



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Efectes de la sobre-ingesta materna durant la gestació i la lactància sobre la futura predisposició de la descendència a partir malalties.

Isabel Maria Mora Fernández

Grau de Biologia

Any acadèmic 2012-13

DNI de l'alumne: 41539572P

Treball tutelat per Juana Sánchez Roig
Departament de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut.

L'autor autoritza l'accés públic a aquest Treball de Fi de Grau.

Paraules clau del treball:
Sobre-ingesta materna, síndrome metabòlic, obesitat.

1. Resum	4
2. Introducció	
2.1 Importància de l'obesitat.....	5
2.2 Síndrome metabòlic.....	6
2.3 A que és deguda l'obesitat?.....	7
2.4 Hipòtesis de l'origen fetal (Barker, 2002, 2007; Barker et al., 2002).	7
2.5 Restricció calòrica	8
2.6 Importància de la epigenètica	11
3. Materials i mètodes	12
4. Resultats	12
4.1 Sobre-ingesta Hidrats de Carboni.	12
4.1.1 Sucrosa.....	12
4.1.2 Fructosa.....	14
4.1.3 Resum	15
4.2 Sobre-ingesta Proteïnes.....	15
4.3 Sobre-ingesta Lípids.....	17
5. Discussió	21
5.1 Hidrats de Carboni.....	21
5.2 Proteïnes	22
5.3 Lípids.....	23
6. Conclusió.....	24
7. Agraïments.....	24
8. Bibliografia.....	24

1. Resum

Una de les primeres causes de mort en el món són les malalties cardiovasculars; aquestes es troben molt relacionades amb el sobre-pes i obesitat. Per aquest motiu es necessari i interessant identificar estratègies que permetin de manera natural, a través de la dieta, reduir aquesta elevada taxa de mortalitat. És ben sabut que la dieta durant la gestació, produeix una programació metabòlica a la descendència augmentant o no el risc de partir certes patologies en l'edat adulta. En les societats enriquides, és freqüent una sobre-ingesta calòrica de macronutrients, ja sigui d'hidrats de carboni, proteïnes o lípids. Si la sobre-ingesta és de hidrats de carboni hi haurà una clara programació metabòlica de la descendència a presentar sobre-pes, malalties cardiovasculars, augment de l'activitat del fetge i dislipèmia. Efectes molt semblant als que produeix la sobre-ingesta de proteïnes, però, en aquest cas, els efectes depenen de si la sobre-ingesta es dur a terme durant la gestació o lactància. Si durant la gestació s'ingereix una dieta rica en proteïnes es produeix IUGR [creixement intrauterí retardat] i augmenta la predisposició a l'obesitat; per contra si és durant la lactància disminueix el risc d'obesitat en la descendència, però augmenta l'adipositat. Finalment la sobre-ingesta de lípids o greixos, és un dels casos més estudiats en la bibliografia; afecta a la descendència augmentant la predisposició a problemes cardiovasculars, fetge gras, canvis en la morfologia del pàncrees, resistència a la leptina a l'hipotàlem, augment de la massa corporal, IUGR, e inclús algunes malalties mentals com autisme o hiperactivitat. Per tant, una sobre-ingesta calòrica, sigui amb un macronutrient o un altre, i ja sigui durant la gestació o durant la lactància afectarà a la descendència predisposant a partir certes patologies associades a l'obesitat

2. Introducció.

2.1 Importància de l'obesitat.

L'obesitat és una patologia que es troba a l'ordre del dia, sobretot en els països més enriquets. De fet, 1 de cada 4-5 individus adults, depèn del país, manifesta obesitat, essent el 40% de la població de més de 50 anys als Estats Units i un 30% de la població de la Unió Europea (Ford et al., 2004). Actualment un **33.9%** de la població total d'**Estats Units** presenta **obesitat**, mentre que **Espanya** aquests valors són menors essent aproximadament un **15.6%** de la població [Fig. 1].

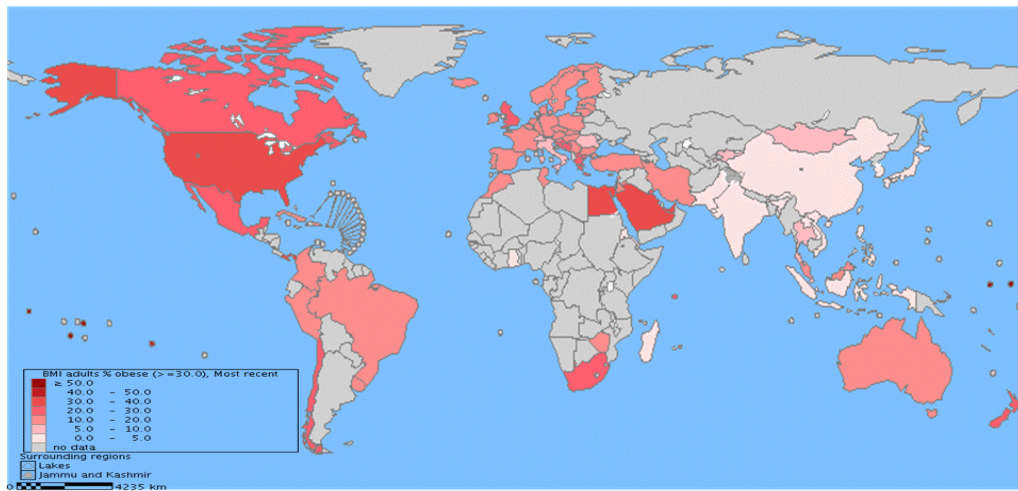


Fig. 1. Mapa amb representació del percentatge d'obesitat en individus adults, que presenta la població mundial. Font: Organització Mundial de la Salut [<http://www.who.int/en/>]

No només la obesitat és un problema preocupant, ja que, actualment es sap que el **sobrepès** també afecta a gran part del països enriquets, arribant a afectant a més d'un 50% de la població adulta [Fig. 2]. Als **Estats Units d'Amèrica** avui en dia un **66.9%** de la població pateix sobrepès; mentre que en **Espanya** aquest valor es troba pròxim al **53.6%**. Per tant els casos de sobrepès no és un tema que es pugui deixar de banda a la nostra societat.

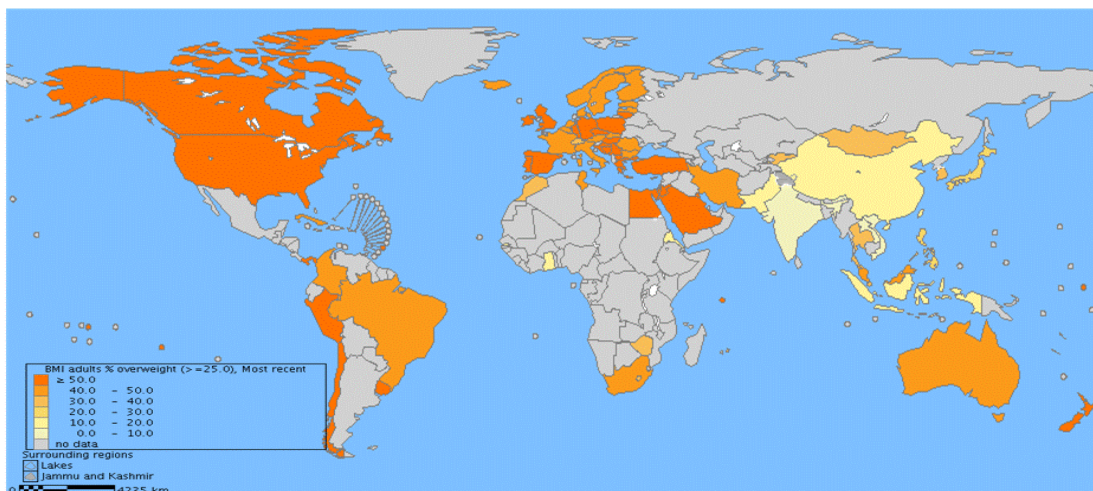


Fig. 2. Mapa amb representació del percentatge de sobrepès en individus adults, que presenta la població mundial. Font: Organització Mundial de la Salut [<http://www.who.int/en/>]

És ben sabut que una de les principals causes de mort [Taula 1], són els problemes cardiovasculars i cerebrovasculars, que es troben molt relacionats amb el sobrepès i obesitat.

Taula. 1. Patologies i el percentatge de defunció de cada una d'elles. Font: Organització Mundial de la Salut [<http://www.who.int/en/>]

Països alts ingressos	Milions defuncions	Percentatge
Malalties coronàries	1.33	16.3
Atacs epilèptics i cerebrovasculars	0.76	9.3
Càncer de tràquea, bronquis i pulmó	0.48	5.9
Infeccions vies respiratòries	0.31	3.8
Malaltia pulmonar obstructiva crònica	0.29	3.5
Alzheimer i altres demències	0.28	3.4
Càncer de còlon i recte	0.27	3.3
Diabetis	0.22	2.8
Càncer de pit	0.16	2.0
Càncer d'estómac	0.14	1.8

Al 2004 moriren fins a **7.4 milions** de persones degut a patologies cardiovasculars. Per aquesta raó es important saber quins són els mecanismes o dissenyar estratègies per a poder reduir de manera natural, amb l'alimentació, tots aquests casos de sobrepès, per així poder reduir una gran part dels casos de mort per problemes cardiovasculars.

2.2. El síndrome metabòlic.

L'obesitat, junt a la diabetis, dislipèmia e hipertensió, són factors de risc del que es coneix com a **síndrome metabòlic** (Duvnjak and Duvnjak, 2009). La presència de greix abdominal i la resistència a la insulina afavoriran la manifestació de síndrome metabòlic, i per tant d'alguna de les patologies que se li associen. Entre les malalties que se li associen es troben la obesitat, la diabetis tipus 2, dislipèmia, hipertensió, síndrome poliquístic ovàric [és molt freqüent a dones premenopausiques, on la resistència a la insulina hi juga un paper molt important, ja que la insulina augmenta l'activitat de l'hormona LH] i fetge gras no associat a la ingesta alcohòlica (Bays et al., 2005) [Fig. 3].

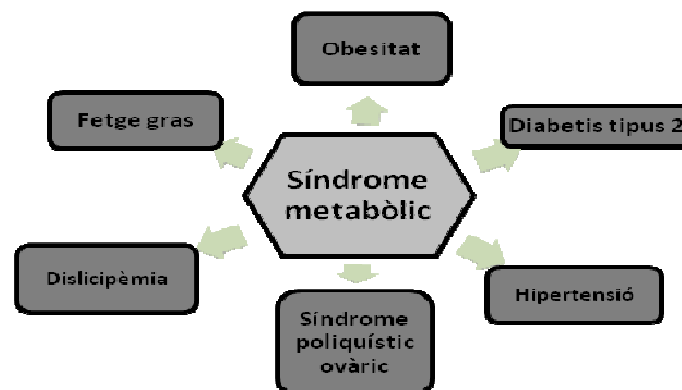


Fig. 3. Síndrome metabòlic relacionat amb les patologies com obesitat, diabetis tipus 2, hipertensió, síndrome poliquístic ovàric, dislipèmia i fetge gras no associat a la ingesta alcohòlica. Extret de: (Duvnjak and Duvnjak, 2009),

2.3 A que és deguda l'obesitat?

L'obesitat és una patologia deguda a **factors genètics, ambientals i socials**. Una petita proporció dels casos d'obesitat es deuen a la mutació d'un sol gen; aquesta mutació és una falsa mutació de fins a 11 gens diferents (Mutch and Clément, 2006). Hi ha entre 20 i 30 desordres mendelians, els pacients dels quals són clínicament obesos; és el denominat síndrome d'obesitat. A aquest síndrome s'hi troben implicats molts de gens associats a cromosomes autosòmics i sexuals (Mutch and Clément, 2006).

La denominada **obesitat poligenètica**, és el cas més comú; és quan la genètica de l'individu és susceptible a l'ambient, que promou el consum provocant la ingesta de nivells d'energia elevats. Aquest cas és el que passa actualment a la societat occidental, on els factors ambientals afavoreixen el guany de pes degut a un consum elevat d'aliments i una menor activitat física. Per tant la ingesta calòrica és superior a la combustió d'aquesta energia en activitat física. A l'obesitat es veuen alterats alguns gens, aquests afecten a la funció biològica de la regulació de la ingesta, pèrdua d'energia, metabolisme glucosídic o lipídic i el desenvolupament del teixit adipós (Mutch and Clément, 2006) [Fig. 4].

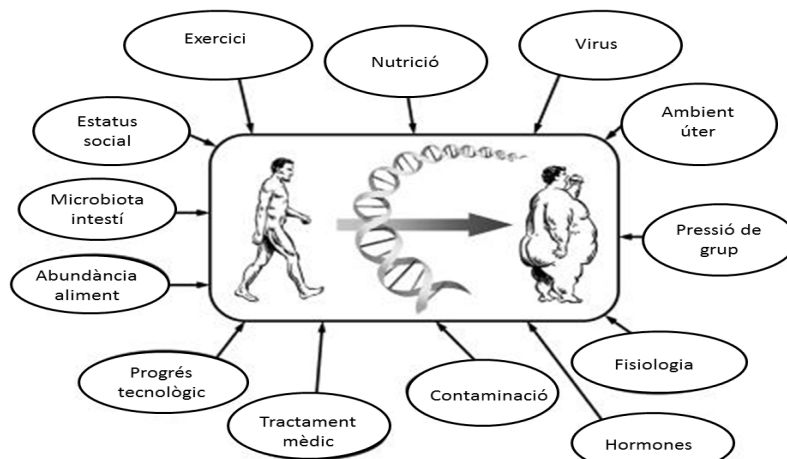


Fig. 4. Els factors genètics i ambientals seran molt importants per a una futura pre-disponibilitat a presentar obesitat; ja que poden provocar canvis que alteren el DNA, alterant algunes funcions biològiques i augmentant els casos d'obesitat en les societats més enriquides. Extreta de: (Mutch and Clément, 2006).

2.4 Hipòtesis de l'origen fetal (Barker, 2002, 2007; Barker et al., 2002).

El gran augment en l'actualitat de l'obesitat fa necessari identificar estratègies que ajudin a prevenir l'obesitat i les patologies que se li associen des del inici de la vida. En aquest sentit se sap que tenir cura de l'alimentació que es dur a terme durant l'embaràs i lactància s'ha de tenir present, ja que hi ha estudis que demostren que l'ambient on es desenvolupa l'embrió és important; degut a que aquest afectarà en al desenvolupament de futures patologies de la descendència quan aquesta sigui adulta (Barker, 2007). De fet, Barker proposa **la hipòtesis de l'origen fetal** de les malalties dels adults, ja que les condicions que es creen a l'úter i durant la infància poden augmenten o no la susceptibilitat a certes patologies (Barker, 2007). En aquest sentit, hi ha estudis epidemiològics a Noruega i Finlàndia on s'ha determinat que les condicions de pobresa alimentària augmenta el risc de patologies cardíaques quan els individus siguin adults (Barker, 2007; Barker et al., 2002). Per tant realitzant estudis geogràfics guiats per la hipòtesis inicial que una mal nutrició afecta a l'úter durant l'embaràs; provoca a la descendència canvis a l'estructura del cos, a la

fisiologia i metabolisme resultant en patologies del cor i vessaments cerebrals quan l'individu es adult (Barker, 2002).

Es pot afirmar que la nutrició, hormones i l'ambient metabòlic de la mare programaran l'estructura i fisiologia de la descendència a llarg termini. Estudis europeus determinen que un baix pes del nounats, degut a una nutrició pobre per part de la mare durant la gestació, repercuteix en l'edat adulta a patir un major risc de presentar accidents cerebrovasculars (Barker, 2007) i diabetis tipus 2 (Barker et al., 2002).

El creixement fetal es troba controlat per un seguit de complexes interaccions: genètiques, epigenètiques i factors ambientals o de l'entorn. És conegut que el *creixement intrauterí retardat [IUGR]* redueix la supervivència dels nounats, a part de presentar afectes als nounats afectant a la seva eficiència energètica. La eficiència energètica serà més gran a aquells individus que han patit IUGR, degut a que presenten *catch-up* i recuperen ràpidament el pes després del naixement (Wu et al., 2006). Per tant, el creixement de la placenta i de l'embrió vendrà determinat, en gran part, per la dieta de la mare. De fet, un major creixement és degut a una sobre-ingesta calòrica, mentre que un menor creixement i possiblement IUGR és deu a una restricció calòrica durant l'embaràs.

Hi ha tres hipòtesis diferents sobre la nutrició abans del naixement: la primera que la sobre-ingesta durant la gestació afecta amb un augment del risc a partir sobre-pes en l'edat adulta; seguida per l'altre extrem on es determina que una restricció calòrica durant la gestació augmenta també el risc de la descendència a partir sobre-pes; i finalment la tercera que contempla que una nutrició adequada durant la gestació i la lactància materna és una manera de prevenir de una futura obesitat (Martorell et al., 2001) [Fig.5].

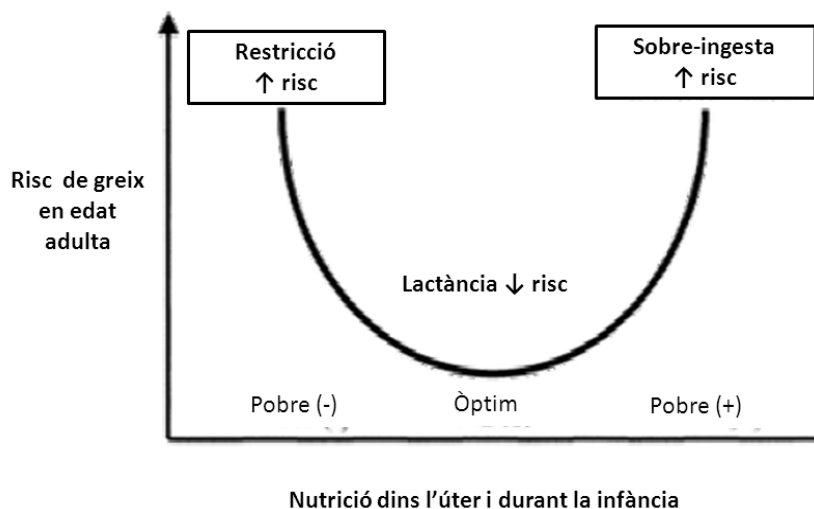


Fig.5. Hipòtesis sobre la nutrició perinatal i la posterior adipositat. Extreta de: (Martorell et al., 2001)

2.5. Restricció calòrica.

Una falta de nutrients durant l'embaràs pot conduir a l'organisme de la descendència a adaptacions permanents; afectant al seu mecanisme metabòlic i fent que la descendència presenti obesitat quan aquesta sigui adulta (McMillen et al., 2005). Un exemple emblemàtic és l'estudi de l'hambruna Holandesa, on es va veure que les dones holandeses que durant els 6 primers mesos de l'embaràs que degut a la Segona Guerra Mundial, es varen veure sotmeses a condicions alimentaries molt precàries tenguéren fills que van néixer amb un baix pes i que en l'edat adulta van presentar un elevat risc de patologies cardiovasculars, hipertensió, diabetis tipus 2 i obesitat (Barker et al., 1993; Ravelli et al., 1976). Per tant, una

restricció calòrica durant l'embaràs es tradueix en un baix pes del nounat, associant-se a un predisponibilitat de l'adult a presentar obesitat, si bé, s'ha observat que dependrà del tipus de restricció, del temps d'exposició i del sexe de l'individu. És més, si la restricció s'aplica en diferents fases de l'embaràs presenta efectes diferents a la descendència. En rates, per aquells casos en que la restricció arriba al 50% des del dia 10 de l'embaràs fins al dia del part; la descendència mostra restricció en el creixement intrauterí, però recupera ràpidament el pes després de néixer [catch-up], en aquests casos tan mascles com femelles comencen a ser obesos a partir dels 9 mesos (revissat a Picó et al., 2012). **La restricció calòrica durant la gestació afecta a la progènie amb creixement intrauterí retardat [IUGR], síndrome metabòlic i afecta al metabolisme dels carbohidrats augmentant el mecanisme de la glucosa degut a l'augment de la sensibilitat de la insulina.** La preferència per determinats aliments de la descendència també es un factor important que es determina durant la gestació i restricció calòrica. Aquesta ingesta a la descendència es troba en alguns casos desregulada degut a alteracions de l'hipotàlem; i a la baixa capacitat de respondre front a la insulina i leptina (revissat a Picó et al., 2012).

Per altra banda, una restricció calòrica durant la lactància normalment es tradueix en menor pes corporal de la descendència. És més, si es controla la ingesta calòrica o hi ha una restricció proteica, durant la lactància, s'associa a una millora de la sensibilitat de la insulina i leptina quan la descendència sigui adulta (revissat Picó et al., 2012). Molts estudis realitzats sobre la restricció calòrica durant la lactància mostren aquest efectes de la disminució del pes corporal en la descendència. Per exemple, quan hi ha una restricció del 30% la progènie presenta una pèrdua de pes, a part d'un descens de la grassa corporal; sense afectar a la mida de l'individu. Aquesta pèrdua de pes es deu a la baixa ingesta (Palou et al., 2010). Per tant, una restricció calòrica durant la lactància exerceix efectes contra l'obesitat i millora la salut metabòlica de la descendència, sense afectar al correcte desenvolupament de l'individu (Picó et al., 2012)[Taula2].

Taula 2. Resum dels efectes de la restricció calòrica tant durant el període de gestació com el de lactància. S'han classificat cada un dels efectes en beneficiosos o perjudicial depenent de la com afecta a la descendència a la seva guany de pes i per tant predisposició a l'obesitat. Catch-up: correspon a la recuperació ràpida de pes després del naixement d'un individu amb un baix pes inicial. IUGR: creixement intrauterí retardat.

Efectes a la descendència		Beneficis/perjudicial	
Restricció calòrica	Gestació	Catch-up	Perjudicial
		IUGR	Perjudicial
		Síndrome metabòlic	Perjudicial
		Metabolisme carbohidrats	Perjudicial
		Predisposició obesitat	Perjudicial
	Lactància	[Deslletament]Catch-up	Perjudicial
		Pèrdua de grassa corporal	Perjudicial
		Manteniment de la mida	Beneficis
		No predisposició obesitat	Beneficis

La restricció calòrica no és el que passa sobretot en els països enriquets; passarà més bé el contrari una sobre-ingesta calòrica. L'obesitat materna durant la gestació i l'embaràs amb diabetis associada a la mare, representa un problema social actual. No sols afecta a la mare, com és obvi, sinó que també presenta efectes en la descendència (Nathanielsz et al., 2007).

En experiments duts a terme en rosegadors, s'ha determinat que una dieta de cafeteria o alta amb greixos [HF=high fat] es veu que indueix obesitat, resistència a la insulina i leptina, hipertensió, pàncrees gras i fetge gras no associat a ingesta alcohòlica a la descendència. També s'ha determinat que aquesta dieta HF afecta al contingut de grassa

de la mare, induint hiper-leptinemia i resistència a la insulina de la descendència augmentant el pes quan aquesta sigui adulta. Alterar la producció i regulació de la leptina pot suposar canvis importants a d'hipotàlem alterant-se gens involucrats en el control del apetit i en el balanç d'energia. Aquesta és una evidència de l'alteració del metabolisme del múscul esquelètic i la dieta HF de la mare durant l'embaràs que afecta a l'estructura i funció de la placenta (Li et al., 2011) [Fig. 6]. A més, també s'ha observat que una sobre-nutrició de la mare augmenta l'adipositat, intolerància a la glucosa i altera el desig d'aliments de la descendència (Li et al., 2011). Altres experiments duts a terme a altres animals menys emprats en experimentació, com és el cas de l'ovella, també han vist que una obesitat materna predisposa a alterar el creixement i deixa empremtes metabòliques a la descendència. A la meitat de la gestació l'embrió presenta hiperglucèmia, híper-insulinèmia i augment del pes del pàncrees i del nombre de cèl·lules β del pàncrees. És més, una sobre-ingesta de part de la mare durant l'embaràs resulta en una desregulació de del gen estimulador de peroxisomes activat per al receptor gamma [PPAR- γ : *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*] activant els gens de la grassa visceral de la descendència i conseqüentment augment del greix subcutani (Li et al., 2011). El efectes de la sobre-alimentació materna, que provoquen modificacions que afecten a diferents teixits de la descendència, són en general resistència a la insulina, a més de suposa problemes d'obesitat i desordre metabòlic a la descendència (Alfaradhi and Ozanne, 2011) [Fig. 6].

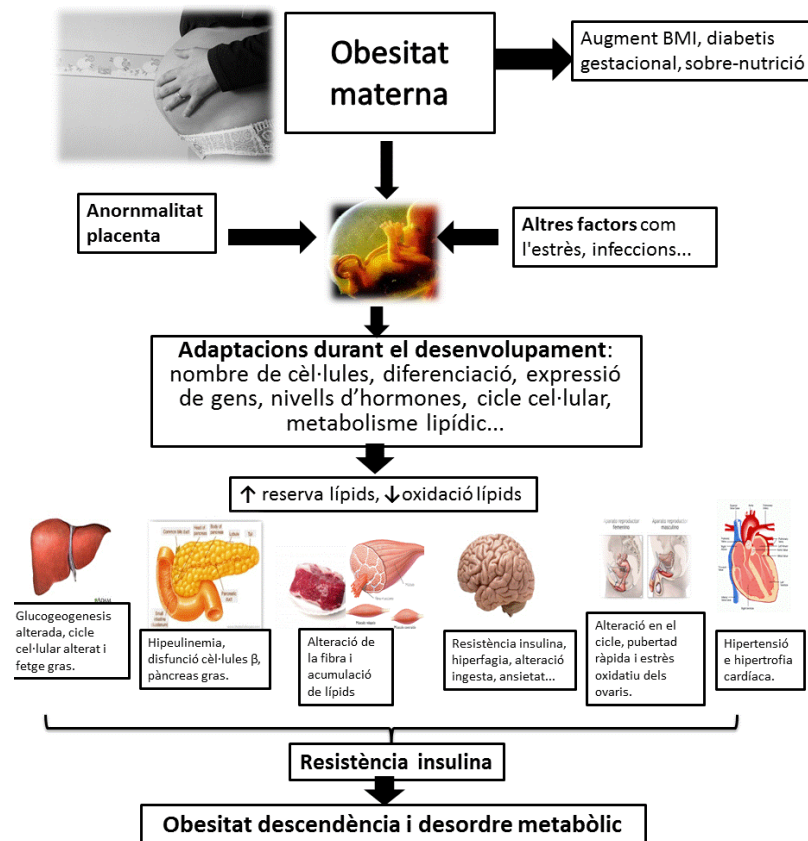


Fig.6. Efectes de l'obesitat materna: efectes que produeix a la mare com augment de BMI [índex de massa corporal], diabetis gestacional... i efectes a la descendència tant a la formació i funció de la placenta afectant directament al desenvolupament de l'embrió. Entre els problemes de la descendència destaca l'augment de la reserva de lípids i una disminució de l'oxidació del mateixos. A part de presentar efectes diferents per a cada un dels teixits. Adaptat de (Alfaradhi and Ozanne, 2011; Li et al., 2011).

Recentment s'ha determinat que una dieta HF crònica del pare provoca una disfunció de les cèl·lules β del pàncrees a la descendència femenina a la primera generació. La dieta HF del pare afecta a la expressió de fins a 642 gens dels illots pancreàtics de la descendència femella quan aquesta sigui adult, programant una disfunció de les cèl·lules β

que són les encarregades de la secreció de insulina. Aquests gens alterats afecten a la producció d'ATP, transport de cations, citoesquelet i transport intracel·lular (Ng et al., 2010). Per tant, tan la dieta del pare com la de la mare serà important tant per a la descendència com per als propis progenitors.

2.6. Importància de la epigenètica.

Són nombrosos els factors que es troben implicats en el desenvolupament de obesitat i diabetis tipus 2 de la descendència quan la mare presenta obesitat o sobre-ingesta calòrica. Un dels mecanismes que poden explicar aquests efectes són els mecanismes epigenètics. La epigenètica s'entén com la regulació de gens mitjançant processos químics que no suposen canvis en el DNA, però poden modificar el fenotip de l'individu i/o de la descendència. Un exemple és les modificacions que es duen a terme dins l'úter, afectant a l'expressió de gens implicats en la regulació de la ingesta; que predisposaran a la descendència per a una major o menor ingesta. Així doncs, dins l'úter, es pot veure alterada l'expressió d'alguns gens i per tant afectar a l'expressió de les corresponents proteïnes; aquest fet provoca canvis en el metabolisme cel·lular augmentant la probabilitat de partir obesitat, diabetis tipus 2 i síndrome metabòlic (Alfaradhi and Ozanne, 2011). El nucli arqueat (*arcuate nucleus*, ARC), principal centre de control de la ingesta, conté unes neurones que expressen al gen del *orexigenic neuropeptide Y* [NPY] i unes altres que expressen el pèptid anorexigenic (proopiomelanocortina) [POMC]. Una desregulació d'aquests neuropèptids s'associa amb l'obesitat. S'ha observat que tant la síntesis de NPY com la seva secreció augmenta en els casos d'obesitat; per contra la síntesis i secreció de POMC és menor en els casos d'obesitat. L'augment de NPY i disminució de POMC s'associa a resistència a la insulina i leptina, provocant una sobre-ingesta calòrica i per tant obesitat, diabetis tipus 2 i síndrome metabòlic (Alfaradhi and Ozanne, 2011) [Fig. 7].

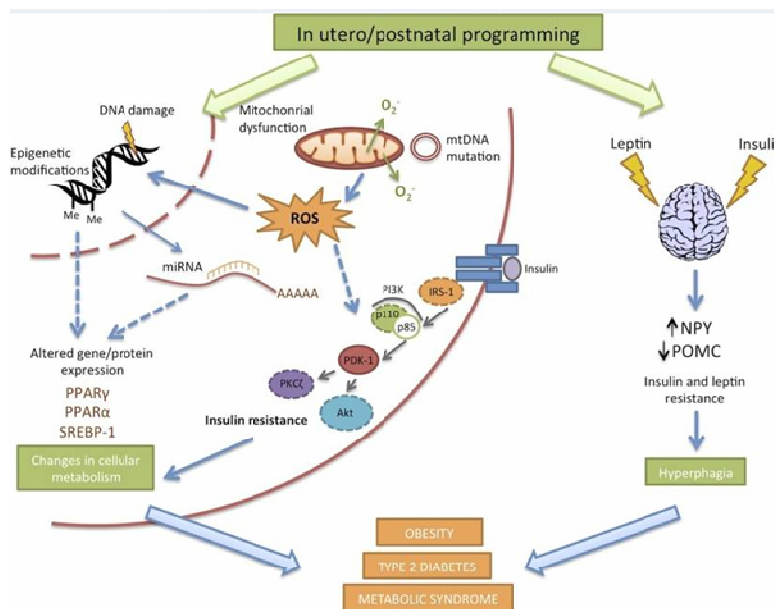


Fig. 7. Exemple dels mecanismes que es duen a terme durant la gestació en resposta a una sobre-ingesta materna que predisposa a una major ingesta (Alfaradhi and Ozanne, 2011).

3. Materials i mètodes

Es va dur a terme una revisió bibliogràfica de l'estat actual de la sobre-ingesta dels diferent tipus de macronutrients durant la gestació i/o lactància; i com aquesta afecta a la descendència augmentat o reduint el risc de patir patologies relacionades amb l'obesitat.

Per això, s'ha utilitzat una base de dades americana de lliure accés *PubMed* [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]. Es va fer una recerca a través de paraules clau com sobre-ingesta calòrica durant la gestació i lactància, dietes riques amb hidrats de carboni, proteïnes i greixos....

Per a la gestió de la bibliografia s'ha emprat un paquet informàtic de lliure accés, *EndNote* [<https://www.myendnoteweb.com/EndNoteWeb.html?returnCode=ROUTER.Unauthorized&SrcApp=CR&Init=Yes>]. Aquest programa permet crear una base de dades personal, les cites de les quals poden ser extretes de revistes, llibres i recursos electrònics i insertades a documents Word.

4. Resultats.

Tradicionalment, quan es parla de sobre-ingesta es refereix a una sobre-ingesta calòrica i en concret amb una dieta rica en greixos. Si bé, el terme de sobre-ingesta es pot referir a altres tipus de macronutrients com pot ser: d'hidrats de carboni, proteïna o lípids.

Les dietes riques en greixos són molt freqüents a les societats occidentals; igual passarà amb les dietes riques amb hidrats de carboni que són aquelles que es troben molt relacionades amb la bolleria, sucres refinats i begudes ensucrades. Per contra les dietes riques amb proteïnes, es troben molt al ordre del dia degut a les dietes dissociades, on la combinació de greixos amb proteïna suposa una pèrdua ràpida de pes en un període de temps breu.

Per tant, pareix interessant veure quin són els efectes de diferent tipus de sobrealimentació materna durant la gestació i/o lactància sobre la descendència, en concret com afecta a la predisposició a partir certes patologies associades a la dieta. Per això, s'ha realitzat una recerca bibliogràfica per tal de fer una revisió de l'estat actual del tema.

4.1 Sobre-ingesta de hidrats de Carboni.

Quan hi ha una ingesta d'hidrats de carboni [HC], aquests són derivats a la glucòlisis on seran convertits en energia per poder mantenir i formar noves cèl·lules. Quan hi ha un excés, s'emmagatzemaran al fetge i múscul en forma de glucogen [glucogenogenesis]. I quan les reserves de glucogen ja són importats, i hi ha sobre-ingesta de HC aquests seran destinats a la lipogènesis per a formar greix corporal. Sabent el que passa en un individu adult, i que l'alimentació de la mare afecta a la descendència (Barker, 2007), és important determinar com afecta una sobre-ingesta de HC de la mare a la descendència i com afectarà a la predisposició de la descendència a partir certes patologies.

Es faran dues subdivisions, que corresponen amb els hidrats de carboni més freqüents en la dieta; sucrosa i fructosa que són els més estudiats a la bibliografia.

4.1.1 Sucrosa:

Estudis han determinat els efectes d'una dieta rica en sucrosa [HSD: *high sucrose diet*] afecta a llarg termini a la descendència, amb un augment a la predisposició a patir síndrome metabòlic (Sedová et al., 2007). Una HSD materna també provoca a la descendència una alteració a la sensibilitat de la insulina en el múscul esquelètic (Sedová et al., 2007). Els nivells de glucosa i lípids són superiors a aquella progènie de mares que durant la gestació van ingerir una HSD (D'Alessandro et al., 2012). Aquesta descendència presenta també un augment del contingut de triglicèrids al fetge, i una inadequada distribució de colesterol dins de lipoproteïnes. La capacitat d'emmagatzemar l'excés de la ingesta en forma de triglicèrids [TG] en el fetge o teixit adipós es troba augmentat a la descendència de mares alimentades amb una HSD durant la gestació (Sedová et al., 2007), igual que el que passa en la descendència de mares alimentades amb una dieta rica en greixos [HFD=*high fat diet*] (Buckley et al., 2005). A més quan la descendència de mares sotmeses a HSD durant la gestació, reben també aquest tipus de dieta durant la edat adulta, presenten un estat de dislipèmia augmentada amb la secreció de VLDL [lipoproteïnes de molt baixa densitat] i una disminució de triacilglicèrids al fetge. Per tant, una HSD es troba associada a canvis en el metabolisme de lípids i glucosa (D'Alessandro et al., 2012).

Es va dur a terme un estudi, on es volia determinar els efectes de la sobreingesta de sucrosa durant la gestació. A la descendència es va poder observar un augment de la sensibilitat de la insulina al múscul esquelètic, juntament amb un augment de la concentració d'adinopectina (Sedová et al., 2007) Es sap que nivells baixos d'adinopectina són indicatius de obesitat, resistència a la insulina i fetge gras no associat a la ingesta alcohòlica (Haluzik, 2005). Es pot especular que la adaptació metabòlica a MSHD [mares sotmeses a una dieta rica en sucrosa] consisteix en derivar TG lluny del múscul, que és un teixit important per a la sensibilitat a la insulina de tot l'organisme; i el que fa es enviar el TG a altres teixits com el fetge i teixit adipós. Per tant, es veurà augmentat el teixit adipós i el fetge gras. Aquest fet, presenta afectes en el cas de la tolerància a la glucosa, que serà la mateixa per a quasi tots els teixits, a excepció del múscul esquelètic que ha millorat la tolerància a la glucosa. Tot i que, el mecanisme no és molt clar (Sedová et al., 2007) .

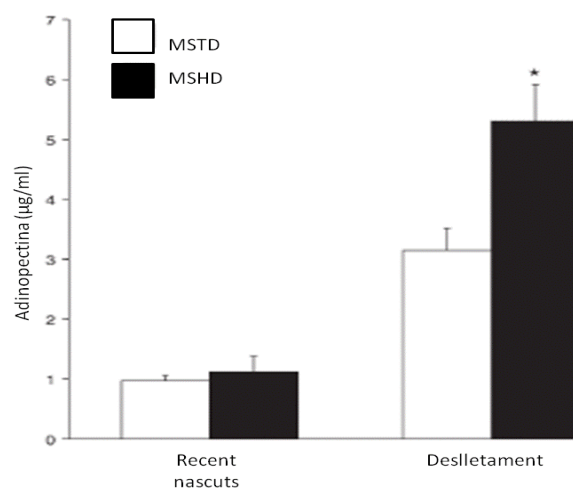


Fig. 8 Nivells d'adinopectina de la descendència que, en el moment del naixement i després de separar-les de les mares. MSTD: mares foren sotmeses a una dieta Standard; MSHD: mares foren sotmeses a una dieta rica en sucrosa durant gestació i lactància. (Sedová et al., 2007)

A la figura 8 es veu, que quan es comparen els nivells d'adinopectina circulant, amb unes condicions controls i una HSD, la descendència en el moment que es separa de la mare presenta una quantitat major d'adinopectina que aquella descendència que la mare es va alimentar durant la gestació i lactància de una HSD (Sedová et al., 2007).

Quan durant la gestació la mare s'alimenta amb un excés de sucrosa, l'embrió comença a augmentar la seva síntesis de lípids al fetge degut a l'excés de glucosa de la mare. S'ha observat que també es troben incrementats els nivells de insulina i glucosa de la sang de la descendència (Oliveros et al., 1997).

La glucosa és la principal font d'energia per al creixement de l'embrió (Alvarez-Ordás et al., 1992), d'aquí la importància de la ingesta de glucosa durant la gestació. Una dieta rica en sucrosa [**HSD**; *high glucose diet*] afecta al fenotip de la mare i a la descendència augmentant la sensibilitat de la glucosa i àcids grassos de cadena llarga de les neurones del nucli ventromedial de l'hipotàlem. Això implica que la descendència quan sigui adulta presentarà una predisposició a patir sobrepès quan s'alimenta de una dieta rica en glucosa igual que el que passa amb una sobre-ingesta de lípids (Le Foll et al., 2009).

Per altra banda, la sobre-ingesta de sucrosa durant la gestació, altera els canals de Ca^{2+} i K^+ de les artèries mesentèriques de la descendència. Estudis electrofisiològics en la descendència demostren una disminució de la densitat dels canals de Ca^{2+} i K^+ , afectant a la despolarització de membrana. Aquest fet suposa problemes cardiovasculars des dels inicis fetals (Li et al., 2012).

4.1.2 Fructosa:

S'ha observat que la sobre-ingesta de glucosa i fructosa durant gestació i lactància indueix canvis materns i també canvis en el metabolisme de la descendència. La síntesis de lípids a cèl·lules del teixit adipós, en resposta a la estimulació de la insulina, és superior en els grups d'animals que han estat sotmesos a una dieta rica en fructosa [**HFru**; *high fructose*] i/o una dieta rica en glucosa [**HGD**; *high glucose*]; sempre i quan es compara amb les condicions control (Jen et al., 1991). Si aquesta dieta es dur a terme durant la gestació i lactància la descendència, sobretot els mascles, cauen en desordres neuroendocrins i metabòlics. Aquest fet es determina per la vulnerabilitat de la descendència a patir sobrepès/obesitat quan aquesta sigui adulta (Alzamendi et al., 2010).

Es va determinar que una dieta HFru durant la gestació i lactància altera el creixement de la placenta, provocant canvis específics segons el sexe al fetus i al nònat; i a la seva regulació endocrina. En el cas de la descendència femenina hi ha un augment de la concentració de leptina i glucosa en sang. Una de les possibles causes de l'augment de la leptina en la descendència de les mares HFru, és l'augment de la producció de leptina per part de l'estómac; tot i que es pot pensar que la mare produeix llet amb més leptina i aquesta es absorbeix per la mucosa gàstrica [*Fig. 9*]. Com a conseqüència dels nivells elevats de leptina, es pot dir que les femelles són més vulnerables a patir un futur risc metabòlic quan durant la seva gestació les mares van estar sotmeses a una HFru, afectant possiblement de manera negativa al seu metabolisme; i per tant, a la seva salut. Per contra, no es veuen alterats els nivells d'insulina en cap cas (Vickers et al., 2011).

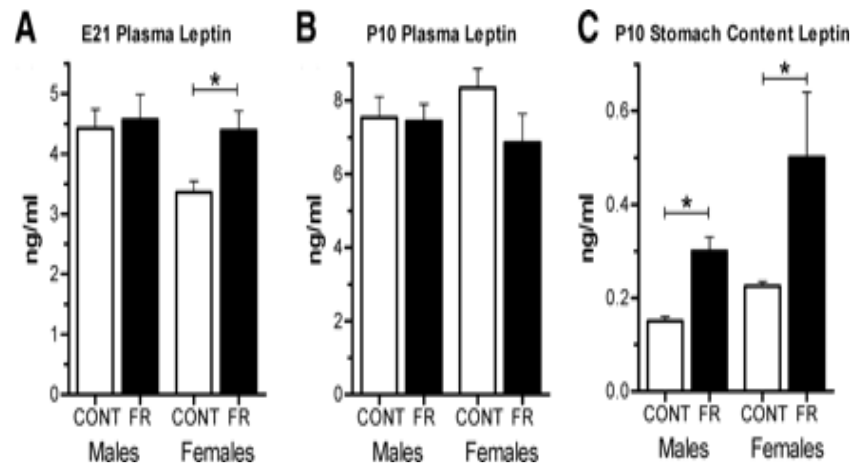


Fig. 9. Nivells de leptina a l'estómac, de la descendència a mascles i femelles. Cont: mares control, alimentades amb una dieta Standard; FR: mares que varen estar sotmeses a una dieta rica en fructosa gestació i lactància. E21: dia 21 embrionàric. P10: dia 10 després del naixement. Extret: (Vickers et al., 2011).

És va fer un experiment amb rates, on l'alimentació de les mares era normal, però hi havia un grup on les mares tenien una suplementació de xocolata i beguda amb fructosa. Les mares amb la suplementació augmentaren el pes, índex de greix corporal i el consum calòric durant l'embaràs. La descendència va presentar IUGR, implicant un baix pes en el naixement. Durant la lactància, les mares seguiren amb la mateixa dieta; i la descendència va augmentar ràpidament la seva grassa corporal [catch-up] i va disminuir la funcionalitat del fetge. Sugerint que una alimentació amb una suplementació de xocolata i beguda amb fructosa durant la gestació i lactància presentava efectes negatius per al correcte desenvolupament de la descendència (Zhang et al., 2011).

4.1.3 Resum.

Es pot concloure que una sobre-ingesta de carbohidrats durant la gestació, afecta negativament a la descendència. En general, els efectes de una sobre-ingesta calòrica d'hidrats de carboni és un augment del pes de la descendència (Alzamendi et al., 2010; Jen et al., 1991; Le Foll et al., 2009), augment del greix corporal (Alzamendi et al., 2010; Jen et al., 1991) i per tant major adipositat i alliberació de adinopectina, tot i que no hauria de ser-ho (Sedová et al., 2007); problemes cardiovasculars provocats per la disminució dels canals Ca^{2+} i K^+ (Li et al., 2012); augment de l'activitat del fetge (Oliveros et al., 1997; Sedová et al., 2007) i dislipèmia (D'Alessandro et al., 2012).

4.2 Sobre-ingesta proteica.

Les dietes riques en proteïnes (**HP: high protein**) durant la gestació i lactància afectaran a la descendència fent que aquesta presenti un baix pes al nàixer. Aquest fet es troba relacionat amb una reducció de la glàndula mamària de la mare i una reducció de la quantitat de gens relacionats amb la lactància; en particular hi ha una disminució de l'abundància mRNA de α -lactoalbúmina; (Kucia et al., 2011). A més, s'ha descrit que en la descendència de mares alimentades amb dietes HP, afecta sobre la estructura i funció de la mucosa intestinal (Mickiewicz et al., 2012). La longitud dels vilis intestinals i el nombre d'eritròcits amb grans vacuoles lisosomals, es veu augmentat en aquella descendència que la mare va ser alimentada durant la lactància a una HP. Aquest fet es deu a la elevada capacitat d'absorbir la llet materna, per tal d'absorbir el màxim d'energia, tant macro-nutrients com substàncies biològicament actives com són les hormones i alguns factors de

transcripció, que seran importants per al correcte desenvolupament de l'intestí (Kelly et al., 1991).

Una dieta rica en proteïnes i pobre en hidrats de carboni és molt efectiva per a combatre l'obesitat i perdre pes en un període de temps molt breu (Noakes et al., 2005). Aquests tipus de dietes quan es duen a terme durant la gestació afecta a la descendència provocant IUGR fet que ha estat observat a ratolins (Daenzer et al., 2002) i porcs (Metges et al., 2012; Rehfeldt et al., 2012b). Per contra si aquesta dieta es dur a terme durant la lactància i no durant la gestació, presenta afectes negatius sobre el desenvolupament del múscul esquelètic fet que presenti una taxa de creixement elevada (Rehfeldt et al., 2012a).

Elevats nivells de proteïna durant la gestació programen el metabolisme de la descendència, de tal manera que les reserves de greix augmenten de manera significativa. Per tant, la ingesta de proteïna durant el infància i la posterior adipositat es troben molt relacionats (Daenzer et al., 2002).

En funció de la dieta HP sigui durant la gestació i del període d'exposició de la mateixa; presenta afectes en la descendència augmentat la expressió de mRNA de gens relacionats amb el cicle cel·lular, metabolisme energètic, vies de senyalització de factors de creixement i el metabolisme d'àcids grassos. Aquesta sobre-expressió de mRNA podria indicar la susceptibilitat de la descendència a patir canvis metabòlics, destacant la predisposició a desordres metabòlics quan els individus siguin adults (Oster et al., 2012). Una altre de les conseqüències de una dieta HP durant la gestació és IUGR. Aquest és deu al pes de la mare, greix, metabòlits i hormones circulants de la mare; aquestes propietats afecten a la mare estimulant la lipogènesis, ureagènesis i glucogenogènesis (Metges et al., 2012). Com a conseqüència es produeix IUGR a la descendència, provocant una reducció significativa del creixement del teixit adipós (Rehfeldt et al., 2012b).

Es va dur a terme un estudi experimental sobre porc. Hi havia 3 grups, on les diferents mares eren alimentades amb una dieta normal [AP], elevada [HP] i baixa [LP] de proteïna durant la gestació i lactància (Rehfeldt et al., 2012b). Tan la dieta materna HP com la LP, provoca una reducció d'un 10% del pes de la descendència. El pes a dia 1 del naixement, és significativament baix a la descendència que va estar sotmesa a dieta LP; per contra no hi ha diferències significatives si es comparen els pesos a dia 1 de la descendència que va estar sotmesa durant la gestació a una HP i AP. Per la massa muscular, es pot observar que la LP és la que presenta una menor massa si es compara amb HP i AP; i no es trobaren diferències importants enter HP i AP. Els mateixos efectes es podran observar en el greix subcutani de la descendència (Rehfeldt et al., 2012b) [Taula 3].

Taula 3. Composició corporal de cria de porc al dia del naixement; després d'estar sotmès a diferents tipus de dietes. AP: concentració adequada de proteïna. HP: concentració elevada de proteïna. LP: concentració baixa de proteïna. Adaptació de: (Rehfeldt et al., 2012b).

	AP	HP	LP
Pes al néixer (g)	1368±40	1226±37	1235±37
Pes a dia 1 (g)	1482±60	1327±51	1268±51
Teixit muscular (g)	222.3±10.8	202.9±9.1	190.9±9.1
Grassa subcutània (g)	55.3±3.0	46.4±2.5	45.9±2.5

El baix pes en el moment del naixement i la recuperació posterior [HP i LP] es troba associada a un IUGR. Els anàlisis del múscul esquelètic demostren que la formació de miofibres durant el període perinatal es troba disminuït en resposta a una dieta LP; per contra, no hi ha influència per part d'una HP. La estructura del teixit adipós subcutani

disminueix en resposta a una HP i LP durant la gestació; aquest fet es degut a una reducció del 23-28% dels adipòcits madurs, ja que es troba reduïda la adipogènesis (Rehfeldt et al., 2012b)

Per tant, sobre-ingesta HP durant la gestació afecta a una disminució de la glàndula mamària i per tant menys α -lactoalbúmina (Kucia et al., 2011). La composició de la llet materna afectarà al desenvolupament de la mucosa intestinal de la descendència, fent que es desenvolupi correctament els intestins; augmentat la capacitat d'absorbir els nutrients presents a la llet (Mickiewicz et al., 2012). Durant la gestació la descendència desenvoluparà IUGR (Daenzer et al., 2002; Metges et al., 2012; Rehfeldt et al., 2012b), és reduït el creixement del teixit adipós (Rehfeldt et al., 2012b), però augmenta la seva deposició quan aquesta descendència es sotmet a una dieta control (Daenzer et al., 2002). És produït una sobre-expressió en la descendència de mRNA de gens relacionats amb el cicle cel·lular, metabolisme energètic i lipídic i vies de senyalització de factors de creixement; suposant una predisposició a la patir obesitat en un futur (Oster et al., 2012). No s'han trobat articles referents a problemes cardiovasculars i dietes riques amb proteïnes durant la gestació i/o lactància, tampoc hi ha informació referent a problemes a la funcionalitat del feto, ni diabetis.

4.3 Sobre-ingesta lípids.

Sobre-ingesta calòrica de lípids [*high fat diet*=HFD] afecta a la mare amb acumulació lípids. Aquesta HFD també té conseqüències sobre la descendència augmentat l'estrès oxidatiu, resistència a la insulina, desequilibri energètic e inflamació; com a conseqüència hi ha un dany a la mitocondria que induïx apoptosi, alterant els canals Ca^{2+} provocant disfunció contràctil del miocardi i remodelació cardíaca (Dong et al., 2012). Es veuran augmentats els problemes cardiovasculars per una disfunció del teixit endotelial (Khan et al., 2005). Per tant una expressió del fetus a la HFD de la mare augmenta ràpidament el risc de desordres metabòlics i cardíacs (Franco et al., 2012) [Fig. 10].

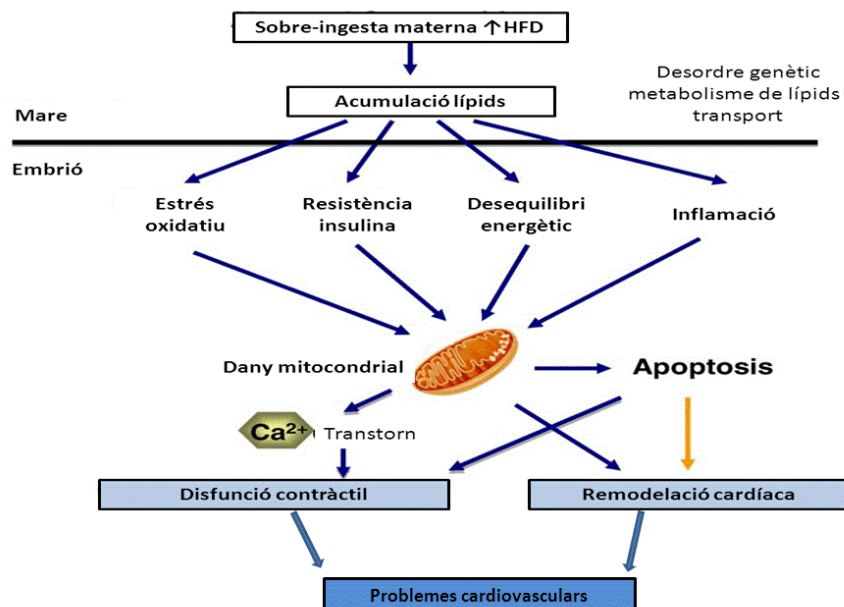


Fig. 10. Efectes de una HFD durant la gestació i lactància i mecanismes possiblement involucrats als canvis cardiovasculars de la descendència. Extret de: (Dong et al., 2012).

La HFD afecta a la descendència augmentant la resistència a la leptina a l'hipotàlem, aquest fet afecta a la progènie augmentant el seu pes (Férezou-Viala et al., 2007). Aquesta resistència a la leptina es dona si sobretot la HFD és durant la lactància. Determinant la disfunció de la glàndules tiroides i adrenal a la descendència masculina, i contribuint al desenvolupament de malalties cardiovasculars (Franco et al., 2012).

Hi ha moltes evidències que una HFD durant la gestació afecta directament a la descendència i al seu fetge. Augmentant els nivells de triglicèrids i estrès oxidatiu, amb el desenvolupament de fetge gras (McCurdy et al., 2009). Aquest fetge gras es troba acompanyat de canvis estructurals als hepatòcits, i alteracions en el metabolisme dels carbohidrats i resistència a la insulina com a resultat de la hiper-insulinèmia (Souza-Mello et al., 2010). Aquesta hiper-insulinèmia es deu a un canvi a la morfologia del pàncrees, a més d'un major depòsit de greix a individus adults (Gregorio et al., 2012).

L'expressió genètica de la mitocondria es veu afectada, així com la quantitat de DNA mitocondrial present al fetge de la descendència la qual ha estat sotmesa a una HFD (Taylor et al., 2005). Degut a la regulació de l'expressió del DNA mitocondrial es veu alterada l'activitat de la proliferació de peroxisomes activades per el receptor gamma [Ppargc-1 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha] que té un paper molt important en la homeòstasi de la glucosa i la acumulació de greix en els teixits (Burgueño et al., 2012). Un conseqüència més de una HFD és IUGR, que programa als adipòcits, de manera que augmenta la lipogènesis i la proliferació del adipòcits, contribuint al desenvolupament d'obesitat (Desai and Ross, 2011).

Com bé va determinar Barker, la dieta de la mare afecta a la descendència augmentant o no la possibilitat de patir alguna patologia. Estudis recents, han determinat que les citoquines inflamatòries, nutrients [grassa o glucosa] i hormones [insulina o leptina] afecten al desenvolupament de la descendència. Un fetus que ha estat exposat a un HFD és més susceptible a desenvolupar certes malalties mentals com ansietat, depressió, dèficit d'atenció, hiperactivitat i autisme. El causant de tots aquests problemes es l'alteració del sistemes serotoninèrgic degut a la dieta HFD de la mare durant la gestació (Sullivan et al., 2012).

Per tant, la sobreingesta de grasses durant la gestació i lactància afecten a la descendència augmentat la predisposició a patir síndrome metabòlic (Srinivasan et al., 2006). Recentment s'ha determinat que els diferents àcids grassos no afecten per igual. Un excés d'àcids grassos ω -6 o quantitat inadequada de ω -3 afecta al desenvolupament de teixits lipídics i neuro-endocrins; i vies metabòliques relacionades amb la programació metabòlica. Afectant de manera diferent a la descendència (Innis, 2011) [Fig. 11].

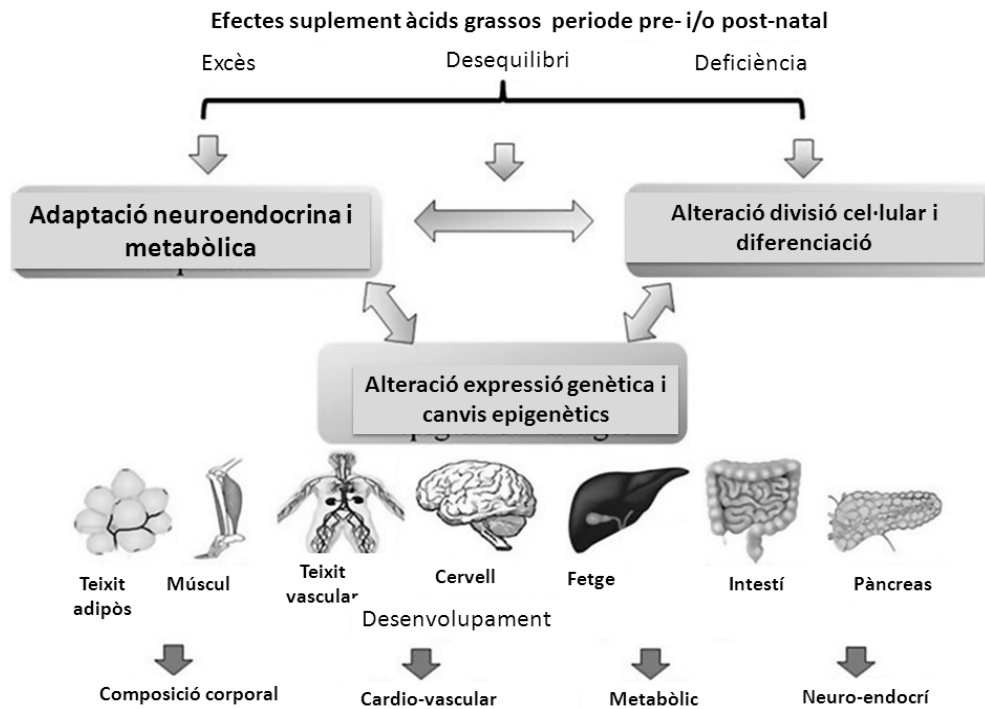


Fig. 11. Efectes de l'excés, desequilibri i deficiència d'una suplementació d'àcids grassos durant el període pre- i/o post-natal. Afectant a la composició corporal del teixit adipós, múscul i teixit cardiovascular; canvis metabòlics sobretot del fetge i problemes neuroendocrí de l'intestí i pàncreas. Adaptació de (Innis, 2011).

Una suplementació amb un excés de greix durant gestació i lactància, presentarà una programació metabòlica diferent a la descendència amb una predisposició o prevenció de l'obesitat quan sigui adulta. A més, de una resistència a la leptina depenent del tipus de greix que sigui. Una suplementació amb margarina [ric amb PUFA], comparat amb altres greixos com l'oli d'oliva [ric amb MUFA] o mantega [ric amb SFA] programa a la descendència a augmentar la sensibilitat de la leptina i baixar la preferència per als aliments rics en greixos, protegint a l'organisme d'un augment del pes. Observant el guany de pes corporal de la descendència del mes 4 fins al mes 6; es pot determinar que als 4 mesos no hi ha diferències significatives entre els diferents grups d'animals. Per contra, als 6 mesos si es poden observar diferències a tots els grups que durant la gestació van estar sotmesos a una dieta rica en greixos presenten un major pes, si durant un període de dos mesos es sotmeten a una dieta rica en greixos; hi ha una excepció amb les femelles el grup de la margarina que són les que menys augmenten de pes si es compara amb els altres grups (Sánchez et al., 2012) [Fig. 12].

Per tant, hi ha diferents efectes depenent del diferent tipus de greix. Afectant de manera diferent al desenvolupament d'estructures hipotalàmiques relacionades amb el control de la ingesta alimentària (Sánchez et al., 2012). Els animals de mares suplementades amb margarina durant el final de la gestació y la lactància, comparat amb altres greixos, pot programar a la descendència a una major sensibilitat a la insulina y a una menor preferència pels aliments rics amb greixos, de tal manera, que pot conferir una certa protecció contra l'augment de pes que a l'edat adulta, particularment amb un ambient obesogènec (Sánchez et al., 2012) [Fig. 13].

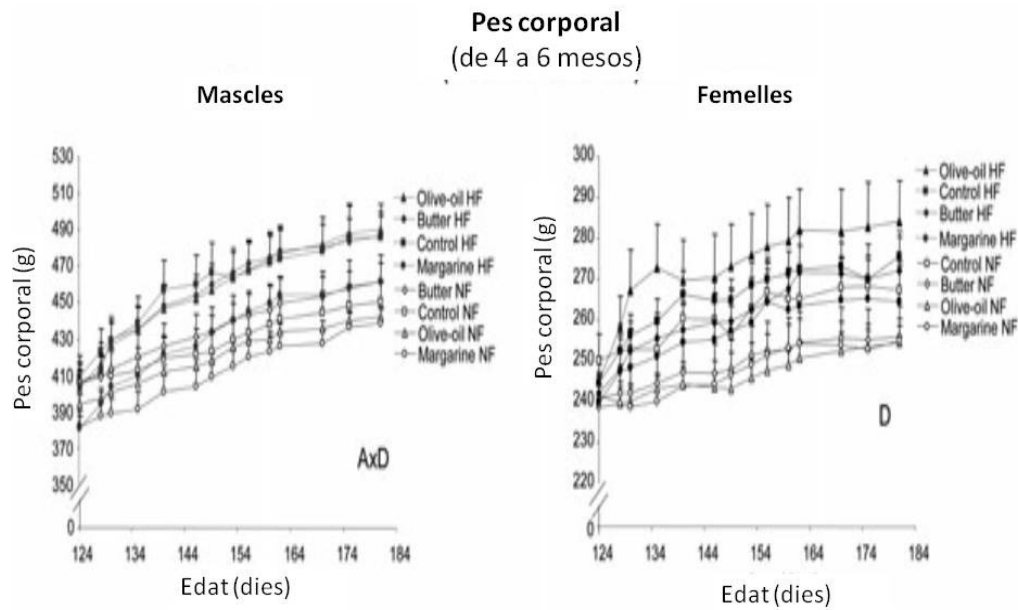


Fig. 12. Pes corporal des dels 4 mesos fins als 6 mesos, amb descendència mascles i femelles que van tenir una suplementació del 30% de diferents greixos (oli d'oliva, margarina i mantega) durant la gestació i lactància. Aquestes cries després del deslletament van ser alimentades amb una dieta normal fins als 4 mesos; i posteriorment ses van sotmetre a una dieta normal o rica en greixos fins als 6 mesos (Sánchez et al., 2012).

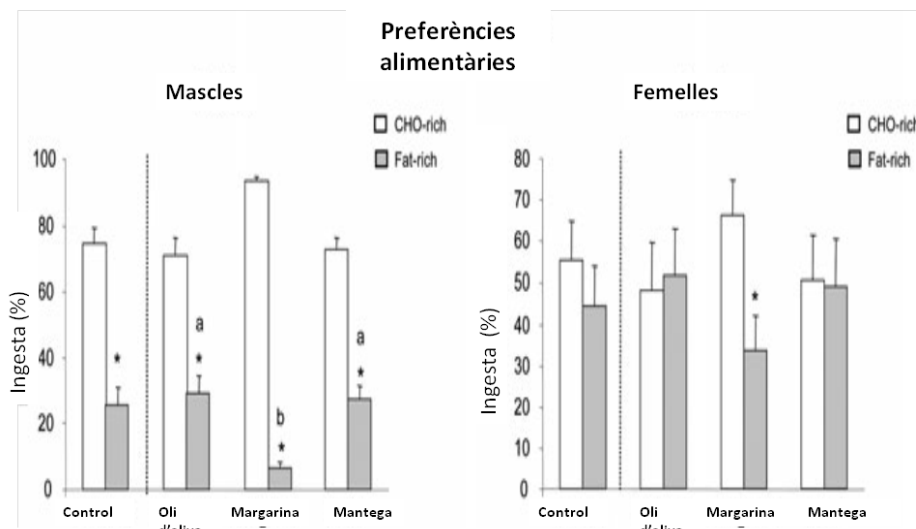


Fig. 13. Preferències alimentàries de la descendència als 3 mesos d'edat, les mares de les quals varen estar sotmeses a un suplement d'un 30% de diferents greixos (oli d'oliva, margarina i mantega) durant gestació i lactància (Sánchez et al., 2012).

Per tant, una HFD durant la gestació i lactància presenta problemes a la descendència com augment del risc de patologies cardiovasculars (Franco et al., 2012; Khan et al., 2005), resistència a la insulina i augment de pes (Burgueño et al., 2012; Férézou-Viala et al., 2007), fetge gras (McCurdy et al., 2009), IUGR (Desai and Ross, 2011; Rehfeldt et al., 2012b) i predisposició a partir malalties mentals (Sullivan et al., 2012). I el que es més rellevant, que recentment s'ha determinat que afectarà de manera diferents depenent dels àcids grassos que s'han ingerit (Innis, 2011; Sánchez et al., 2012). Quedant de manera clara que un excés de lípids durant la gestació i/o lactància suposarà a la descendència una programació metabòlica favorable per a patir obesitat i patologies que se li associen, quan aquesta sigui adulta.

5. Discussió.

Es pretenia determinar els afectes d'una sobre-ingesta calòrica amb els diferents macronutrients durant la gestació i /o lactància i com aquesta afecta a la descendència augmentant el risc de patir certes malalties que s'associen a la obesitat. S'ha determinat que efectivament afectarà la dieta de la mare a la descendència deixant una programació metabòlica. S'ha pogut observar com si que es compleix la hipòtesis de Barker (Barker, 2007; Barker et al., 2002).

5.1 Hidrats de carboni.

Quan la sobre-ingesta és de sucrosa, afecta a la descendència augmentant el risc de patir síndrome metabòlic, augment de la adipositat i per contra un increment de la adipopectina, augment del risc de problemes cardiovasculars, augment de triglicèrids al fetge i dislipèmia. Per contra, si la sobre-ingesta és de fructosa es veu augmentada la síntesis de lípids i per tant augment del teixit adipós, provocant desordres metabòlics i endocrins degut a un augment dels nivells de leptina i glucosa. Si es proporciona una suplementació amb fructosa es presenten afectes més dràstics a la descendència com és IUGR, augment del pes corporal i una disminució de la funcionalitat del fetge. Per tant com a balanç de la sobreingesta de hidrats de carboni durant la gestació es pot determinar que afecta negativament a la descendència, augmentant l'adipositat, el pes corporal, incrementa l'activitat del fetge i dislipèmia; i augment del risc de problemes cardiovasculars [Fig. 15].

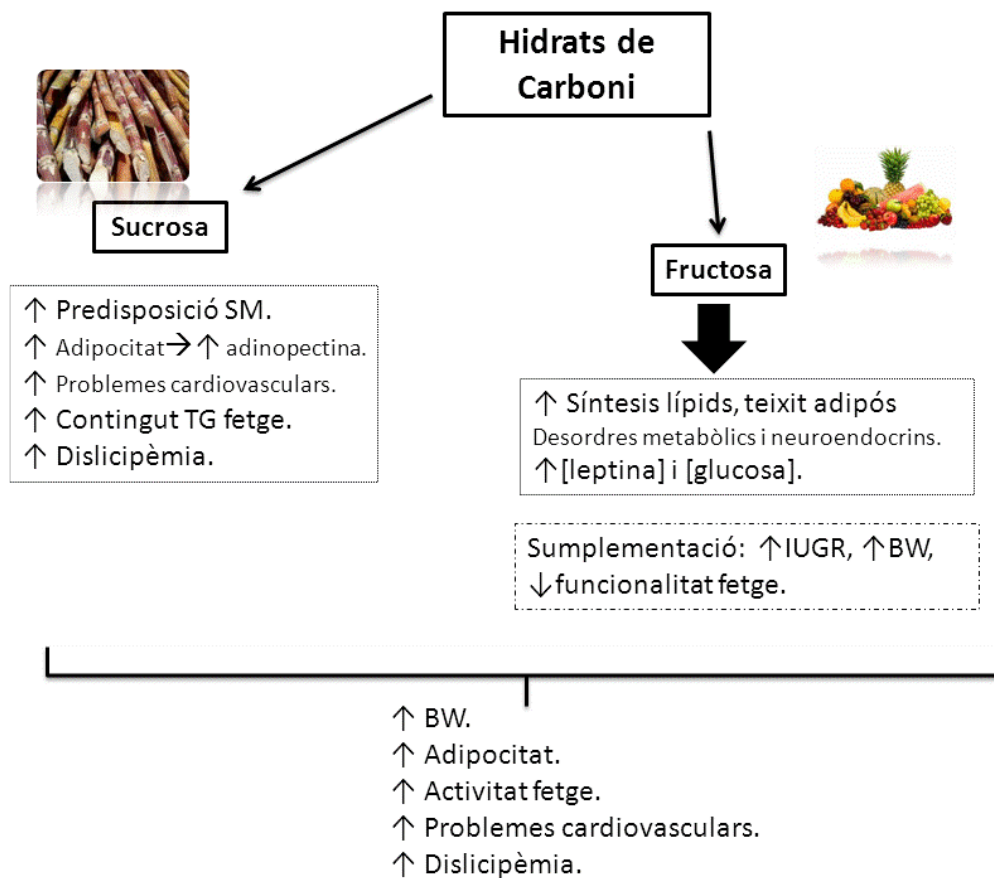


Fig. 15. Com afecta els diferents carbohidrats a la predisposició a patir certes característiques quan la descendència sigui adulta. Afectarà al BW [pes corporal], adipositat, activitat del fetge, problemes cardiovasculars i dislipèmia. SM: síndrome metabòlic; TG: triglicèrids; IUGR: creixement intrauterí retardat, BW: pes corporal.

5.2 Proteïnes.

Si la sobre-ingesta és de tipus proteic, es poden diferenciar efectes diferencials segons si la sobre ingesta és durant la gestació o durant la lactància. Si la sobre-ingesta és dur a terme durant la gestació afecta a la descendència produint IUGR, augment del mRNA de gens implicats en el cicle cel·lular, metabolisme energètic i lipídic, i senyalització de factors de creixement. És més es veurà afectada la glàndula mamària de la mare, disminuint la seva mida, aquest fet suposarà una disminució dels nivells de α -lactoalbúmina durant la lactància. En canvi, si la sobre-ingesta proteica és durant la lactància es veurà alterada la mucosa intestinal de la descendència, ja que intenta absorbir el màxim de nutrients de la llet materna. Quan la descendència és adulta augmenta l'adipositat, tot i que disminueix el risc de la predisposició a l'obesitat.

Destacar que la majoria d'estudis són fets sobre animals d'explotació agrícola, per tal de poder obtenir un màxim de benefici, però que també hi ha una part important feta sobre animals d'experimentació rata o ratolí.

Faltarien fer estudis per a determinar si efectivament una dieta rica en proteïnes durant la gestació i/o lactància afecta a la descendència augmentant o disminuint la predisposició a partir malalties cardiovasculars. També serien necessaris estudis per determinar els possibles afectes al fetge com acumulació de lípids i per tant fetge gras, o dislipèmies.

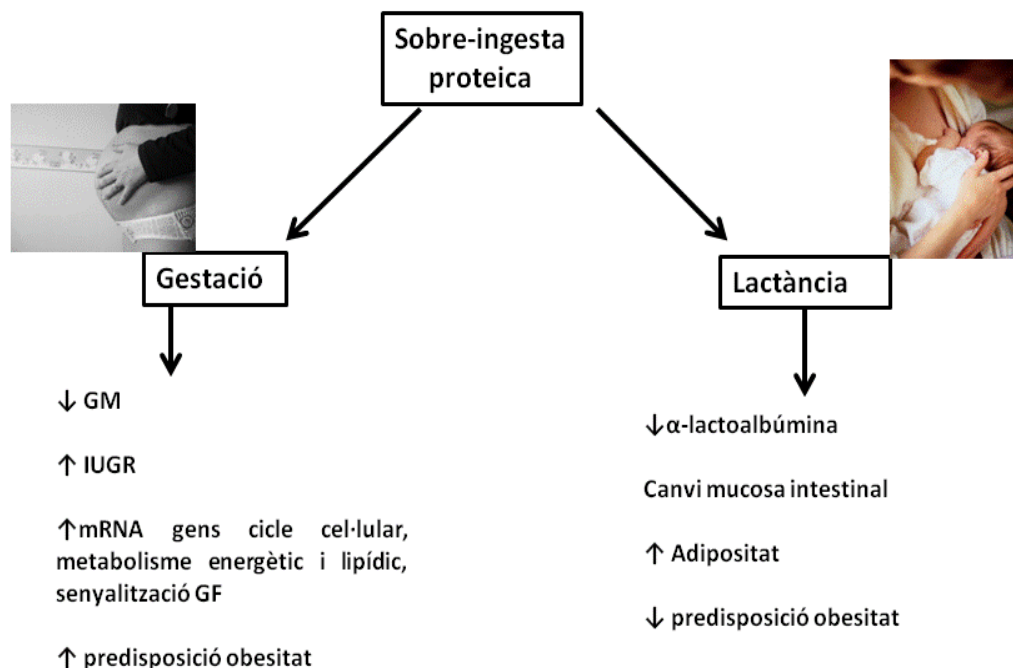


Fig. 16. Efectes de una dieta HP a la descendència durant la gestació i lactància. GM: glàndula mamària; IUGR: creixement uterí retardat; GF: factors de creixement.

5.3 Lípids

Una de les dietes amb més estudis duts a terme és la HFD. Començant amb una acumulació de lípids a la mare; aquest fet afecta a la descendència fent que aquesta presenti estrès oxidatiu suposant problemes cardiovasculars deguts a la gran quantitat de mitocondries que han sofert apoptosi. La descendència també presentarà resistència a la leptina a l'hipotàlem, fent que els animals presentin un desajust en la sensació de gana; aquesta resistència desenvoluparà disfunció de les glàndules tiroide i adrenal, aquest fet també afectarà a problemes cardiovasculars de la progènie. També hi haurà problemes d'estrès oxidatiu al fetge, on hi haurà una acumulació de triglicèrids, aquest fet suposarà un canvi en la estructura dels hepatòcits i un conseqüent fetge gras. La ingesta de HFD materna presentarà afectes a la estructura del pàncrees i dels adipòcits, aquests canvis provocaran hiper-insulinèmia, que es troba estretament relacionada amb un augment de la massa corporal. És més els canvis estructurals en pàncrees i adipòcits es troba relacionat amb IUGR. Així doncs, una HFD materna afecta a la descendència produint problemes cardiovasculars, fetge gras, augment de l'adipositat e IUGR, englobant-se tots aquest problemes dins el síndrome metabòlic. Per tant, si que una dieta rica en lípids predisposa a la descendència a partir síndrome metabòlic. Tot i que també s'ha determinat que podrà afectar a certes malalties mentals com depressió, ansietat o hiperactivitat [Fig. 17].

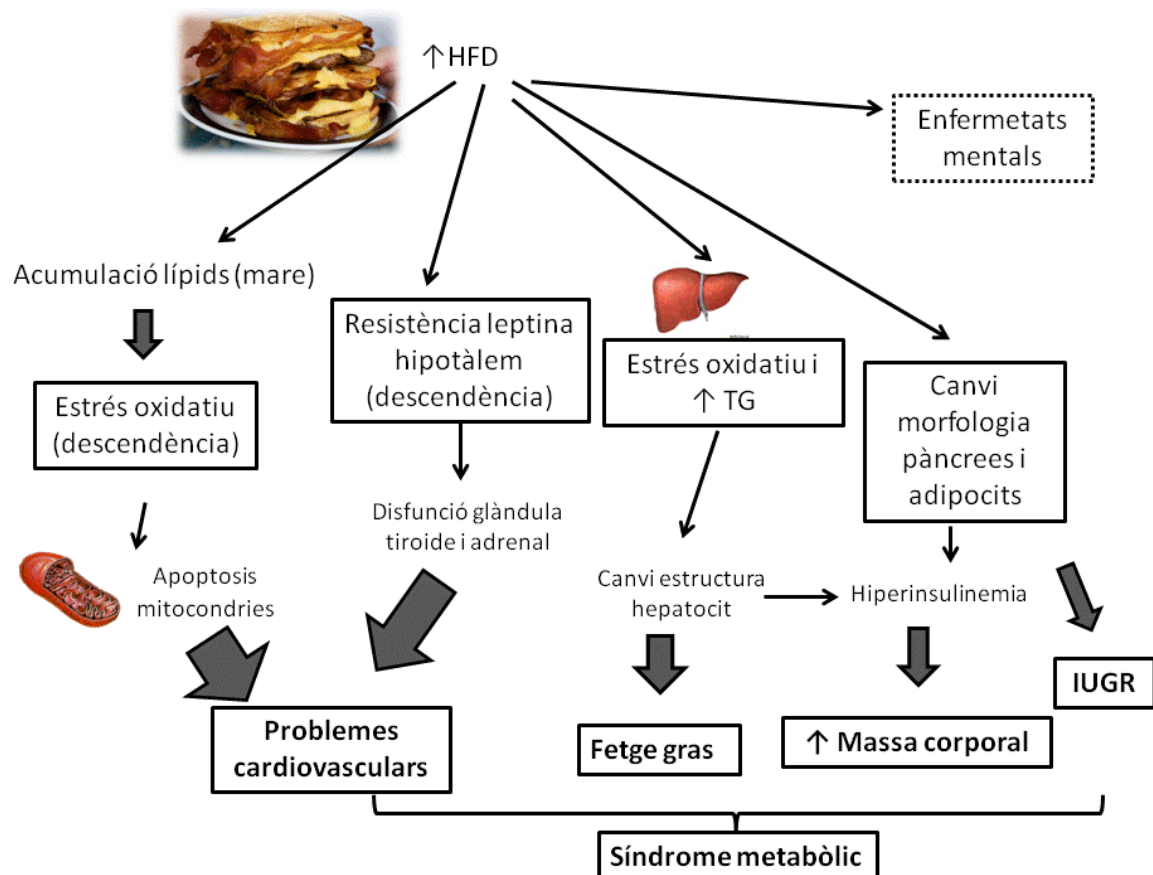


Fig. 17. Efectes d'una HFD i com afecta a la descendència amb problemes cardiovasculars, fetge gras, augment de la massa corporal, IUGR i malalties mentals.

Cal destacar que serà determinant el tipus de lípid que es consumeixi durant la gestació i/o lactància, ja que alguns presenten efectes beneficiosos per a la descendència. Per exemple, si la sobre-ingesta materna de greixos es amb margarina, comparat amb la sobre-ingesta de oli d'oliva o mantega s'augmenta la sensibilitat a la leptina, arribant a una

no preferència per a aliments rics en greixos, i per tant una predisposició a tenir menys sobrepès quan l'individu sigui adult.

Sabent que les dietes riques amb proteïnes i, especialment, les riques amb grasses presenta predisposició a certes patologies. Es pot descartar que les dietes del tipus *Dukan* o *Atkins*, siguin bones per ésser dutes a terme durant el període de gestació de la futura mare. Tot i que es podria pensar es un tipus de dieta, on la mare perd pes, però no hi ha efectes en la descendència, per el que s'ha anat veient es pot descartar, ja que aquesta descendència quedarà metabòlicament marcada per a patir certes patologies.

6. Conclusions

S'ha determinat que dietes desequilibrades, on es promou la sobre-ingesta d'un determinat tipus de macronutrient durant la gestació i/o lactància afectarà a la descendència augmentant el risc de patir síndrome metabòlic. Una dieta equilibrada, suficient i moderada durant l'embaràs i lactància afavorirà una bona salut a la descendència. Una bona manera de prevenir, es des dels inicis del desenvolupament, ja en l'etapa fetal, tal i com ja va hipotetitzar Barker (Barker et al., 2002), deixant una empremta metabòlica a la descendència prevenint-la de certes patologies com l'obesitat i les patologies que se li associen. Per tant un correcte dieta durant l'embaràs pot disminuir els futurs casos d'obesitat. Es compliran les hipòtesis que es proposaven al principi, on la predisposició a partir obesitat de la descendència, vendrà determinar per una restricció calòrica o sobre-ingesta durant la gestació; per contra, una correcta dieta durant la lactància reduirà els casos de sobrepès de la descendència (Martorell et al., 2001) [Veure figura 5].

7. Agraïments:

En primer lloc, donar les gràcies al Laboratori de Biologia Cel·lular, Nutrició i Biotecnologia [LBNB], per haver-me donat l'oportunitat d'aprendre amb ells des del 2011 fins al 2013. Especialment donar les gràcies a la Dra. Joana Sánchez amb qui vaig iniciar aquest Treball fi de Grau i m'ha ajudat en tot moment amb els dubtes que han anat sorgint. Per tant des d'aquí donar-li les gràcies un pic i un altre, per haver-me donat l'oportunitat d'aprendre amb ella.

8. Bibliografia.

Alfaradhi, M.Z., and Ozanne, S.E. (2011). Developmental programming in response to maternal overnutrition. *Front Genet* 2, 27.

Alvarez-Ordás, L., Gutiérrez, J.M., Casado, C., Fernández, S., and Menéndez-Patterson, A. (1992). Effect of maternal food restriction on the evolution of pregnancy in the rat. *Rev Esp Fisiol* 48, 277-284.

- Alzamendi, A., Castrogiovanni, D., Gaillard, R.C., Spinedi, E., and Giovambattista, A. (2010). Increased male offspring's risk of metabolic-neuroendocrine dysfunction and overweight after fructose-rich diet intake by the lactating mother. *Endocrinology* *151*, 4214-4223.
- Barker, D.J. (2002). Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* *13*, 364-368.
- Barker, D.J. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* *261*, 412-417.
- Barker, D.J., Eriksson, J.G., Forsén, T., and Osmond, C. (2002). Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* *31*, 1235-1239.
- Barker, D.J., Hales, C.N., Fall, C.H., Osmond, C., Phipps, K., and Clark, P.M. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* *36*, 62-67.
- Bays, H., Abate, N., and Chandalia, M. (2005). Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure and dyslipidemia. *Future Cardiol* *1*, 39-59.
- Buckley, A.J., Keserü, B., Briody, J., Thompson, M., Ozanne, S.E., and Thompson, C.H. (2005). Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism* *54*, 500-507.
- Burgueño, A.L., Cabrerizo, R., Gonzales Mansilla, N., Sookoian, S., and Pirola, C.J. (2012). Maternal high-fat intake during pregnancy programs metabolic-syndrome-related phenotypes through liver mitochondrial DNA copy number and transcriptional activity of liver PPARGC1A. *J Nutr Biochem*.
- D'Alessandro, M.E., Oliva, M.E., Ferreira, M.R., Selenscig, D., Lombardo, Y.B., and Chicco, A. (2012). Sucrose-rich feeding during rat pregnancy-lactation and/or after weaning alters glucose and lipid metabolism in adult offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* *39*, 623-629.
- Daenzer, M., Ortmann, S., Klaus, S., and Metges, C.C. (2002). Prenatal high protein exposure decreases energy expenditure and increases adiposity in young rats. *J Nutr* *132*, 142-144.
- Desai, M., and Ross, M.G. (2011). Fetal programming of adipose tissue: effects of intrauterine growth restriction and maternal obesity/high-fat diet. *Semin Reprod Med* *29*, 237-245.
- Dong, M., Zheng, Q., Ford, S.P., Nathanielsz, P.W., and Ren, J. (2012). Maternal obesity, lipotoxicity and cardiovascular diseases in offspring. *J Mol Cell Cardiol*.
- Duvnjak, L., and Duvnjak, M. (2009). The metabolic syndrome - an ongoing story. *J Physiol Pharmacol* *60 Suppl* *7*, 19-24.
- Ford, E.S., Giles, W.H., and Mokdad, A.H. (2004). Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* *27*, 2444-2449.
- Franco, J.G., Fernandes, T.P., Rocha, C.P., Calviño, C., Pazos-Moura, C.C., Lisboa, P.C., Moura, E.G., and Trenzoli, I.H. (2012). Maternal high-fat diet induces obesity and adrenal and thyroid dysfunction in male rat offspring at weaning. *J Physiol* *590*, 5503-5518.
- Férézou-Viala, J., Roy, A.F., Sérougne, C., Gripois, D., Parquet, M., Bailleux, V., Gertler, A., Delplanque, B., Djiane, J., Riottot, M., *et al.* (2007). Long-term consequences of maternal

high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293, R1056-1062.

Gregorio, B.M., Souza-Mello, V., Mandarim-de-Lacerda, C.A., and Aguila, M.B. (2012). Maternal high-fat diet is associated with altered pancreatic remodelling in mice offspring. *Eur J Nutr*.

Haluzik, M. (2005). Adiponectin and its potential in the treatment of obesity, diabetes and insulin resistance. *Curr Opin Investig Drugs* 6, 988-993.

Innis, S.M. (2011). Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr* 7 Suppl 2, 112-123.

Jen, K.L., Rochon, C., Zhong, S.B., and Whitcomb, L. (1991). Fructose and sucrose feeding during pregnancy and lactation in rats changes maternal and pup fuel metabolism. *J Nutr* 121, 1999-2005.

Kelly, D., King, T.P., McFadyen, M., and Travis, A.J. (1991). Effect of lactation on the decline of brush border lactase activity in neonatal pigs. *Gut* 32, 386-392.

Khan, I.Y., Dekou, V., Douglas, G., Jensen, R., Hanson, M.A., Poston, L., and Taylor, P.D. (2005). A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R127-133.

Kucia, M., Langhammer, M., Görs, S., Albrecht, E., Hammon, H.M., Nürnberg, G., and Metges, C.C. (2011). High-protein diet during gestation and lactation affects mammary gland mRNA abundance, milk composition and pre-weaning litter growth in mice. *Animal* 5, 268-277.

Le Foll, C., Irani, B.G., Magnan, C., Dunn-Meynell, A., and Levin, B.E. (2009). Effects of maternal genotype and diet on offspring glucose and fatty acid-sensing ventromedial hypothalamic nucleus neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297, R1351-1357.

Li, M., Sloboda, D.M., and Vickers, M.H. (2011). Maternal obesity and developmental programming of metabolic disorders in offspring: evidence from animal models. *Exp Diabetes Res* 2011, 592408.

Li, S., Fang, Q., Zhou, A., Wu, L., Shi, A., Cao, L., Zhu, H., Liu, Y., Mao, C., and Xu, Z. (2012). Intake of high sucrose during pregnancy altered large-conductance Ca(2+)-activated K(+) channels and vessel tone in offspring's mesenteric arteries. *Hypertens Res*.

Martorell, R., Stein, A.D., and Schroeder, D.G. (2001). Early nutrition and later adiposity. *J Nutr* 131, 874S-880S.

McCurdy, C.E., Bishop, J.M., Williams, S.M., Grayson, B.E., Smith, M.S., Friedman, J.E., and Grove, K.L. (2009). Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest* 119, 323-335.

McMillen, I.C., Adam, C.L., and Mühlhäusler, B.S. (2005). Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *J Physiol* 565, 9-17.

Metges, C.C., Lang, I.S., Hennig, U., Brüssow, K.P., Kanitz, E., Tuchscherer, M., Schneider, F., Weitzel, J.M., Steinhoff-Ooster, A., Sauerwein, H., *et al.* (2012). Intrauterine growth retarded progeny of pregnant sows fed high protein:low carbohydrate diet is related to metabolic energy deficit. *PLoS One* 7, e31390.

- Mickiewicz, M., Zabielski, R., Grenier, B., Le Normand, L., Savary, G., Holst, J.J., Oswald, I.P., Metges, C.C., and Guilloteau, P. (2012). Structural and functional development of small intestine in intrauterine growth retarded porcine offspring born to gilts fed diets with differing protein ratios throughout pregnancy. *J Physiol Pharmacol* 63, 225-239.
- Mutch, D.M., and Clément, K. (2006). Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2, e188.
- Nathanielsz, P.W., Poston, L., and Taylor, P.D. (2007). In utero exposure to maternal obesity and diabetes: animal models that identify and characterize implications for future health. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34, 201-212, vii-viii.
- Ng, S.F., Lin, R.C., Laybutt, D.R., Barres, R., Owens, J.A., and Morris, M.J. (2010). Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 467, 963-966.
- Noakes, M., Keogh, J.B., Foster, P.R., and Clifton, P.M. (2005). Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 81, 1298-1306.
- Oliveros, L., Callegari, E., and Giménez, M.S. (1997). Effect of sucrose feeding on glucose tolerance and their relationship with lipid metabolism in maternal and fetal livers in rat. *Arch Physiol Biochem* 105, 640-644.
- Oster, M., Murani, E., Metges, C.C., Ponsuksili, S., and Wimmers, K. (2012). A gestational high protein diet affects the abundance of muscle transcripts related to cell cycle regulation throughout development in porcine progeny. *PLoS One* 7, e34519.
- Palou, M., Priego, T., Sánchez, J., Torrens, J.M., Palou, A., and Picó, C. (2010). Moderate caloric restriction in lactating rats protects offspring against obesity and insulin resistance in later life. *Endocrinology* 151, 1030-1041.
- Picó, C., Palou, M., Priego, T., Sánchez, J., and Palou, A. (2012). Metabolic programming of obesity by energy restriction during the perinatal period: different outcomes depending on gender and period, type and severity of restriction. *Front Physiol* 3, 436.
- Ravelli, G.P., Stein, Z.A., and Susser, M.W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295, 349-353.
- Rehfeldt, C., Langhammer, M., Kucia, M., Nürnberg, G., and Metges, C.C. (2012a). Enhanced sensitivity of skeletal muscle growth in offspring of mice long-term selected for high body mass in response to a maternal high-protein/low-carbohydrate diet during lactation. *Eur J Nutr*.
- Rehfeldt, C., Lefaucheur, L., Block, J., Stabenow, B., Pfuhl, R., Otten, W., Metges, C.C., and Kalbe, C. (2012b). Limited and excess protein intake of pregnant gilts differently affects body composition and cellularity of skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue of newborn and weanling piglets. *Eur J Nutr* 51, 151-165.
- Sedová, L., Seda, O., Kazdová, L., Chylíková, B., Hamet, P., Tremblay, J., Kren, V., and Krenová, D. (2007). Sucrose feeding during pregnancy and lactation elicits distinct metabolic response in offspring of an inbred genetic model of metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292, E1318-1324.

Souza-Mello, V., Gregório, B.M., Cardoso-de-Lemos, F.S., de Carvalho, L., Aguila, M.B., and Mandarim-de-Lacerda, C.A. (2010). Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet. *Clin Sci (Lond)* 119, 239-250.

Srinivasan, M., Katewa, S.D., Palaniyappan, A., Pandya, J.D., and Patel, M.S. (2006). Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291, E792-799.

Sullivan, E.L., Nousen, L., and Chamlou, K. (2012). Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav*.

Sánchez, J., Priego, T., García, A.P., Llopis, M., Palou, M., Picó, C., and Palou, A. (2012). Maternal supplementation with an excess of different fat sources during pregnancy and lactation differentially affects feeding behavior in offspring: Putative role of the leptin system. *Mol Nutr Food Res* 56, 1715-1728.

Taylor, P.D., McConnell, J., Khan, I.Y., Holemans, K., Lawrence, K.M., Asare-Anane, H., Persaud, S.J., Jones, P.M., Petrie, L., Hanson, M.A., *et al.* (2005). Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R134-139.

Vickers, M.H., Clayton, Z.E., Yap, C., and Sloboda, D.M. (2011). Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology* 152, 1378-1387.

Wu, G., Bazer, F.W., Wallace, J.M., and Spencer, T.E. (2006). Board-invited review: intrauterine growth retardation: implications for the animal sciences. *J Anim Sci* 84, 2316-2337.

Zhang, Z.Y., Zeng, J.J., Kjaergaard, M., Guan, N., Raun, K., Nilsson, C., and Wang, M.W. (2011). Effects of a maternal diet supplemented with chocolate and fructose beverage during gestation and lactation on rat dams and their offspring. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 38, 613-622.