

EPIGENÉTICA, DESARROLLO INTRAUTERINO Y SÍNDROME METABÓLICO. REVISION BIBLIOGRÁFICA

AUTORES:

Lic. Marvelis de la Rosa Marín.¹ Dr. Leonardo Ledea Fernández.¹
Dra. Yurien Ferrera Martínez² Dr. Alfredo Laffita Batista.³

¹Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Policlínico Andrés Ortiz. ² Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. Hospital Materno Guanabacoa.³Facultad de Ciencias Médicas General Calixto García. Hospital Materno América Arias.

RESUMEN:

Introducción: El desarrollo intrauterino en un ambiente desfavorable (insuficiencia placentaria, desnutrición, u obesidad materna) provoca cambios epigenéticos que determinan el metabolismo del paciente adulto.

Objetivo: Realizar una revisión de los estudios más recientes para describir la asociación entre la alteración del desarrollo intrauterino y la prematuridad, y sus efectos sobre la resistencia a la insulina, la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y el papel de la epigenética en la fisiopatología de estas enfermedades.

Material y métodos: En este sentido, se realizó una revisión bibliográfica con los recursos disponibles en la red Infomed: PubMed, Hinari, *The Cochrane Library*, SciELO, MEDLINE y MedicLatina, con el objetivo de actualizar aspectos relacionados con el tema.

Resultados y conclusión: La mayoría de los autores coinciden en que los niños prematuros o con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) están expuestos a cambios epigenéticos que pueden favorecer la aparición de resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia, los tres componentes principales del síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN:

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es una enfermedad perinatal que afecta la trayectoria de crecimiento fetal, llegando a estar bajo el percentil 10 del peso esperado para la edad gestacional. Esta condición se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular, metabólico y de obesidad en la vida posnatal, de igual manera el desarrollo intrauterino en un ambiente desfavorable (insuficiencia placentaria, desnutrición u obesidad materna) provoca cambios epigenéticos que determinan el metabolismo del paciente adulto.¹

Las alteraciones en la trayectoria de crecimiento y desarrollo intrauterino, así como durante los primeros años de vida, generan cambios funcionales que en el adulto llevan a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, asma, entre otras. Este proceso resulta de alteraciones en el equilibrio natural de factores ambientales, los cuales, en el caso del feto en desarrollo, provienen del ambiente intrauterino y de las señales que la madre gestante (producto de su alimentación, exposición al medio ambiente, contaminación, drogas, etc.) pasa a su hijo a través de la placenta. La placenta es un órgano que regula el paso vectorial de nutrientes y productos del metabolismo, incluido el oxígeno, desde la circulación materna a la circulación del feto y viceversa. Esta transferencia dependerá directamente del propio estado nutricional de la madre, de la carga genética del feto y de los requerimientos del feto en crecimiento². Una creciente evidencia muestra que, a nivel celular, los mecanismos epigenéticos participarían en este proceso de «programación» durante el desarrollo temprano del individuo. Estos mecanismos comprenden una serie de modificaciones químicas sobre el ADN y las proteínas que interaccionan con este, las cuales modelan y regulan la expresión de genes a corto y largo plazo, sin alterar el código genético^{3,4}.

El sistema vascular fetal y el de la placenta tienen un origen embrionario común: los hemagioblastos del saco vitelino, por lo que una alteración en estas células pudiera proyectarse a la circulación sistémica del feto¹ pudiendo así asociar el hecho de que fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y fetos grandes para la edad gestacional presenten un aumentado riesgo cardiovascular en la vida adulta.^{5,6} La disfunción vascular asociada a patrones alterados del crecimiento fetal se pueden observar en los vasos umbilicales y placentarios, particularmente en el endotelio de este sistema vascular.¹

En estudios de seguimiento a largo plazo se demostró la relación entre la prematuridad neonatal y la muerte temprana por anomalías congénitas, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria y trastornos endocrinos^{6,7}.

Diversos autores también propusieron la asociación entre el retraso del crecimiento intrauterino y la salud del adulto, debido a la capacidad de adaptación del feto para sobrevivir en un ambiente no adecuado, como la insuficiencia placentaria, la desnutrición o la obesidad materna. Estas alteraciones inducen cambios epigenéticos en la estructura del ADN que provocan resistencia a la insulina y el aumento de la tasa de síndrome metabólico.^{1,8,9,10,11}

Así el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de los estudios más recientes para describir la asociación entre la alteración del desarrollo intrauterino y la prematuridad, y sus efectos sobre la resistencia a la insulina, la obesidad, la hipertensión, el síndrome metabólico y el papel de la epigenética en la fisiopatología de estas enfermedades.

METODOLOGÍA:

Para la realización de esta revisión se seleccionaron artículos publicados antes del 1 de julio de 2015 y que se encontraron al realizar diversas búsquedas en la red de Infomed: PubMed, Hinari, The Cochrane library, Scielo, MEDLINE y MedicLatina. Los datos utilizados se extrajeron de los artículos seleccionados, así como artículos secundarios identificados durante la lectura de estos. Las palabras clave utilizadas durante las diferentes búsquedas realizadas fueron: restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), pequeño para la edad gestacional (PEG), prematuridad, síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, resistencia a la insulina, epigenética y obesidad. La RCIU se definió como cualquier restricción del crecimiento en el último trimestre.

El PEG se estableció en cualquier niño con un peso menor al décimo percentil. Los autores aclaran que los recién nacidos pueden presentar PEG, RCIU, ambos o ninguno. El PEG se definió a partir de un peso al nacer por debajo del percentilo 10 para la edad gestacional. El RCIU se definió como una restricción del crecimiento ocurrida durante el último trimestre.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

► Origen en el desarrollo de la salud y enfermedad

La noción de que la interacción entre factores genéticos y ambientales, como dieta y actividad física en la madre, son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles tienen su origen en los trabajos iniciados por el Dr. David Barker en Inglaterra¹². A partir de observaciones epidemiológicas, Barker et al. dieron cuenta de una asociación entre

el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas en la década de 1980 en el Reino Unido, y las condiciones de desarrollo en las mismas áreas estudiadas a comienzos del siglo xx.¹² Las observaciones de estos y otros grupos establecieron una fuerte asociación entre el peso al nacer, como índice de la nutrición fetal, y el riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas, con un mayor valor predictivo que la constitución genética del individuo en la mayoría de los casos^{13,14}. Así, a partir de estos estudios pioneros, se observó que un bajo peso al nacer (<2,5 kg) incrementa en ese individuo más de 2 veces el riesgo de desarrollar enfermedades vasculares y diabetes. Sin embargo, hoy se sabe que alteraciones en el crecimiento durante los primeros años de vida también se asociarían a mayor riesgo de cáncer y otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento¹⁵. Esta hipótesis originalmente denominada «programación fetal» hoy es conocida como «origen en el desarrollo de la salud y enfermedad» debido a la creciente certeza de que el efecto sobre la salud del individuo está presente desde antes de la concepción hasta los primeros años de vida. Por otra parte, la evidencia actual muestra que no solo el bajo peso al nacer predispone a los individuos a tener mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la vida adulta, sino también el crecimiento fetal excesivo (macrosomía), como ocurre en el caso de los hijos de gestantes obesas o diabéticas^{5,16}.

► **Epigenética.**

En las células eucariontes, el ADN se encuentra confinado en el núcleo y plegado parcialmente en un complejo proteína-ADN denominado «nucleosoma». Dicha estructura puede ser alterada por modificaciones tanto a nivel del ADN como de las histonas, generando regiones del ADN expuestas en mayor o menor grado a la maquinaria transcripcional, lo cual influye en la probabilidad de expresión de

genes. Los fenómenos moleculares que alteran estas estructuras, ADN o histonas, son denominados modificaciones epigenéticas¹⁷.

Recientemente, se halló que la metilación del ADN y la modificación de las histonas son la base de un mecanismo de control de transcripción que no altera la secuencia genética. Este mecanismo consiste en la metilación de un nucleótido¹⁸.

Las regiones sin metilar suelen estar asociadas con genes promotores. La metilación del ADN actúa «silenciando» uno de los genes (materno o paterno) mediante la inserción de un grupo metilo en nucleótidos de citosina acompañados de guanosina (CpG), las cuales se encuentran presentes en las regiones promotoras de un determinado gen¹⁹. En la placenta la expresión de genes que favorecen el crecimiento fetal, por ejemplo el gen codificante para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (*IGF2*) o los transportadores de aminoácidos, son de origen paterno. Mientras que aquellos genes que restringen el crecimiento fetal, por ejemplo el gen que codifica para el receptor soluble de IGF2 (*IGF2R*), son de origen materno. La metilación silencia al gen y recluta enzimas que realizan modificaciones silenciadoras sobre las histonas; esto potencia la inhibición de la transcripción. Las histonas son proteínas que envuelven al ADN y forman los nucleosomas¹⁰.

Cuando el ADN está enrollado, es imposible la transcripción a ARN mensajero, pero existen otros mecanismos alternativos de modulación, que forman un código de histonas que determina el estado de la cromatina y el grado de inhibición de la transcripción genética²⁰.

Se estima que estas modificaciones desempeñan un papel en la programación fetal. Las alteraciones en el crecimiento fetal debido a una mala nutrición materna no solo provocan RCIU sino, también,

cambios epigenéticos asociados con trastornos metabólicos. Esto se comprobó en niños nacidos en tiempos de hambruna: los hijos de los sobrevivientes tuvieron tasas más altas de enfermedad cardiovascular, diabetes y dislipidemia en su adultez³.

La teoría del origen asociado con la evolución de la salud y la enfermedad postula que el organismo es programado desde la vida intrauterina para prepararse a un entorno nutricionalmente adverso al nacer¹¹.

► **Epigenética y restricción del crecimiento intrauterino.**

Diversos estudios han mostrado expresión diferencial de marcas epigenéticas en RCIU, tanto en la placenta⁶, células progenitoras/troncales hematopoiéticas CD 24+²¹, músculo esquelético e hígado, entre otros^{22,23,24}. Particular interés tienen los estudios que se han realizado en la cohorte de sujetos que fueron expuestos *in útero* a restricción calórica de sus madres durante el invierno de 1944-1945, conocida como la cohorte de la hambruna de Holanda²⁵. Este bloqueo político, ejercido a través de la restricción en el acceso a alimentos de Holanda por el gobierno alemán, duró 6 meses, los cuales afectaron a mujeres en diversas etapas de sus embarazos, algunas en la primera mitad y otras en la segunda mitad de la gestación. Las últimas tuvieron hijos que pesaron entre 400-500 g menos al nacer, las primeras, sin embargo, no tuvieron efectos importantes en el peso, pero se han descrito significativos efectos sobre la metilación de factor de crecimiento similar a insulina, que es determinante para el crecimiento fetal y de la placenta, y que tiene una impronta materna que presenta cambios significativos en su estado de metilación, y este cambio persiste hasta la edad adulta¹⁰.

Adicionalmente será interesante estudiar este tipo de variables en las condiciones sociodemográficas presentes en nuestro país, como es la

obesidad materna pregestacional, la excesiva ganancia de peso durante la gestación, la baja ingesta de pescado (por tanto, de ácidos grasos esenciales), el sedentarismo, el estrés, etc.

► **Insulina, epigenética, obesidad y RCIU**

Durante la gestación una adecuada función placentaria representa un factor crucial para el desarrollo fetal.²⁶ De hecho, la disfunción placentaria representa la principal causa de restricción del crecimiento fetal²⁷ parto prematuro y preeclampsia, entre otras enfermedades perinatales. En la medida que el embarazo avanza ocurre un constante ajuste en el flujo sanguíneo hacia la placenta, con el fin de garantizar un adecuado crecimiento fetal²⁷ La estructura vascular de la placenta representa una circulación de baja presión y alto flujo, cuyo principal punto de regulación es el lecho arterial coriónico²⁹. El factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) cumple un papel central en la aparición del síndrome metabólico y la obesidad. Los pacientes con deficiencia de esta proteína presentan resistencia a la insulina; además, se observó la asociación entre los niveles del IGF-1 y la disminución del riesgo de enfermedad coronaria y el aumento de la sensibilidad a la insulina³⁰. Los fetos y los recién nacidos de madres con deficiencia útero placentaria tienen niveles bajos de IGF-1³¹.

La RCIU se define como la inhabilidad para alcanzar el crecimiento potencial intrauterino; puede ser simétrico o asimétrico: el primero es provocado por un síndrome genético, infecciones congénitas, enanismo, el uso de fármacos o el consumo de drogas y errores del metabolismo, en tanto que el segundo está asociado con disfunción placentaria y la falta de una nutrición adecuada, aunque en países

desarrollados también se relaciona con la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes gestacional y el lupus³².

En cuanto a la diabetes tipo 2, en los recién nacidos con RCIU grave se observa la disminución de la masa de las células beta pancreáticas y de la secreción de insulina. Los adultos jóvenes nacidos con RCIU tienen una secreción 30% menor de sensibilidad a la insulina y no tienen la capacidad de secretar una cantidad suficiente para compensar la resistencia a la insulina³³.

El síndrome metabólico agrupa diversas enfermedades de alta prevalencia que aumentan el riesgo cardiovascular, como la resistencia a la insulina (como componente principal), la obesidad central, la hipertensión, dislipidemia y la inflamación³⁴.

La insulina actúa en diversas vías: una modifica la proteinquinasa activada por mitógenos, que induce la vasodilatación mediada por el óxido nítrico y el crecimiento del músculo liso. La sobre estimulación del crecimiento del músculo liso y la disminución del óxido nítrico producen disfunción vascular e hipertensión³⁵.

En diversos estudios se describió la asociación entre la RCIU, el PEG y la resistencia a la insulina. Al alcanzar la adultez, estos pacientes presentan concentraciones mayores de insulina, proinsulina y glucosa, en comparación con los adultos nacidos con peso normal^{31,32,33}. Además, en los niños nacidos antes de término, en la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa se observa la atenuación de la respuesta a la proteína ligadora de IGF, lo que sugiere resistencia a la insulina de origen hepático³¹.

La resistencia a la insulina también se asocia con una edad gestacional menor, comprobada al analizar los niveles de insulina en recién nacidos y niños. También se comprobó que los adultos que

nacieron prematuramente tuvieron más posibilidades de recibir tratamiento con hipoglucemiantes, de presentar trastornos de la glucemia y valores mayores de presión arterial que los adultos nacidos en término³¹.

También se demostró la asociación entre el síndrome metabólico y el PEG. Los pacientes adultos nacidos con PEG tuvieron más probabilidades de presentar síndrome metabólico en comparación con sus pares, nacidos con peso normal; no obstante, algunos estudios que señalaron estos resultados habían hallado diferencias socioeconómicas significativas¹.

Además, se verificó la relación entre la prematuridad y el síndrome metabólico: los adultos nacidos prematuros tuvieron mayor tejido adiposo abdominal y deposición intracelular de lípidos en músculos e hígado respecto de los adultos nacidos en término³¹.

Otros autores hallaron un mayor porcentaje de grasa corporal, tasas altas de síndrome metabólico, valores mayores de presión arterial y de la circunferencia de la cintura en esta población, además de niveles más altos de uricemia y de transaminasas. Todas las características mencionadas aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular^{1,32,33}.

► Hipertensión, síndrome metabólico, RCIU y prematuridad

La insulina produce vasodilatación y reabsorción renal de sodio. El síndrome metabólico altera la primera, pero no la segunda. En combinación, estos dos trastornos causan hipertensión³⁶.

Las propiedades simpaticomiméticas de la insulina no disminuyen en pacientes con resistencia a la insulina, lo que empeora el cuadro. Los

pacientes con resistencia a la insulina pueden responder de menor forma al ser tratados con antihipertensivos³⁷.

Además, existe una relación entre el metabolismo de los ácidos grasos y el sistema renina-angiotensina-aldosterona: los adipocitos producen un angiotensinógeno y, al aumentar la masa de estas células, se incrementa la secreción de esta proteína³⁸.

Los estudios que informaron la asociación entre la RCIU, el PEG y la hipertensión en adultos son escasos, pero se demostró que los adultos nacidos con PEG tuvieron valores mayores de presión arterial diastólica respecto de aquellos nacidos con peso gestacional normal, independientemente de la situación socioeconómica. También se comprobó que el peso al nacer se relaciona de forma inversa con la hipertensión. Asimismo, los adultos que tuvieron RCIU presentan más probabilidades de requerir tratamiento antihipertensivo^{32,33}.

En estudios realizados en niños nacidos con bajo peso se observó el aumento de la prevalencia de obesidad e hipertensión; estas diferencias se asociaron con el sexo. Las mujeres tuvieron valores mayores de presión arterial que los controles nacidos con peso normal, en tanto que los varones mostraron un perfil lipídico más desfavorable³¹.

CONCLUSIÓN

Los niños prematuros o con RCIU están expuestos a cambios epigenéticos que pueden favorecer la aparición de resistencia a la insulina, obesidad y dislipidemia, los tres componentes principales del síndrome metabólico.

La mayoría de los autores coincide en que existe una asociación entre la RCIU, la prematuridad, el bajo peso al nacer y la progresión de los

trastornos metabólicos mencionados, además de valores elevados de presión arterial y aumento del riesgo cardiovascular.

Por lo que consideramos, son necesarios más estudios para conocer las asociaciones y las posibilidades de tratamiento para proteger la salud de las generaciones futuras durante la concepción y el embarazo.

BIBLIOGRAFIA:

1. Casanello P, Castro-Rodríguez JA, Uauy R, Krause BJ. Programación epigenética placentaria en restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016 [citado 5 de julio de 2018];8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Jose-Castro-Rodriguez/publication/303360314_Programacion_epigenetica_p_lacentaria_en_restriccion_del_crecimiento_intrauterino_RCIU/li

2. Boersma GJ, Bale TL, Casanello P, Lara HE, Lucion AB, Suchecki D, Tamashiro K.L. Long-term impact of early life events on physiology and behaviour. *J Neuroendocrinol.* 2014; 26:587---602.
3. Casanello P, Schneider D, Herrera EA, Uauy R, Krause BJ. Endothelial heterogeneity in the umbilico-placental unit: DNA methylation as an innuendo of epigenetic diversity. *Front Pharmacol.* 2014; 5:49.
4. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: Underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci.* 2007; 113:1---13
5. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: An overview. *J Nutr.* 2003; 133:1592S---6S.
6. Banister CE, Koestler DC, Maccani MA, Padbury JF, Houseman EA, Marsit CJ. Infant growth restriction is associated with distinct patterns of DNA methylation in human placentas. *Epi-genetics.* 2011; 6:920---7.77.
7. Delahaye F, Wijetunga NA, Heo HJ, et al. Sexual dimorphism in epigenomic responses of stem cells to extreme fetal growth. *Nat Commun.* 2014; 5:5187.
8. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: The role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008; 102:82-9.
9. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1092:138---47.
10. Perna Chaux A. Análisis de los cambios epigenéticos en la metilación del DNA inducidos por la diabetes y sus posibles mecanismos [Internet] [masterThesis]. Universidad del Rosario; 2016 [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/12349>

11. Márquez A, María E. Análisis de los factores que influyen en el efecto de variantes genéticas en el riesgo de obesidad y diabetes [Internet] [Doctoral]. [Valencia]: Universitat de València; 2017 [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/60646>
12. Hoz Gil L de la. Mecanismos que relacionan la gestación con Diabetes tipo 2 y obesidad. [Internet] [Trabajo Fin de Grado]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2016 [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20DE%20LA%20HOZ%20GIL.pdf>
13. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duf-field JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: The role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102:82---9.
14. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mas-torakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1092: 138---47.
15. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mas-torakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1092: 138---47..
16. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:271---91.
17. La epigenética, esencial para conocer la etiología de la diabetes tipo 1 [Internet]. Fundación Instituto Roche. 2016 [citado 6 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/noticiasmedicinapersonalizada/468>
18. Paul DS, Teschendorff AE, Dang MAN, Lowe R, Hawa MI, Ecker S, et al. Increased DNA methylation variability in type 1 diabetes across three immune effector cell types. *Nature Communications* [Internet]. 29 de noviembre de 2016 [citado 6 de julio de 2018]; 7:13555. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/ncomms13555>

19. Mariano González L. Epigenética y Diabetes [Internet] [Grado en Medicina]. [Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2017 [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es:80/handle/10324/29295>
20. Thongsroy J, Patchsung M, Mutirangura A. The association between Alu hypomethylation and severity of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Epigenetics* [Internet]. 31 de agosto de 2017 [citado 6 de julio de 2018];9:93. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0395-6>
21. Delahaye F, Wijetunga NA, Heo HJ, et al. Sexual dimorphism in epigenomic responses of stem cells to extreme fetal growth. *Nat Commun*. 2014;5:5187.
22. Haertle L, El Hajj N, Dittrich M, Müller T, Nanda I, Lehnen H, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clinical Epigenetics* [Internet]. 27 de marzo de 2017 [citado 6 de julio de 2018];9:28. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0329-3>
23. Girchenko P, Lahti J, Czamara D, Knight AK, Jones MJ, Suarez A, et al. Associations between maternal risk factors of adverse pregnancy and birth outcomes and the offspring epigenetic clock of gestational age at birth. *Clinical Epigenetics* [Internet]. 8 de mayo de 2017 [citado 6 de julio de 2018];9:49. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0349-z>
24. Tan Q, Li S, Frost M, Nygaard M, Soerensen M, Larsen M, et al. Epigenetic signature of preterm birth in adult twins. *Clinical Epigenetics* [Internet]. 27 de junio de 2018 [citado 6 de julio de 2018];10:87. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0518-8>
25. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to

- famine inhumans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105: 17046---9.
26. LoriteMingot D. Efectos epigenéticos de la dieta mediterránea sobre marcadores de Síndrome Metabólico en el embarazo [Internet] [Trabajo Fin de Grado]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2017 [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DAVID%20LORITE%20MINGOT.pdf>
27. Gatford KL, Simmons RA, de Blasio MJ, Robinson JS, OwensJA. Review: Placental programming of postnatal diabetesand impaired insulin action after IUGR. Placenta. 2010; 31Suppl: S60---5.
28. Sutton MS, Theard MA, Bhatia SJ, Plappert T, Saltzman DH, Doubilet P. Changes in placental blood flow in the normal humanfetus with gestational age. Pediatr Res. 1990; 28: 383---7.
29. Poston L. The control of blood flow to the placenta. Exp Physiol. 1997; 82: 377---87.
30. FernándezGianotti T, Pirola CJ. Epigenética y síndrome metabólico. Revista argentina de endocrinología y metabolismo [Internet]. marzo de 2015 [citado 5 de julio de 2018]; 52(1): 35-44. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1851-30342015000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. García RMM, Ortega AIJ, Torres HG, Ortega RM. Prevención de la obesidad desde la etapa perinatal. Nutrición Hospitalaria [Internet]. 2017 [citado 5 de julio de 2018]; 34(4): 53-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309253480011>
32. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodriguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. Revista Chilena de Pediatría [Internet]. 2015 [citado 6 de julio de 2018]; 86(3): 135-7. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0370410615000698>
33. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R.

- Epigenética y obesidad. Revista chilena de pediatría [Internet]. octubre de 2016 [citado 5 de julio de 2018];87(5):335-42. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062016000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=en
34. Barragán Arnal R. Estudio de los factores del estilo de vida, genéticos y epigenéticos, que influyen en la obesidad y enfermedades relacionadas en población mediterránea [Internet] [Doctoral]. [Valencia]: Universitat de València; 2017 [citado 5 de julio de 2018]. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/59928>
35. Corella D, Ordovás JM. Genética de la obesidad. Predictores de la obesidad: el poder de las ósmicas. En Madrid; 2015 [citado 5 de julio de 2018]. p. 15. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Dolores_Corella/publication/288667832_Genetica_de_la_Obesidad_Predictores_de_la_Obesidad_El_poder_de_las_omicas/links/5682a6b808ae1e63f1eff1d5.pdf
36. Corella D, Coltell Ó, Ordovás JM. Genética y epigenética de la obesidad. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia [Internet]. 20 de octubre de 2016 [citado 5 de julio de 2018];82(0). Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1751>.
37. Michelena Q, Isabel M. Obesidad y genética. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. abril de 2017 [citado 5 de julio de 2018];78(2):192-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832017000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
38. Remedios AA, Pérez-Cutiño M, Delgado D de L. Inmunopatogenia de la enfermedad hipertensiva gravídica. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 5 de marzo de 2018 [citado 6 de julio de 2018];43(4). Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/188>