en

mujeres en edad reproductiva y en niños en edad escolar (ENSANUT 2021), parece ser que los efectos de la programación del desarrollo están fuertemente relacionados con dichas estadísticas, por lo que las investigaciones en torno a la obesidad durante la gestación cobran cada vez mayor importancia y en ese sentido, nosotros profundizaremos un poco más acerca de esta condición. Dentro de la gran variedad de factores que pueden influir en el correcto desarrollo de un individuo, uno de los más destacables es la obesidad materna generada a partir del consumo de dietas altas en grasa antes y durante la gestación, lo que repercute no sólo en el estado de salud de la madre, sino que se ha establecido que puede programar negativamente a la progenie y predisponerla a padecer esta misma condición desde el nacimiento o la infancia.<sup>30, 36-38</sup>

### **PREVALENCIA DEL SOBREPESO Y OBESIDAD EN MUJERES GESTANTES Y EN INFANTES**

De acuerdo con el informe publicado en 2021, por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha incrementado de manera acelerada en la población mexicana, de tal forma que el 76.8% de los adultos, de particular interés las mujeres en edad reproductiva (entre 20 y 40 años), presentaron alguna alteración metabólica derivada de un aumento excesivo en su peso corporal. Así mismo, la cifra combinada del sobrepeso y obesidad en esta misma población tuvo un aumento drástico en las últimas tres décadas, pasando de un 34.5% en el año 1988 a un 71.8% en 2021.<sup>39</sup>

Con respecto a la población infantil, se determinó que la prevalencia de la obesidad ha ido en aumento en comparación con los informes publicados en años anteriores, encontrando que en 2021, la cifra para los niños entre 5 y 11 años de edad alcanzó un 23.8%, mientras que en el caso de las niñas fue de un 13.1%.<sup>39</sup> Aunado a lo anterior, se ha reportado que existe una fuerte relación entre la obesidad infantil y una mayor predisposición en estos niños a sufrir dificultades respiratorias, muerte prematura, fracturas o trastornos psicológicos y de aprendizaje durante su infancia, así como mayor riesgo a presentar hipertensión, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes y cardiopatía coronaria en la edad adulta.<sup>40</sup>

Es por esta razón que el área de investigación DOHaD, se ha centrado en estudiar los mecanismos de adaptación materna frente a la obesidad y las posibles repercusiones en su descendencia, de tal suerte que al elucidar y comprender los mecanismos fisiológicos y moleculares que están involucrados en la programación del desarrollo, se puedan establecer nuevas estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento que ayuden a mejorar el estado de salud de la población y disminuir el riesgo a padecer alguna enfermedad metabólica desde los primeros años de vida.

### **LA GESTACIÓN Y EL CONSUMO EXCESIVO DE GRASAS**

Está documentado en la literatura que el alto consumo de alimentos ricos en grasa produce desequilibrios en el metabolismo de lípidos, lo cual genera un desbalance en la función endócrina de órganos como el tejido adiposo y, en consecuencia, se tiene una sobreexpresión de hormonas tales como la insulina y la leptina, lo que a largo plazo puede ocasionar resistencia a ambas hormonas, trayendo como resultado una elevación en la concentración de colesterol, triglicéridos y glucosa en sangre.<sup>41</sup>

Estudios en roedores expuestos a dietas altas en grasa durante la gestación mostraron que los fetos presentaron disminución en su peso corporal desde el primer día de vida, al igual que una mayor sensibilidad gustativa a algunos sabores, por ejemplo, a lo dulce y umami, lo cual favoreció el desarrollo de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta.<sup>42</sup> También se demostró que el sistema renina-angiotensina en el tejido adiposo blanco que está involucrado en la regulación de factores de transcripción y proteínas de respuesta, se ve alterado, generando elevada presión arterial en el feto mientras la madre consume dicha dieta.<sup>43</sup> Además, se ha descrito que este tipo de dietas generan alteraciones en la regulación del apetito en los neonatos, pues la maduración del hipotálamo (zona del cerebro encargada de mantener el equilibrio entre las sensaciones de apetito y saciedad), se lleva a cabo durante la vida fetal; entonces, las concentraciones elevadas de lípidos durante el periodo embrionario pueden afectar de manera permanente la función hipotalámica del feto,

lo cual contribuye al desarrollo de obesidad en estos individuos desde sus primeros años de vida.<sup>44</sup>

Efectos similares han sido documentados en primates no humanos, mostrando que la obesidad materna puede alterar el metabolismo hepático en la descendencia. En el caso de los macacos, el consumo de una dieta materna alta en grasa conduce a un estado de lipotoxicidad, derivado del aumento en la actividad mitocondrial de los hepatocitos, lo que hace más vulnerable a la madre a sufrir lesión hepatocelular, así como predispone a la descendencia a presentar hígado graso no alcohólico en la edad adulta, debido a que el hígado fetal no recibe la calidad nutrimental suficiente para llevar a cabo su correcta maduración, tanto estructural como funcional.<sup>45, 46</sup>

### **LA GESTACIÓN Y EL CONSUMO EXCESIVO DE CARBOHIDRATOS**

Los estudios en roedores han demostrado que el consumo de bebidas ricas en carbohidratos simples durante la gestación predispone a su descendencia, tanto hembras como machos, a ganar mayor peso corporal en la vida adulta, así como presentar mayor concentración de insulina y glucosa en sangre y mayor predisposición de presentar diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.<sup>47</sup> Además, las investigaciones de Toop y colaboradores (2017), comprobaron que la exposición perinatal a concentraciones altas de fructosa y/o sacarosa tiene consecuencias metabólicas deletéreas en la descendencia al llegar a la edad adulta, principalmente incrementando el índice de adiposidad, los niveles de ácidos grasos libres en sangre y la grasa hepática.<sup>48</sup> De igual manera, se ha reportado que las mujeres expuestas a bebidas ricas en carbohidratos durante el embarazo, induce que sus hijas tengan incremento del peso corporal, así como hay una mayor tendencia a la ingesta de alcohol, mientras que en los hijos se incrementó el consumo de drogas y el desarrollo de obesidad en la edad adulta, puesto que el consumo de dichas bebidas induce niveles elevados de glucosa en plasma y resistencia a la insulina, repercutiendo en los sistemas fisiológicos y de comportamiento; entonces se observó que se puede alterar la función del sistema

mesolímbico dopaminérgico, afectando las propiedades motivacionales de incentivos a estímulos asociados con los alimentos.<sup>49</sup> Esto concuerda con el trabajo de Davis y colaboradores (2007), donde se informa que las personas con sobrepeso u obesidad tienen mayor sensibilidad a la palatabilidad de alimentos dulces y grasos.<sup>50</sup>

### **GESTACIÓN Y SEDENTARISMO: CONJUGACIÓN DE RIESGO QUE INFLUYE EN EL DESARROLLO A LA OBESIDAD**

El sedentarismo está presente en al menos el 50% de la población a nivel mundial, siendo un factor de riesgo creciente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas.<sup>51</sup> Se ha establecido que la relación entre el sedentarismo, la diabetes mellitus tipo 2, la intolerancia a la glucosa y la obesidad es más alta en las mujeres en comparación con los hombres. Además, de acuerdo con Fazzi (2017), el sedentarismo durante el embarazo está directamente relacionado con efectos negativos, no sólo en las madres sino también en la descendencia.<sup>52</sup> Veintiséis estudios mostraron que las mujeres embarazadas pasaban más del 50% del tiempo en un estado completamente sedentario, lo cual favoreció un aumento en su circunferencia abdominal, hipertensión, diabetes gestacional y depresión, mientras que en los recién nacidos la concentración de proteína C reactiva y de colesterol LDL se encontraba elevada, lo cual es un factor de riesgo importante para el desarrollo de obesidad y aterosclerosis.<sup>53</sup> Así mismo, también es importante mencionar que los usos y costumbres en nuestro país siguen teniendo un impacto considerable en la sociedad, fomentando el sedentarismo en las mujeres embarazadas, transmitiendo una idea poco acertada de que el reposo absoluto es una manera de proteger a su hija(o).

La relación entre un estilo de vida sedentario y el consumo de una dieta alta en grasa durante el embarazo ha sido ampliamente abordada en modelos experimentales. De acuerdo con el concepto DOHaD, estas condiciones maternas están relacionadas con enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad, las cuales pueden presentarse en la primera generación (efectos de tipo intergeneracional), en la segunda

generación por vía paterna y hasta la tercera generación si es por vía materna (efectos de tipo transgeneracional), dejando en claro que este estilo de vida afecta no sólo a la mujer gestante, sino también a su descendencia, de tal manera que cada vez resulta más relevante concientizar a la población en general acerca de la importancia de garantizar un entorno saludable para la mujer embarazada, el cual asegure en todo momento su bienestar físico, mental, social y nutricional, además de fomentar iniciativas a nivel público sobre que las mujeres embarazadas en todo momento deben desempeñar actividad física de acuerdo a la etapa de la gestación en que se encuentren.<sup>54</sup>

### **TRANSICIÓN NUTRICIONAL: UNA TENDENCIA EN FAVOR DE LA SALUD**

El modelo propuesto por Popkin y Gordon en 2003, explica la llamada transición nutricional, es decir, aquellos cambios socioeconómicos y culturales que impactan en la selección o preferencia por ciertos alimentos para su consumo, considerando tanto aspectos cuantitativos como cualitativos. Los aspectos cuantitativos se refieren a los cambios en los patrones de alimentación, teniendo una preferencia por alimentos densamente energéticos y una disminución en la ingesta de frutas y verduras (alimentos con alto contenido de fibra, vitaminas y minerales), acompañado de inactividad física. Por su parte, los aspectos cualitativos, como la adquisición monetaria y el nivel educativo, generan cambios en el estilo de vida que promueven el aumento del peso corporal, aparición de obesidad y el incremento en la prevalencia de enfermedades no transmisibles.<sup>55,56</sup>

Reportes recientes indican que, antes de la década de los 60's, en nuestro país las personas consumían más alimentos orgánicos, aunque en menor cantidad, debido a las condiciones socioeconómicas de esa época, generando un déficit nutrimental que provocaba retraso en el crecimiento de los infantes (Figura 3). No obstante, a partir de 1961, el patrón de alimentación cambió, teniendo un incremento en el consumo de alimentos de bajo costo pero con un contenido energético elevado, derivado del aumento en el precio de los alimentos de canasta básica.<sup>57</sup> En ese sentido, se ha identificado que los estratos de menor

ingreso monetario se inclinan a la selección de estos alimentos, ya que con ellos logran reducir la sensación de hambre a un menor costo, mientras que, en los grupos de mayor ingreso monetario, existe mayor posibilidad de adquirir una amplia variedad de alimentos con mejor calidad nutricional.<sup>58</sup> Por lo anterior, se ha demostrado que existía una estrecha relación entre la capacidad adquisitiva de una persona y la presencia de obesidad y otras alteraciones metabólicas.

Actualmente en nuestro país, los cambios en el consumo de alimentos ocurren en paralelo y en causalidad con el rápido crecimiento y transformación en el sistema alimentario, por ejemplo, las cadenas de suministro se han visto en la necesidad de implementar estrategias como el uso de productos transgénicos y organismos genéticamente modificados para incrementar la producción y satisfacer la demanda de alimentos. Esto suele suceder desde las granjas y los cultivos para consumo humano, a través de segmentos intermediarios de procesamiento, venta al por mayor y logística hacia los segmentos finales de venta al por menor y servicio de alimentos (restaurantes, cadenas de comida rápida, tiendas locales, supermercados).

Esta transición nutricional es un “arma de doble filo”, ya que, por un lado, se encuentran las tendencias positivas en cuanto a la dieta, como la reducción del costo de los alimentos, su desestacionalización y el aumento de la disponibilidad de algunos alimentos con mayor calidad nutrimental, como carne y lácteos, mientras que por el otro lado se tienen las tendencias negativas, como el consumo de comida rápida (densamente energética), y alimentos altamente procesados (adición de sodio, conservadores, sustitutos de azúcares), perjudicando así la salud de las personas.<sup>59</sup> De igual manera, tanto hombres como mujeres en edad productiva se han sumado a los sectores laborales informal y formal a gran medida, tanto en zonas urbanas como rurales, optando por el consumo de alimentos preparados o dietas occidentalizadas, descuidando el valor nutrimental.<sup>60</sup>

Según datos recopilados en 2012, por la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos en los Hogares del Instituto Nacional de Estadística

y Geografía (INEGI), el consumo energético total aumentó de 2,316 Kcal/persona/día en 1961 a 3,146 Kcal/persona/día en 2009,<sup>61</sup> aunado a lo anterior, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), explica que estos cambios en la ingesta calórica se deben a que la energía derivada de los cereales, verduras y leguminosas se redujo considerablemente, mientras que de manera simultánea el consumo de azúcares, alimentos de origen animal y grasas vegetales aumentó debido a su palatabilidad, definiendo los tiempos actuales como una etapa de alta susceptibilidad para la población a padecer enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles.<sup>62</sup> (Figura 3)

De acuerdo con este modelo de transición nutricional, en nuestro país se está tomando consciencia de la susceptibilidad hacia las enfermedades crónico-degenerativas no transmisibles dentro de la población, optando por políticas preventivas para combatir la alta incidencia de estas enfermedades, denominado como “cambio de comportamiento”, el cual se enfoca en optar por estrategias de alimentación para tener un mundo sustentable, disminuyendo el consumo de alimentos que promuevan el incremento del peso corporal, como los procesados, ultraprocesados, así como evitar el uso de recursos tales como las granjas de peces, fábricas de carne, el uso de aves industriales, a la par que se promueve el consumo de alimentos con alto contenido de fibra, bajo índice glucémico y de preferencia de origen natural. Aunado a lo anterior, se han implementado medidas como el etiquetado nutricional de advertencia, la eliminación de comerciales atractivos para el consumo de alimentos refinados dirigidos a los infantes en edad escolar, la prohibición de la venta de comida chatarra en escuelas públicas, la disminución en las porciones de comida chatarra, la reducción de azúcares en la elaboración de jugos y aguas de marcas comerciales y la promoción del consumo de alimentos ricos en fibra como frutas, verduras y leguminosas, con bajo índice glucémico y de origen natural, al igual que el favorecimiento de la actividad física a través de la creación de áreas recreativas, parques acuáticos, pistas de bicicleta y talleres de ejercicio.<sup>56</sup> (Figura 3)



**Figura 3.** Modelo de transición nutricional por exposición a los nuevos estilos de vida.

Sin embargo, todavía falta mucho por hacer para fortalecer las políticas públicas que se enfocan en el cuidado materno e infantil. Por ejemplo, en cuanto al ambiente laboral en México, a las mujeres que han parido se les otorgan 12 semanas de descanso con goce de sueldo, mientras que, en otros países como Brasil, se les proporcionan 24 semanas de descanso con goce de sueldo. En este contexto, sería importante promover que las mujeres embarazadas y recién paridas cuenten con más semanas de descanso, favoreciendo mejores condiciones sociales, ambientales y nutricionales que generen un entorno saludable durante la gestación y lactancia, tanto para la madre como para su descendencia, ya que en los primeros días de vida el consumo del calostro, así como el apego a su madre, ayuda a la maduración final de la función cerebral, inmunológica y metabólica del bebé.<sup>63</sup>

Lo que hace que el concepto DOHaD, sea único es que considera una amplia gama de factores ambientales a los que puede estar expuesta una mujer embarazada en su vida cotidiana y que pueden modificar el estado de salud de su progeñie al inducir cambios en el organismo materno durante periodos cruciales para la vida, como lo es la gestación. Estos factores incluyen la tendencia al consumo de alimentos ricos en grasas saturadas, las

exposiciones a sustancias tóxicas, el estrés laboral o el contacto con agentes infecciosos. Sin embargo, aunque las investigaciones científicas se centran en estudiar el impacto de estos factores a nivel molecular y fisiológico, también es importante que como sociedad nos esforcemos en utilizar este concepto para hacer consciencia acerca de los efectos adversos de estos estresores sobre la mujer gestante, de tal manera que se implementen nuevas estrategias y políticas públicas que promuevan un entorno saludable, tanto para las mujeres embarazadas como para sus descendientes, pues en muchas ocasiones, no está en las manos de estas madres favorecer un ambiente adecuado para su progeñie, sino que necesitan de nuestro apoyo como sociedad para mejorar el estilo de vida y crear un ambiente de calidad, que permita a las nuevas generaciones tener un estado de salud óptimo, lo cual lograría una disminución en la prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas, que actualmente son la principal causa de muerte en nuestro país.<sup>64</sup>

### **POLÍTICAS PÚBLICAS PARA GARANTIZAR EL BIENESTAR MATERNO DURANTE EL EMBARAZO**

Como parte de las estrategias y políticas en pro de las mujeres gestantes, se debe contemplar

el reducir los estresores a los que estas madres están expuestas constantemente, dentro de los cuales actualmente se esperaría que se considere favorecer el acceso a alimentos de buena calidad nutrimental y agua potable; brindar apoyo psicológico para el manejo de la depresión durante el embarazo y el estrés, tanto laboral como en el hogar, por ejemplo, una mejor atención en cuanto a, el manejo de la ansiedad generada por el aislamiento durante la pandemia por COVID-19, e incluso sería de suma importancia, comenzar a documentar cuales fueron las repercusiones, tanto físicas, como psicológicas y fisiológicas, que enfrentaron las mujeres que vivieron la pandemia en estado de gestación o lactancia, así como los posibles efectos en el desarrollo de sus bebés, se puntualiza esto dado a que durante este periodo, muchas mujeres perdieron su seguimiento prenatal y postnatal por el miedo a la infección o bien, por la saturación que hubo en los hospitales; además también debemos empezar a incentivar o fomentar a las mujeres a la actividad física guiada, orientación nutricional por expertos de la salud y/o atención médica de manera regular, para que esto se logre debemos ofrecer las opciones, condiciones, espacios y personal que pueda apoyar a esta población, además de que es de suma importancia que como sociedad seamos conscientes que una mujer embarazada debe ser nuestra prioridad, por tanto todos debemos cuidarlas, pues en ellas se está gestando no sólo la perpetuidad de la especie si no la salud misma.<sup>65</sup> Para ello se requiere de un gran esfuerzo no solo a nivel público, si no también se debe invitar a los sectores privados a participar de ello para que en conjunto se puedan impulsar estrategias para la preservación y recuperación de espacios verdes que ayuden a reducir en lo mayor posible, la contaminación generada por la urbanización y que a su vez logran un mejor ambiente de vida, sumado a esto se debe fomentar el adecuado manejo y disposición de desechos, reducir el uso del ruido urbano, hacer consciencia del uso del auto, todo esto en conjunto disminuyen los altos niveles de contaminación, en general todas los mecanismo positivos que podamos realizar, no solo será en pro de tener un ambiente saludable para nosotros mismos, si no para nuestras mujeres en edad reproductiva. Por otra parte se deben fomentar los cuidados pre-concepcionales que promuevan un ambiente

intrauterino óptimo y garanticen el adecuado crecimiento y desarrollo de la progenie;<sup>66</sup> por ejemplo, el consumo de ácido fólico en las mujeres fértiles, realizar actividad física habitualmente, tener una dieta equilibrada, respetar el horario de sueño (ciclo circadiano), realizar actividades recreativas con la finalidad de evitar prácticas nocivas para la salud como el consumo de alcohol, tabaco y/o drogas, al igual que realizar estudios oportunos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas (hipertensión arterial, resistencia a la insulina, hipotiroidismo, diabetes).<sup>67</sup> Con ello estaríamos adelantándonos de manera inteligente y audaz a la prevención y desarrollo de todos estos padecimientos que hoy no solo ponen a México, sino a todo el mundo, como la primera causa de muerte. ¿Cómo se puede lograr esto? Las instituciones públicas y privadas, así como los expertos en el área de la salud debemos trabajar en conjunto para concientizar a la sociedad y a las mujeres mismas sobre la importancia del cuidado durante la gestación, ya que el feto no tiene la facultad para elegir y no es capaz de discernir de lo que es bueno y malo con respecto a su salud, lo cual lo coloca en un estado de completa vulnerabilidad ante los factores ambientales y sociales a los que está expuesta la madre en su día a día. Es importante no sólo trabajar en ello, si no poder llegar a todos los sectores de la población, para que conozcan la importancia de dicha etapa, y cuáles serían los benéficos o perjuicios, que se pudieran generar. Al final del camino, lo más valioso que se le puede otorgar a nuestra descendencia es un estado de salud óptimo, ya que a partir de ahí se pueden crear nuevas oportunidades y acceder a una mejor calidad de vida. En ese sentido, está en nuestras manos promover el bienestar y mejorar la salud de las generaciones futuras. Como menciona Bruce H. Lipton en su libro *La biología de la creencia*, “los genes de tus hijos sólo reflejan su potencial, no su destino. Está en tus manos proporcionarles el entorno que les permita desarrollarse al máximo de su potencial”.<sup>68</sup>

## REFERENCIAS

1. Goldstein JA, Gallagher K, Beck C, Kumar R, Gernand AD. Maternal-Fetal Inflammation in the Placenta and the Developmental Origins of Health and Disease. *Front Immunol.* 2020;11:531543. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pubmed/33281808
2. Kumaran K, Osmond C, Fall CHD. Early Origins of Cardiometabolic Disease. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya JC, Wu Y, Nugent R, editors. *Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders*. 3rd ed. Washington (DC)2017
  3. Zambrano E, Ibanez C, Martinez-Samayoa PM, Lomas-Soria C, Durand-Carbajal M, Rodriguez-Gonzalez GL. Maternal Obesity: Lifelong Metabolic Outcomes for Offspring from Poor Developmental Trajectories During the Perinatal Period. *Arch Med Res*. 2016;47(1):1-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827819>
  4. Garczynska K, Tzschatzsch H, Kuhl AA, Morr AS, Lilaj L, Hackel A, et al. Changes in Liver Mechanical Properties and Water Diffusivity During Normal Pregnancy Are Driven by Cellular Hypertrophy. *Front Physiol*. 2020;11:605205. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33329058>
  5. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213856>
  6. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013;26(1):29-48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997014>
  7. Lobstein T, Brinsden H, Gill T, Kumanyika S, Swinburn B. Comment: obesity as a disease - some implications for the World Obesity Federation's advocacy and public health activities. *Obes Rev*. 2017;18(7):724-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489340>
  8. Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes - a worldwide epidemic. *Br J Nutr*. 2000;83 Suppl 1:S5-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889785>
  9. Ramirez V, Bautista RJ, Frausto-Gonzalez O, Rodriguez-Pena N, Betancourt ET, Bautista CJ. Developmental Programming in Animal Models: Critical Evidence of Current Environmental Negative Changes. *Reprod Sci*. 2023;30(2):442-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35697921>
  10. Perez-Herrera A, Cruz-Lopez M. [Childhood obesity: current situation in Mexico]. *Nutr Hosp*. 2019;36(2):463-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30866635>
  11. Sutton EF, Gilmore LA, Dunger DB, Heijmans BT, Hivert MF, Ling C, et al. Developmental programming: State-of-the-science and future directions-Summary from a Pennington Biomedical symposium. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(5):1018-26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27037645>
  12. Arima Y, Fukuoka H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. *J Cardiol*. 2020;76(1):14-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32115330>
  13. Ross MC, Desai M. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(3):529-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23751877>
  14. Li M, Sloboda DM, Vickers MH. Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring: evidence from animal models. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:592408. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969822>
  15. Rodriguez-Gonzalez GL, Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Beltran AA, Ibanez CA, Vega CC, et al. Maternal obesity accelerates rat offspring metabolic ageing in a sex-dependent manner. *J Physiol*. 2019;597(23):5549-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591717>
  16. Physiological Society (Great Britain). *The Journal of physiology*. London: Cambridge University Press. p. volumes
  17. Delpierre C, Lepeule J, Cordier S, Slama R, Heude B, Charles MA. [DOHaD: epidemiological researches]. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(1):21-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26850603>
  18. Yao S, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. Developmental programming of the female reproductive system-a review. *Biol Reprod*. 2021;104(4):745-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33354727>
  19. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301(6761):1111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252919>
  20. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev*. 2006;82(8):485-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876341>
  21. Rodriguez-Gonzalez GL, Vargas-Hernandez L, Reyes-Castro LA, Ibanez CA, Bautista CJ, Lomas-Soria C, et al. Resveratrol Supplementation in Obese Pregnant Rats Improves Maternal Metabolism and Prevents Increased Placental Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36290594>
  22. Gillman MW, Barker D, Bier D, Cagampang F, Challis J, Fall C, et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 1):625-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17413866>
  23. Phillips DI. Insulin resistance as a programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia*. 1996;39(9):1119-22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8877298>
  24. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(10):1789-801. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31451874>
  25. Beltrán A. La obesidad materna en la rata afecta el metabolismo de lípidos hepáticos de la progenie, el cual se acentúa con el

- envejecimiento. [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/7C7A1XSVSVMXEMCQ8DQ7FSL4FS5S EFTJYB2PJXUIF14QXYSCLD-19938?func=full-set-set&set\_number=364317&set\_entry=000005&format=999]. Mexico City: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020
26. Vilchis R. Efecto intergeneracional de la obesidad materna en rata, inducida por dieta rica en grasa, sobre la proporción de células beta maduras e inmaduras de los islotes pancreáticos de la descendencia. [https://tesiunam.dgb.unam.mx/F/7C7A1XSVSVMXEMCQ8DQ7FSL4FS5S EFTJYB2PJXUIF14QXYSCLD-17528?func=full-set-set&set\_number=364273&set\_entry=000002&format=999]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2022
  27. Sata F. [Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) and Epidemiology]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2016;71(1):41-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832616>
  28. Ornellas F, Souza-Mello V, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Programming of obesity and comorbidities in the progeny: lessons from a model of diet-induced obese parents. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124737. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880318>
  29. Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, et al. The current state of animal models in research: A review. *Int J Surg*. 2019;72:9-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31627013>
  30. Ramírez V, Bautista RJ, Frausto-González O, Rodríguez-Peña N, Betancourt ET, Bautista CJRS. Developmental Programming in Animal Models: Critical Evidence of Current Environmental Negative Changes. 2023;30(2):442-63
  31. Sundrani DP, Roy SS, Jadhav AT, Joshi SR. Sex-specific differences and developmental programming for diseases in later life. *Reprod Fertil Dev*. 2017;29(11):2085-99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380326>
  32. Bermejo-Alvarez P, Rizos D, Lonergan P, Gutierrez-Adan A. Transcriptional sexual dimorphism during preimplantation embryo development and its consequences for developmental competence and adult health and disease. *Reproduction*. 2011;141(5):563-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21339284>
  33. Zambrano E, Nathanielsz PW, Rodriguez-Gonzalez GL. Developmental programming and ageing of male reproductive function. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(10):e13637. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34107063>
  34. Sanchez-Garrido MA, Garcia-Galiano D, Tena-Sempere M. Early programming of reproductive health and fertility: novel neuroendocrine mechanisms and implications in reproductive medicine. *Hum Reprod Update*. 2022;28(3):346-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35187579>
  35. Lopez N, Sanchez J, Palou A, Serra F. Gender-Associated Impact of Early Leucine Supplementation on Adult Predisposition to Obesity in Rats. *Nutrients*. 2018;10(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29329236>
  36. Bautista C, Montañó S, Ramírez V, Morales A, Nathanielsz P, Bobadilla N, et al. Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. 2016;115(3):538-46
  37. Innis SMJTAjocn. Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. 2014;99(3):734S-41S
  38. Rodríguez-González GL, Reyes-Castro LA, Bautista CJ, Beltrán AA, Ibanez CA, Vega CC, et al. Maternal obesity accelerates rat offspring metabolic ageing in a sex-dependent manner. 2019;597(23):5549-63
  39. Romero-Martinez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernandez O, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. [National Health and Nutrition Survey 2018-19: methodology and perspectives]. *Salud Publica Mex*. 2019;61(6):917-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31869555>
  40. Publica INdS. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021. Ciudad de México: 2021; 2021 [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanutcontinua2021/informes.php]
  41. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology*. 1997;138(8):3395-401. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9231793>
  42. Lomas-Soria C, Reyes-Castro LA, Rodriguez-Gonzalez GL, Ibanez CA, Bautista CJ, Cox LA, et al. Maternal obesity has sex-dependent effects on insulin, glucose and lipid metabolism and the liver transcriptome in young adult rat offspring. *J Physiol*. 2018;596(19):4611-28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29972240>
  43. Guberman C, Jellyman JK, Han G, Ross MG, Desai M. Maternal high-fat diet programs rat offspring hypertension and activates the adipose renin-angiotensin system. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):262 e1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23743273>
  44. Guo F, Jen KL. High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol Behav*. 1995;57(4):681-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7777603>
  45. Suter M, Bocock P, Showalter L, Hu M, Shope C, McKnight R, et al. Epigenomics: maternal high-fat diet exposure in utero disrupts peripheral circadian gene expression in nonhuman primates. *FASEB J*. 2011;25(2):714-26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097519>
  46. Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C, et al. High-fat and high-sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology*. 2013;58(5):1632-43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23813872>
  47. Wu H, Liu Y, Wang H, Xu X. High-fat diet induced

- insulin resistance in pregnant rats through pancreatic pax6 signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5196-202. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191217>
48. Bocarsly ME, Barson JR, Hauca JM, Hoebel BC, Leibowitz SF, Avena NM. Effects of perinatal exposure to palatable diets on body weight and sensitivity to drugs of abuse in rats. *Physiol Behav.* 2012;107(4):568-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564493>
  49. Shalev U, Tylor A, Schuster K, Frate C, Tobin S, Woodside B. Long-term physiological and behavioral effects of exposure to a highly palatable diet during the perinatal and post-weaning periods. *Physiol Behav.* 2010;101(4):494-502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688090>
  50. Davis C, Patte K, Levitan R, Reid C, Tweed S, Curtis C. From motivation to behaviour: a model of reward sensitivity, overeating, and food preferences in the risk profile for obesity. *Appetite.* 2007;48(1):12-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16875757>
  51. de Rezende LF, Rodrigues Lopes M, Rey-Lopez JP, Matsudo VK, Luiz Odo C. Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews. *PLoS One.* 2014;9(8):e105620. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144686>
  52. Fazzi C, Saunders DH, Linton K, Norman JE, Reynolds RM. Sedentary behaviours during pregnancy: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2017;14(1):32. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298219>
  53. Vickers MH, Breier BH, McCarthy D, Gluckman PD. Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(1):R271-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794001>
  54. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221213>
  55. Gordon-Larsen P, Harris KM, Ward DS, Popkin BM, National Longitudinal Study of Adolescent H. Acculturation and overweight-related behaviors among Hispanic immigrants to the US: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Soc Sci Med.* 2003;57(11):2023-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14512234>
  56. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 3:S2-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15543214>
  57. Moreno-Altamirano L, Hernandez-Montoya D, Silberman M, Capraro S, Garcia-Garcia JJ, Soto-Estrada G, et al. [The nutrition transition and the double burden of malnutrition: changes in dietary patterns 1961-2009 in the Mexican socioeconomic context]. *Arch Latinoam Nutr.* 2014;64(4):231-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26336718>
  58. Reyes-Puente AL, Pena-Portilla DG, Alcalá-Reyes S, Rodríguez-Bustos L, Nunez JM. Changes in Food Environment Patterns in the Metropolitan Area of the Valley of Mexico, 2010-2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35897330>
  59. Popkin BM, Reardon T. Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obes Rev.* 2018;19(8):1028-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29691969>
  60. Popkin BM. Measuring the nutrition transition and its dynamics. *Public Health Nutr.* 2021;24(2):318-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33210584>
  61. Gutierrez-Robledo LM, Jacome-Maldonado LD, Gonzalez-Rivero CB, Lozano-Juarez LR, Garcia-Pena C. [Opportunity cost approximation of underage caregivers in Mexico]. *Salud Publica Mex.* 2021;63(4):530-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35078288>
  62. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet.* 2020;395(10217):65-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31852602>
  63. Monteiro FR, Buccini GDS, Venancio SI, da Costa THM. Influence of maternity leave on exclusive breastfeeding. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(5):475-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734689>
  64. Lanigan J. Prevention of overweight and obesity in early life. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(3):247-56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29808786>
  65. Penkler M, Hanson M, Biesma R, Muller R. DOHaD in science and society: emergent opportunities and novel responsibilities. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(3):268-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30466503>
  66. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodriguez JA, Uauy R. [Fetal programming of chronic diseases: Current concepts and epigenetics]. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(3):135-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26363854>
  67. Ismaili M'hamdi H, de Beaufort I, Jack B, Steegers EAP. Responsibility in the age of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) and epigenetics. *J Dev Orig Health Dis.* 2018;9(1):58-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28829006>
  68. Wolpert L. The public's belief about biology. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(Pt 1):37-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212585>