

# LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA, UNA OPORTUNIDAD PARA MEJORAR LA SALUD FUTURA

DISCURSO LEÍDO EN LA CLAUSURA DEL CURSO 2023  
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»  
EL DÍA 19 DE DICIEMBRE DE 2023

POR EL CATEDRÁTICO DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

SR. D. LUIS ALBERTO MORENO AZNAR

PRECEDIDO DE LA PRESENTACION DE LA ACADÉMICA NUMERARIA  
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»

ILMA. SRA. D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA BERNAL RUIZ



ACADEMIA DE FARMACIA “REINO DE ARAGÓN”

Zaragoza

2023

# LOS PRIMEROS 1.000 DÍAS DE VIDA, UNA OPORTUNIDAD PARA MEJORAR LA SALUD FUTURA

DISCURSO LEÍDO EN LA CLAUSURA DEL CURSO 2023  
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»  
EL DÍA 19 DE DICIEMBRE DE 2023

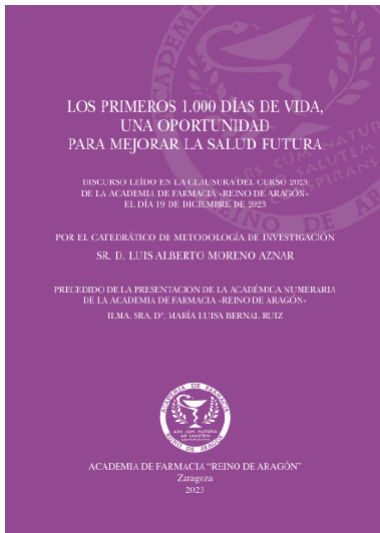
POR EL CATEDRÁTICO DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN  
SR. D. LUIS ALBERTO MORENO AZNAR

PRECEDIDO DE LA PRESENTACION DE LA ACADÉMICA NUMERARIA  
DE LA ACADEMIA DE FARMACIA «REINO DE ARAGÓN»

ILMA. SRA. D<sup>a</sup>. MARÍA LUISA BERNAL RUIZ



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"  
Zaragoza  
2023



*Edita:*

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z. 2287-2023

# Sumario

<i>Discurso de Presentación. Sr. D<sup>a</sup>. María Luisa Bernal Ruiz</i> .....	5
<i>Los primeros 1.000 días de vida, una oportunidad para mejorar la salud futura ....</i>	11
INTRODUCCIÓN.....	13
HISTORIA.....	13
FACTORES PRENATALES.....	16
Obesidad materna previa a la gestación y ganancia de peso durante el embarazo.....	16
Diabetes gestacional.....	17
Malnutrición materna.....	18
Alimentación durante la gestación.....	19
Actividad física durante la gestación.....	20
FACTORES POST-NATALES.....	20
Peso al nacer.....	20
Lactancia materna.....	21
Alimentación con fórmula.....	22
Crecimiento post-natal rápido.....	23
Ingesta de macronutrientes durante los dos primeros años de vida.....	24
Alimentación complementaria.....	26
INTERACCIÓN ENTRE DISTINTOS DETERMINANTES.....	27
INTERACCIÓN ENTRE GENES Y FACTORES PERINATALES.....	28
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS.....	34



*Discurso de Presentación*

Ilma. Sra. D<sup>a</sup>. María Luisa Bernal Ruiz

Académica Numeraria



Excelentísimo Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”  
Excelentísimas y Distinguidas Autoridades  
Ilustrísimos Señoras y Señores académicos  
Querido Luis  
Queridos compañeros  
Señoras y Señores

Cuando el Presidente y el Secretario de la Academia de Farmacia de Aragón, los Ilmos. D. Santiago Andrés y D Ignacio Andrés me propusieron presentar al Dr. Moreno en este acto de clausura, pensé que por una parte era un gran privilegio, pero por otra suponía una gran responsabilidad. No obstante, acepté complacida y agradecida porque, debido a su gran recorrido profesional, iba a ser muy fácil hablar e incluso elogiar a una persona a la que admiro como científico además de considerarlo un amigo.

Hace años que nos conocemos y he seguido su trayectoria profesional desde entonces por lo que me produce gran satisfacción hablar de sus logros científicos y humanos.

El Dr. Moreno, Luis, nació en BELLAVISTA-CALLAO (Perú), curiosa combinación de nombres el de su ciudad de origen que es casi una metáfora de lo que ha sido su trayectoria profesional y personal. Lo que voy a exponer hoy podría considerarse BONITO porque es una vida dedicada a mejorar la salud de niños y adolescentes, por tanto, es una “BELLA VISIÓN una “BELLAVISTA” del recorrido y el fin al que va dirigido su trabajo y CALLAO que, correctamente dicho diríamos callado, podría servir para describir a una persona como Luis, modesta, generosa, reservada y no excesivamente habladora. A los 8 años vino a España y en el colegio ya despuntaba como alumno concentrado, trabajador y silencioso.

Se formó como médico en la Universidad de Zaragoza y también hizo en ella su Doctorado, quiero destacar la “N” que utilizó, es decir el número de muestra que usó para el desarrollo de su tesis, algo inusitado en aquellos años. Realizó 100.000 test que le aportaron los resultados necesarios para la puesta a punto de una metodología relacionada con la hiperplasia de las glándulas suprarrenales en neonatos, por lo que este gran trabajo ya sugería lo que posteriormente el Dr. Moreno podría conseguir.

Se diplomó en “Nutrición Humana, Dietética y Dietética Terapéutica” y en “Salud Pública y Salud Comunitaria” por la Universidad de Nancy (Francia) (1987-1993). Posteriormente, en 1994, hizo el «Máster en Alimentación y Dietoterapia



en el Niño y en el Adolescente», en la Universidad de Zaragoza. Yo lo conocí en los años siguientes, a principios del 2000 y le recuerdo preocupado porque el lugar donde trabajaba, con el grupo de investigación que había formado, se quedaba pequeño. No era fácil conseguir laboratorios o espacios en la Universidad, pero está claro que su tesón, perseverancia y, sobre todo, los resultados de su trabajo auguraban que, efectivamente, el grupo seguiría creciendo y, por tanto, sus peticiones eran justificadas. Ahora ocupan casi la totalidad de un edificio cerca de la Facultad de Medicina con las instalaciones y laboratorios adecuados para llevar a cabo su labor de investigación, pero su trabajo no se ha limitado a Aragón o España también se refleja en Europa, Iberoamérica o Estados Unidos, tal y como les voy a relatar de forma resumida en los siguientes minutos.

Actualmente el Dr. Moreno es Catedrático de la Universidad de Zaragoza. En sus inicios realizó numerosos cursos de pre y postgrado tanto en España como en el extranjero y trabajó como médico de urgencias aquí, en Zaragoza, y en el marco de diversos proyectos con la Universidad de Lille y el Instituto Pasteur.

En su actividad docente ha impartido e imparte clases sobre “Nutrición y Dietética en niños y adolescentes”, en diferentes cursos de grado y postgrado en la Universidad de Zaragoza y en varias Universidades Internacionales, como la Universidad de Sao Paulo (Brasil) o el Johns Hopkins Global Center Childhood Obesity (Baltimore, USA) donde es miembro asociado del programa en obesidad infantil.

Es miembro de varias Sociedades Científicas siendo presidente de algunas de ellas y es patente su participación en numerosos Congreso Nacionales e Internacionales, destacando en ellos sus casi 200 Ponencias orales.

Ha obtenido varios premios de investigación de ámbito nacional en el campo de la nutrición infantil, obesidad y arteriosclerosis: Premio Ordesa de Investigación 1992 sobre Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Premio Fundación Española de Arteriosclerosis 1993, I Premio ABBOT sobre Investigación Clínica en Obesidad en 2003, Premio de la Fundación Lilly en el ámbito clínico en 2016 Premio de la Estrategia NAOS 2017 y, más recientemente, el Premio Hipócrates 2022 de Investigación en Nutrición. Ha participado en la realización de más de 30 proyectos de investigación relacionados, entre otros temas, con programas terapéuticos para adolescentes con sobrepeso y obesidad. Muchos de ellos financiados por el Instituto de Salud Carlos III, por diversas fundaciones o por el Gobierno de Aragón con el fin de **reducir en niños y jóvenes el riesgo de algunas enfermedades crónicas**, como sobrepeso, obesidad, o enfermedades cardiovasculares y musculoesqueléticas. Además, también ha trabajado en proyectos que resaltan las cualidades del ternasco de Aragón o el vacuno de nuestras montañas promoviendo la adherencia a la dieta mediterránea.

Así mismo, ha participado en numerosos proyectos de la Unión Europea (HELENA, IDEFICS, EURRECCA, ENERGY, ToyBox, iFamily, Feel4Diabetes, DigiCare4You). Ha dirigido hasta el momento 34 tesis doctorales. Es autor de más de 800 artículos en revistas científicas y de más de 100 capítulos de libros. Su índice H es de 89.

Es coordinador del grupo de investigación GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development; Crecimiento, Ejercicio, Nutrición y Desarrollo) de la Universidad de Zaragoza, centrado en diversos aspectos relacionados con la obesidad infantil, al cual le fue otorgado en 2020 el XI premio Luis Noé Fernández, vinculado con los avances y retos que plantea el campo de la Nutrición. Ha sido miembro del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, director de la Cátedra Ordesa de Nutrición Infantil de la Universidad de Zaragoza y presidente de la Sociedad Española de Nutrición.

Tras este breve resumen y como no podría ser de otra forma, en 2018, fue elegido como uno de los científicos más influyentes del mundo entrando a formar parte de la “Highly Cited Researcher” (Clarivate Analytics) la lista de los 6000 científicos más destacados y citados a nivel mundial.

Son muchos los méritos expuestos, pero no constituyen la totalidad de los obtenidos por el Dr. Moreno, necesitaríamos más tiempo para ello, por lo que llegando al final me siento en la “obligación académica” de transmitir la real etimología de la palabra CALLAO, la provincia en la que nació, ya que realmente fue el nombre que, por su aspecto, se le dio al puerto de Lima (Perú), su significado es: “terreno llano cubierto de cantos rodados”. Eso, parece que ha sido la trayectoria del Dr. Moreno, un terreno llano y fácil (él mismo) sobre el que los cantos de las piedras se han ido limando para rodar y llegar cada vez más lejos alcanzando la producción que acabo de referir. No obstante, los que trabajamos en Ciencia sabemos que sólo a base de mucho esfuerzo, compromiso y buen hacer, se logra lo que el Dr. Moreno ha conseguido.

En definitiva, su Currículum es abrumador, estoy orgullosa de presentar al investigador más prolífico que tenemos en Aragón con tal proyección internacional que es conocido globalmente. Luis, estoy muy contenta de haber tenido el honor de exponer resumidamente tu trayectoria laboral y científica, no siempre se tiene el privilegio de estar cerca de personas que, como tú, son capaces de llegar tan lejos a base de tesón y disciplina, y además en una materia, “el cuidado de la nutrición de nuestros niños y adolescentes” que resalta todavía más la importancia de tu trabajo en la sociedad y en nuestras vidas. Gracias por haberte conocido y por la amistad compartida.



*Los primeros 1.000 días de vida,  
una oportunidad  
para mejorar la salud futura*

Sr. D. Luis Alberto Moreno Aznar

Grupo investigación GENUD (Growth, Exercise,  
Nutrition and Development), Facultad de Ciencias de la Salud,  
Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Universidad de Zaragoza  
Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología  
de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN),  
Instituto de Salud Carlos III, Madrid



## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición como la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipemia o la diabetes de tipo 2 son los principales factores de riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares o cáncer. Estas enfermedades se desarrollan sobre un sustrato de susceptibilidad genética, al que se asocian factores de riesgo relacionados con los estilos de vida, como son la alimentación, la práctica insuficiente de actividad física, los comportamientos sedentarios y la insuficiente cantidad o calidad de horas de sueño.

En las últimas décadas, se ha publicado una plétora de estudios científicos que han puesto de manifiesto la importancia de la exposición a los mencionados factores de riesgo, desde el momento de la concepción y durante el embarazo y los dos primeros años de vida. Este período representa los primeros 1.000 días de la vida de los seres humanos. El objetivo de este documento es describir el impacto de la exposición a estos factores de riesgo durante este período y el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición y hacer una serie de recomendaciones sobre la alimentación que pueden ser útiles para los profesionales de salud, de los ámbitos de la Farmacia, Medicina, Nutrición y Dietética o Enfermería.

## HISTORIA

La importancia de una adecuada nutrición tanto antes de la concepción como en la mujer embarazada, se planteó ya en el año 1933. El comienzo de la investigación sobre este tema se atribuye a Sir Edward Mellanby (Figura 1), director del Departamento de Farmacología en la Universidad de Sheffield, el cual identificó la relación entre la alimentación de la madre y la salud del feto, mencionando incluso la importancia de la alimentación de las generaciones anteriores en la familia. De manera específica, identificó el papel de la ingesta de calcio, vitamina D o yodo durante la gestación para evitar enfermedades como el raquitismo o el bocio (1).

El concepto de programación metabólica o nutricional fue introducido por David Barker (Figura 2). Junto con sus colaboradores, publicaron en 1989 un estudio en el que se puso de manifiesto que, en 5654 varones nacidos en 1911-1930, aquellos que habían presentado un bajo peso al nacer, tenían la mayor mortalidad por enfermedad isquémica del corazón (2). Este artículo se considera seminal en la historia de la programación metabólica de las enfermedades no transmisibles; sin embargo, se intuía ya previamente en algunos de los trabajos de este mismo grupo (3,4).



**Figura 1.** *Sir Edward Mellanby, director del Departamento de Farmacología en la Universidad de Sheffield. Identificó la relación entre la alimentación de la madre y la salud del feto, mencionando la importancia de la alimentación de las generaciones anteriores en la familia.*



**Figura 2.** *Prof. David Barker. Investigador principal de los primeros estudios epidemiológicos sobre programación metabólica.*

Un número importante de estudios epidemiológicos observacionales se publicaron posteriormente relacionando el crecimiento fetal y el peso al nacer con diferentes enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares (5), obesidad (6), hipertensión (7,8), resistencia a la insulina (9), intolerancia a la glucosa y diabetes de tipo 2 (10,11), hipercolesterolemia (12) o síndrome metabólico (13). La mayoría de estos estudios se basaron en una cohorte en la cual se habían anotado el peso al nacer e información periódica sobre los controles de salud hasta el año de edad, lo cual se realizó bajo la coordinación de una Enfermera llamada Ethel Margaret Burnside (Figura 3), que era la Visitadora Jefe de Salud e Inspectora de Comadronas en Hertfordshire, Reino Unido.



**Figura 3.** *Ethel Margaret Burnside.*  
*Visitadora Jefe de Salud e Inspectora de Comadronas*  
*en Hertfordshire, Reino Unido.*

Durante la Segunda Guerra Mundial se produjo una hambruna en la población holandesa. Se han realizado estudios en las madres expuestas a dicha hambruna y se ha observado que la exposición a la misma en el primer trimestre de la gestación se asocia con un riesgo elevado de sobrepeso y obesidad en los hijos de las madres expuestas, en comparación con las no expuestas, cuando alcanzaban la vida adulta (14). Sin embargo, en el sitio de Leningrado no se observó asociación entre la exposición a la hambruna y el riesgo posterior de obesidad en la descendencia (15).

Estos hallazgos fueron replicados en diferentes poblaciones y se observó que eran independientes de distintos factores de confusión, entre los que destaca el nivel socio-económico. Experimentos en animales han mostrado también que, mo-



dificando la alimentación de las madres durante la gestación y otras intervenciones que alteran la nutrición fetal, dan lugar a cambios permanentes en la estructura de los tejidos, en la composición corporal, en la respuesta endocrina y metabólica de la descendencia y, como consecuencia, una susceptibilidad aumentada a la hipertensión arterial y la diabetes de tipo 2 (16).

Todos estos hallazgos de los estudios en humanos y en animales han dado lugar a la idea de que la malnutrición durante periodos críticos del desarrollo precoz de los tejidos y sistemas metabólicamente más activos, como el páncreas, corazón, riñones, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y ejes endocrinos, da lugar a anomalías metabólicas y una susceptibilidad aumentada a las enfermedades cardio-metabólicas; este concepto es lo que se ha denominado “programación metabólica” (metabolic programming).

En el período post-natal, se identificó también el impacto de la alimentación del lactante (17) y el crecimiento acelerado en los primeros meses de vida (18) en relación con las anomalías cardio-metabólicas en la vida posterior.

Todos estos hallazgos han dado lugar a la hipótesis del origen en el desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHAD: Developmental origins of health and disease), la cual propone que la nutrición insuficiente durante el desarrollo precoz “programa” permanentemente la estructura de los órganos y el metabolismo, lo cual origina una susceptibilidad elevada para el desarrollo de enfermedades cardio-metabólicas.

## **FACTORES PRENATALES**

### **Obesidad materna previa a la gestación y ganancia de peso durante el embarazo**

La obesidad materna previa a la gestación y la ganancia de peso durante el embarazo se han asociado positiva e independientemente con la adiposidad en el momento del nacimiento y durante la infancia (19-21). Hay que destacar que las mujeres con un peso normal o con sobrepeso podrían ser más sensibles desde el punto de vista fisiológico a los efectos de la ganancia de peso durante la gestación, que las mujeres con obesidad (22-24).

En un estudio que incluía más de 150.000 participantes, se observó que el aumento del índice de masa corporal (IMC) previo a la gestación, entre el primer y el segundo embarazo, se asociaba con un aumento de recién nacidos grandes para la edad gestacional; estos resultados están a favor de una relación causal entre el peso de la madre y la obesidad en su descendencia (25).

La ganancia de peso en los dos primeros trimestres de la gestación representa principalmente un aumento de grasa de la madre, más que el aumento del peso del feto, por lo que podría ser la causa del exceso de adiposidad de la descendencia, debido a la disponibilidad más elevada de sustratos energéticos en este período (26).

La asociación entre el peso de la madre y la adiposidad del niño no solo se observa en el período neonatal, sino también en períodos posteriores. En una co-

horte de mas de cien mil participantes, se observó que la ganancia de peso (peso post-natal menos peso en la primera visita antenatal) se asociaba positivamente con el IMC del hijo a los 18 años de edad, únicamente en las mujeres con sobrepeso u obesidad, pero no en las madres con un IMC normal (27).

Para confirmar estos hallazgos, se puede considerar el modelo de las madres que se someten a cirugía de la obesidad mediante bypass quirúrgico. Los hermanos que nacieron después de la cirugía de la madre presentaron una prevalencia más baja de macrosomía (1.8 % versus 14.8%) y de obesidad grave en la adolescencia (11% versus 35%), que los hermanos que nacieron antes de la cirugía (28,29).

Los ensayos clínicos randomizados, con intervención en la malnutrición materna durante la gestación, tienen en general un seguimiento limitado de los niños; además, las intervenciones comienzan habitualmente después del primer trimestre de la gestación y, por lo tanto, no consideran los acontecimientos peri-concepcionales y del inicio del embarazo, como los cambios epigenéticos, la implantación de la placenta y la organogénesis fetal.

La obesidad materna se asocia también a un riesgo elevado de síndrome metabólico en niños y a un riesgo elevado de muerte por enfermedades cardiovasculares en la vida adulta (30,31).

### **Diabetes gestacional**

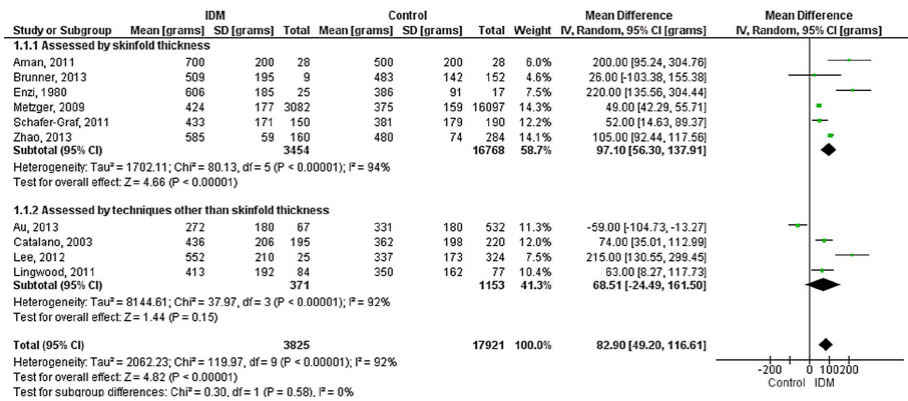
El feto de una madre con diabetes gestacional está expuesto a concentraciones elevadas de glucosa, lípidos y aminoácidos, los cuales atraviesan la placenta e hiperestimulan el páncreas fetal originando hiperinsulinemia y sobrecrecimiento fetal (32).

Un meta-análisis que incluyó 35 estudios en más de 24.000 lactantes, ha puesto de manifiesto que los recién nacidos (< 4 semanas de vida) de madres con diabetes gestacional tienen 82 g más de masa grasa que los recién nacidos cuyas madres no presentaban diabetes gestacional; el efecto fue mayor en los niños que en las niñas y no hubo atenuación del efecto tras el ajuste por el IMC de la madre (Figura 4) (33).

En otro estudio en hermanos, que incluyó 248.293 familias, el IMC de los niños cuyas madres presentaron diabetes gestacional fue 0.94 kg/m<sup>2</sup> mayor (rango: 0.35 a 1.52) que en sus hermanos nacidos previamente, cuando la madre no había sido diagnosticada de diabetes gestacional (34). En otro meta-análisis que incluyó 160.757 pares madre-hijo de 34 cohortes, se observó un riesgo más elevado de sobrepeso u obesidad en la infancia en las familias cuyas madres presentaron diabetes gestacional; sin embargo, esta asociación se atenuó significativamente tras el ajuste por el IMC de la madre (35). En un meta-análisis de la colaboración Cochrane, la exposición a intervenciones de estilos de vida en mujeres con diabetes gestacional disminuía el peso al nacer, la macrosomía y la masa grasa en los recién nacidos comparado con el grupo control (36).

La resistencia a la insulina materna y las concentraciones plasmáticas de glucosa están aumentadas fisiológicamente durante el embarazo, para facilitar la nutrición

fetal. El peso al nacer y la adiposidad del recién nacido, aumentan linealmente en relación con las concentraciones de glucosa materna, incluso en rangos normales (37). En un estudio en mujeres, en las cuales se realizaba de rutina el screening de la diabetes gestacional mediante un test de tolerancia oral a la glucosa, se observó una asociación positiva entre las concentraciones de glucosa maternas y la prevalencia de sobrepeso en sus hijos, incluso en el grupo que no presentaba diabetes gestacional (38). Otros estudios han mostrado aumentos lineales en la adiposidad de los niños en relación con las concentraciones elevadas de glucosa materna (39) y/o la resistencia a la insulina (40), independientemente del IMC de la madre.



**Figura 4.** Meta-análisis comparando la masa grasa de recién nacidos de madres con diabetes gestacional con la de los recién nacidos cuyas madres no presentaban diabetes gestacional. Tomado de (33).

Aunque no hay estudios en humanos, en modelos animales se ha observado que la exposición a un ambiente con concentraciones elevadas de glucosa durante el embarazo puede programar la hipertensión arterial en la descendencia (41). Existen estudios que han mostrado que los hijos de madres con diabetes gestacional presentan un riesgo elevado de presentar no solamente obesidad, sino también resistencia a la insulina y diabetes de tipo 2, a edades tempranas (42). En el seguimiento del estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), 4160 niños de 10 a 14 años, a cuyas madres se les realizó un test de tolerancia oral a la glucosa a las 28 semanas de gestación, mostraban concentraciones elevadas de glucosa y una mayor probabilidad de presentar resistencia a la insulina, independientemente del IMC de los niños y de la historia familiar de diabetes (43).

### Malnutrición materna

La nutrición materna insuficiente durante la gestación es un determinante tanto de la malnutrición, como de la obesidad y sus comorbilidades asociadas, en la vida adulta (44). Las consecuencias de la nutrición insuficiente de la madre duran-

te la gestación se han valorado en distintos estudios realizados durante las hambrunas que han soportado algunas poblaciones en las últimas décadas.

Además de las hambrunas de Holanda y Leningrado, durante la Segunda Guerra Mundial, y que han sido mencionadas en el apartado histórico, en la Gran Hambruna China también se observó un elevado riesgo de obesidad en los hijos de las madres expuestas a la hambruna, en comparación con las no expuestas (45).

En la hambruna de Biafra, se observó un riesgo elevado de obesidad en individuos expuestos a la hambruna durante el desarrollo fetal o durante la infancia, comparados con aquellos que no habían estado expuestos; sin embargo, no fue posible separar los efectos de la hambruna durante el desarrollo fetal de los efectos de exposición a otros factores durante la infancia (46).

La malnutrición materna, que incluye tanto el bajo peso como la obesidad, es frecuente en mujeres de los países en desarrollo y son el resultado de una nutrición inadecuada en un período en el que las necesidades de nutrientes están aumentadas (47). La coexistencia de malnutrición por defecto y obesidad se ha denominado la doble carga de malnutrición. Esta doble carga afecta tanto a las madres como a los niños. En este contexto, el estado nutricional de la mujer durante su período de crecimiento en la infancia y adolescencia, en el momento de la concepción y durante el embarazo, es importante para el crecimiento y desarrollo del feto, todo lo cual se puede asociar a malnutrición por defecto (48) u obesidad (49) de los hijos durante la infancia. Sin embargo, hay muy pocos estudios que hayan valorado la relación entre nutrición insuficiente de la madre durante su período de crecimiento y el riesgo de obesidad en su descendencia (50).

Aunque no existen estudios en humanos, en distintos modelos animales se ha observado que la malnutrición durante la gestación, especialmente cuando la alimentación se restringe en su contenido en proteínas, se asocia a la aparición posterior de hipertensión arterial en las crías (51). Por otro lado, deficiencias específicas de algunos nutrientes como el consumo insuficiente de proteínas y un estatus deficitario de vitaminas del grupo B y metionina se asocian con un riesgo elevado de presentar diabetes de tipo 2 en la descendencia (52).

### **Alimentación durante la gestación**

Las consecuencias a largo plazo de adoptar un patrón de alimentación saludable durante el embarazo, sobre la composición corporal de los hijos, queda aún por determinar con precisión. En una cohorte de 5.717 pares madre-hijo, la alimentación de la madre durante el embarazo no se asoció con la adiposidad de los hijos a los 10 años de edad (53). Hay que destacar la dificultad que representa observar un efecto de la calidad de la dieta basada en patrones alimentarios, independientemente de la cantidad de energía consumida.

En relación con los macronutrientes, en 1.410 mujeres embarazadas, una dieta alta en grasa durante el embarazo se asoció con la masa grasa neonatal (54). Sin embargo, la ingesta materna de grasa y proteínas no se asoció con el pico de IMC y el IMC posterior (55). En el estudio Generation R, los hijos de madres en el cuartil

más elevado de ingesta de proteínas no presentaban un IMC o masa grasa más elevado que los niños de madres en el cuartil inferior; sin embargo, el cuartil más alto de ingesta de proteínas se asociaba con una cantidad elevada de masa libre de grasa a los 6 años de edad (56). Además, las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos poliinsaturados n-3 durante el embarazo se asociaban con cantidades elevadas de grasa total y grasa abdominal a los 6 años de edad (57). Sin embargo, en niñas de 2 a 7 años, tanto en el cuartil inferior como en el cuartil superior de consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3, comparados con los dos cuartiles intermedios, se asociaban con una probabilidad elevada de presentar obesidad (58). El consumo materno de pescado durante el embarazo es una fuente importante de ácidos grasos poliinsaturados n-3; en un análisis de 15 cohortes, se observó que el consumo elevado de pescado durante el embarazo (>3 veces por semana) se asociaba con un riesgo elevado de crecimiento rápido durante la infancia y un aumento elevado de sobrepeso/obesidad en los hijos, a la edad de 4 y 6 años, cuando se comparaba con un consumo de una vez por semana (59).

### **Actividad física durante la gestación**

Una revisión sistemática y meta-análisis, en relación con el efecto de intervenciones basadas en alimentación, ejercicio o ambas, durante el embarazo, redujo la ganancia de peso excesiva en una media del 20 %, sin ningún efecto en el riesgo de macrosomía en el recién nacido (60). Otro meta-análisis observó que la actividad física en el tiempo de ocio reducía significativamente el riesgo de tener un recién nacido grande para la edad gestacional (RR = 0.51, intervalos de confianza al 95 %: 0.30 – 0.87) (61). Los niveles elevados de actividad física, antes de la gestación o en estadios iniciales de la misma, se asociaban también, de manera significativa, a un riesgo disminuido de desarrollar diabetes gestacional, que es un factor de riesgo de obesidad futura en los hijos (62). En una cohorte de 2.033 mujeres, la práctica de ejercicio tres o más veces a la semana, por parte de la madre, reducía el riesgo de macrosomía (63).

Una revisión sistemática y meta-análisis ha puesto de manifiesto que en embarazadas con peso normal. Las intervenciones solo con actividad física reducían la presencia de recién nacidos pequeños para su edad gestacional (33 estudios, n = 92,351; OR 0.83; IC 95% 0.71, 0.98) y grandes para su edad gestacional en un 17 % (29 estudios, n = 84,310; OR 0.83; IC 95% 0.74, 0.95). Además, las intervenciones solo con actividad física reducían la obesidad de los hijos en un 53 % (3 estudios, n = 6,920; OR 0.47; IC 95% 0.36, 0.63) (64).

## **FACTORES POST-NATALES**

### **Peso al nacer**

Numerosos estudios han puesto de manifiesto una relación de tipo J o U entre el peso al nacer y el IMC en la vida adulta, con una elevada prevalencia de obesidad que se observa en individuos cuyos pesos al nacer fueron bajos o altos, en compara-

ción con los que tuvieron un peso al nacer normal (65,66). Los niños nacidos con un bajo peso (<2.500 g) o peso elevado (>4.000 g) presentan un riesgo elevado de desarrollar obesidad por distintos mecanismos.

El IMC es el indicador más usado para valorar la asociación entre bajo peso al nacer y obesidad posterior, ya que muestra una asociación fuerte con la adiposidad. Sin embargo, el IMC también refleja la cantidad de masa libre de grasa, que se considera protectora, en términos de las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición (67,68). Además, el IMC no valora la distribución de la grasa corporal.

La asociación entre peso al nacer elevado y masa magra o masa libre de grasa, se ha observado de manera consistente en la población infantil (69,70). Un meta-análisis puso de manifiesto que el peso al nacer por encima de 4.000 g se asociaba con un riesgo elevado de presentar obesidad posterior, mientras que un bajo peso (< 2.500 g) o un peso en el rango normal (2.500 – 4.000 g) no se asociaban con el riesgo de obesidad posterior (71). De manera semejante, en un estudio que incluía más de 50.000 niños, se observó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la adolescencia era más elevada en los niños que fueron grandes para la edad gestacional al nacer, 1,55 veces mayor que en aquellos cuyo peso fue adecuado para su edad gestacional (72).

El depósito de grasa a nivel abdominal y, más en concreto la grasa visceral, se asocian con un riesgo especialmente elevado de complicaciones cardio-metabólicas (73). Se plantea que el bajo peso al nacer puede aumentar la susceptibilidad a presentar enfermedades cardiovasculares y diabetes de tipo 2, por la vía de aumentar el depósito de grasa abdominal/visceral. Se ha observado una relación inversa entre el peso al nacer y la relación pliegue subescapular/triceps (74), mientras que la asociación con el perímetro de la cintura o la relación cintura/cadera, no muestra resultados concluyentes (75). Los estudios que utilizan métodos más robustos para valorar la grasa abdominal, como la densitometría dual de rayos X, la resonancia magnética nuclear o la ecografía, han observado resultados heterogéneos. Los estudios en niños muestran asociaciones inversas entre el peso al nacer y la grasa visceral y subcutánea (76) y la adiposidad abdominal (77,78), aunque se han observado también resultados no significativos (79) o asociaciones en forma de U (80). Como razones para esta heterogeneidad se pueden nombrar los criterios de inclusión (incluyendo solo recién nacidos a término o también los prematuros, incluyendo o excluyendo los macrosómicos, ajustando o no por la edad gestacional) y la aplicación de distintas definiciones (pequeño para la edad gestacional y retraso de crecimiento intrauterino) y puntos de corte utilizados para valorar el peso al nacer.

El peso elevado al nacer originado por la diabetes gestacional se asocia también a la presencia de diabetes, lo cual sugiere que la alimentación por exceso durante la gestación también origina un efecto de programación metabólica.

## **Lactancia materna**

Varios meta-análisis han mostrado que la lactancia materna reduce el riesgo de obesidad (81-83), aunque algunos estudios no han observado un efecto significativo (84). El estudio PROBIT (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial)

que se realizó en una muestra de 17.046 pares de madres-hijos, es uno de los más ambiciosos que se han desarrollado sobre la lactancia materna (85); en un análisis secundario realizado teniendo en cuenta la información recogida a los 16 años de edad de los niños, se observó que el aumento de la duración de la lactancia materna exclusiva (sin consumo de otros líquidos o alimentos) no se asociaba con menor riesgo de obesidad o menores niveles de tensión arterial (86).

El efecto de la lactancia materna como causa de la disminución del riesgo de obesidad ha sido cuestionado tras un análisis detallado de los diferentes diseños de estudios, especialmente ensayos clínicos aleatorios, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Todo ello les ha permitido concluir que la lactancia materna no es una causa de la disminución del riesgo de obesidad (87).

En niños pequeños para su edad gestacional, se observó un crecimiento más rápido en aquellos que recibían una alimentación enriquecida en nutrientes, con un aumento de la adiposidad a los 5-8 años, cuando se comparaban con aquellos que habían recibido lactancia materna (88). En otro estudio se observó que la lactancia materna, durante al menos 6 meses, disminuía los efectos adversos de la diabetes gestacional en cuanto a depósito de grasa abdominal (89).

La lactancia materna no solo puede tener beneficios desde el punto de vista de la obesidad. Por esa razón es el tipo de alimentación que se recomienda en los 6 primeros meses de vida. Un grupo de expertos estableció que la leche de mujer no solamente está perfectamente adaptada como aporte nutricional para el recién nacido y lactante, sino que probablemente es la medicina personalizada más específica que ese niño podrá recibir a lo largo de toda su vida (90). Además, la lactancia materna se aporta en un momento de la vida en el cual la expresión genética se adapta individualmente para toda la vida; por lo tanto, este período de la lactancia representa una oportunidad para la programación nutricional saludable, que es una oportunidad que no se puede desperdiciar (90). El fomento de la lactancia materna se puede hacer siguiendo los principios de los Hospitales amigos de los niños, de la Organización Mundial de la Salud (91). En resumen, a pesar del efecto todavía discutido de la lactancia materna en la disminución del riesgo de obesidad posteriormente durante la vida, se recomienda que la lactancia materna debe ser fomentada debido a sus múltiples efectos beneficiosos para la salud.

### **Alimentación con fórmula**

En relación con las fórmulas infantiles, la mayor preocupación está relacionada con el contenido de proteínas. Una revisión sistemática valoró el efecto de las fórmulas infantiles y de continuación con distintas concentraciones de proteínas, en el crecimiento, composición corporal y riesgo de sobrepeso y obesidad en los niños, observando un efecto que no fue concluyente (92). Solo un estudio con una gran muestra ha valorado el efecto de la alimentación con fórmula en el IMC, observando que la fórmula con un contenido bajo de proteínas podría reducir el IMC y el riesgo de obesidad a los 6 años de edad (93).

En un ensayo clínico aleatorio que comparaba lactantes alimentados con una fórmula que contenía 1.8 g de proteínas por 100 kcal con otros que consumían una fórmula conteniendo 2.7 g de proteínas por 100 kcal, observaron que las medidas antropométricas que valoraban el tamaño y la composición corporal fueron inferiores en el grupo que había consumido la fórmula con un menor contenido de proteína que en la de elevado contenido de proteína (94). Además, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas para el perímetro cefálico desde los 2 a los 60 meses, para el peso a los 4 y 6 meses y para la longitud a los 9, 12 y 36 meses; sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos, para la composición corporal.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que los lactantes de madres con o sin obesidad, que fueron alimentados con fórmulas tradicionales, con elevado contenido de proteínas, ganaban peso más rápido que los que recibían lactancia materna (95). Una fórmula con un bajo contenido de proteínas (1.61 – 1.65 g por 100 kcal) para lactantes entre 3 y 12 meses de edad se valoró en dos ensayos clínicos aleatorios (96). Se observó que el peso de los lactantes era inferior en el grupo de niños que habían sido alimentados con una fórmula con un bajo contenido de proteínas (1.61 g por 100 kcal) que en el grupo que había consumido una fórmula con elevado contenido de proteínas (2.15 g por 100 kcal), entre los 4 y los 12 meses de vida. Además, la ganancia de peso no fue inferior a la de las curvas de referencia de la Organización Mundial de la Salud y los biomarcadores del metabolismo de las proteínas en los niños que fueron alimentados con la fórmula con bajo contenido de las mismas, fueron similares a los de los que recibieron lactancia materna y a los que consumieron una fórmula con elevado contenido de proteínas.

Otro estudio valoró el crecimiento durante los dos primeros años de vida en 1.138 lactantes que fueron asignados aleatoriamente para recibir fórmulas de continuación con bajo contenido de proteínas (1.77 g por 100 kcal) (97). Se observó que las concentraciones plasmáticas de aminoácidos aumentaban significativamente a lo largo del estudio, incluso en el grupo que consumía una fórmula con un contenido bajo en proteínas, comparado con el grupo que recibía lactancia materna. Algunas hormonas como el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1), tenían un efecto en el IMC, momento del rebote de adiposidad y porcentaje de grasa, en edades posteriores (97). El rebote de adiposidad es el proceso por el cual, tras un periodo de evolución estable del IMC, éste empieza a aumentar otra vez, lo cual se produce alrededor de los 6 años de edad (98). Además, hay que tener en cuenta que una elevación importante de la concentración de los aminoácidos de cadena ramificada parece contribuir a un aumento de la concentración de insulina, lo cual confirma el efecto de las fórmulas con elevado contenido de proteínas en la obesidad (99).

### **Crecimiento post-natal rápido**

Un aumento rápido del IMC durante la infancia, pasando hacia percentiles más altos o aumentando el z-score, se ha asociado con un aumento de la adiposidad en la vida adulta y un aumento del riesgo de hipertensión arterial, diabetes de tipo 2 y enfermedad coronaria (100-102).



En la práctica, el crecimiento post-natal rápido se define como un cambio de más de 0.67 desviaciones estándar en el z-score del peso para la talla entre dos momentos durante la infancia, lo cual se asocia con un riesgo elevado de sobrepeso y obesidad durante la infancia y la vida adulta (103). En relación con el período a considerar, algunos estudios sugieren que el período entre el nacimiento y los 2 años de edad es el decisivo; otros sugieren que sería el período entre el nacimiento y la primera semana de vida (104).

El crecimiento post-natal rápido durante los dos primeros años de vida se ha asociado con un aumento elevado de obesidad posterior en los países industrializados (105,106). En los países de nivel de renta medio o bajo el crecimiento post-natal rápido se asocia con una talla mayor y una mayor cantidad de masa libre de grasa (107-109).

En una revisión sistemática se observó que el riesgo relativo de presentar obesidad en los lactantes que crecían rápido durante el primer año de vida, en relación con aquellos que presentaban un crecimiento más lento, oscilaba entre 1.06 y 5.70 (110). Otra revisión sistemática concluía que el crecimiento durante el primer año de vida se asociaba a la presencia de obesidad a lo largo de la vida (111). De manera semejante, el crecimiento post-natal rápido (aumento del z-score del peso corporal >0.67 desviaciones estándar) desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, fue un predictor independiente de la presencia de sobrepeso y obesidad a los 6 años de edad (112).

Existen diversas posibles razones por las cuales la ganancia rápida de peso o de IMC durante la infancia, en un contexto de malnutrición fetal, se puede asociar con enfermedades posteriores en la vida. En primer lugar, el aporte nutricional adecuado durante la infancia en niños con bajo peso al nacer origina un crecimiento recuperador (catch-up) y la rapidez del mismo puede indicar la gravedad de la restricción en el crecimiento previa, en relación con el potencial de crecimiento de ese niño. Otra explicación podría ser que la nutrición insuficiente durante la vida intra-uterina podría programar el aumento post-natal de la ganancia de adiposidad; la ganancia de peso puede representar una desventaja debido a la excesiva demanda a los tejidos metabólicamente activos que tienen una capacidad limitada de responder, debido a la nutrición inadecuada a la que han estado expuestos previamente. Otra razón podría estar relacionada con la presencia de alteraciones en la microbiota intestinal (104).

### **Ingesta de macronutrientes durante los dos primeros años de vida**

En relación con la ingesta de macronutrientes, por lo que respecta al consumo de proteínas, se observó que un consumo elevado de proteínas a los 12 meses de edad (14.8 % de la energía, rango de 13.9 a 15.6) y entre los 18 y 24 meses (13.8 %, rango entre 12.9 y 15.2) se asoció independientemente con un aumento del z-score del IMC y el porcentaje de grasa corporal a la edad de 7 años (113). Otro estudio, que incluía un seguimiento hasta los 10 años, observó que el consumo de proteínas a los 9 meses de edad, se asociaba positivamente con el peso y la talla, pero no con el IMC o el porcentaje de grasa a los 10 años de edad (114).

En el estudio Generation R, se observó que un consumo elevado de proteínas, por cada diferencia de consumo de 10 g al día a la edad de 12 meses, esa diferencia se asociaba con un mayor z-score de IMC de 0.05 kg/m<sup>2</sup>, a la edad de 6 años, la cual era debida a la elevación del índice de masa grasa (0.05 z-score). Esta asociación fue más intensa en las niñas que en los niños, en aquellos que presentaron crecimiento recuperador en el primer año de vida en comparación con aquellos que no lo presentaron y en aquellos que consumían proteínas de fuentes animales en comparación con los que las consumían de fuentes vegetales (115).

En gemelos que fueron controlados hasta la edad de 5 años, la ingesta de energía aportada por las proteínas, se asociaba a un mayor peso e IMC entre los 21 meses y los 5 años de edad. La sustitución de la ingesta de proteínas por la ingesta de grasa o hidratos de carbono, se asociaba a un menor peso e IMC. El consumo de proteínas se asociaba con una mayor probabilidad de presentar sobrepeso u obesidad a los 3 años, pero no a los 5 años de edad (116).

Por lo que respecta al consumo de grasa, pocos estudios lo han considerado por debajo de los 2 años de edad, en relación con el IMC posterior. Una revisión sistemática de revisiones sistemáticas observó que no existe evidencia concluyente sobre la relación entre el consumo de grasa antes de los 3 años de edad y el sobrepeso y obesidad en edades posteriores (117). En el estudio Generation R, que incluía 2927 niños, se observó que la ingesta de grasa poliinsaturada a los 14 meses de edad se asociaba inversamente con el riesgo de presentar sobrepeso a la edad de 4 años (OR = 0.77, IC 95 %: 0.62 – 20.96, por desviación estándar) (118), pero no a los 6 años (119). Estos resultados sugieren que el efecto del consumo de grasa disminuye tras un largo período de seguimiento o que el rebote de adiposidad, que ocurre alrededor de los 6 años, oculta una posible asociación inversa entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y la masa grasa a esta edad específica. Además, en un estudio que medía la ingesta a las edades de 1 y 5 años y el IMC a los 5 años, se observó que la ingesta de grasa total, de ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados a ambas edades, no se asociaba con el IMC a los 5 años (120).

Otro estudio valoró la influencia del consejo dietético para reducir el consumo de grasa saturada en relación con la falta de dicho consejo, en la salud cardio-metabólica, en una muestra de más de 1.000 niños seguidos desde los 7 meses de edad hasta los 10 años (121). Se observó que había menos chicas con sobrepeso a lo largo del tiempo en el grupo intervención, comparado con el grupo control.

En relación con el consumo de azúcar, en un estudio longitudinal se observó que la ingesta total de azúcar añadido a la edad de 1 año, se asociaba con un menor z-score del IMC a la edad de 7 años; sin embargo, un aumento en el consumo de azúcar durante el segundo año de vida se asoció con un mayor z-score del IMC, pero no se observaron asociaciones con el % de grasa corporal (122).

Las bebidas azucaradas representan la mayor contribución a la ingesta de azúcar añadido. En otro estudio longitudinal, la prevalencia de obesidad a los 6 años de edad en los niños que consumían bebidas azucaradas en el período de lactancia

(primer año de vida) fue el doble que en los que no las consumían (17.0 % versus 8.6 %). La Odds Ratio ajustada a los 6 años fue 71 % mayor en los consumidores que en los no consumidores (123).

En un estudio en el que los participantes consumieron bebidas azucaradas antes de los 24 meses de edad y la mayoría (73 %) antes de los 12 meses, se observó que el consumo de bebidas azucaradas antes de los 12 meses, no se asociaba con un aumento de la obesidad; sin embargo, los niños en el tercil superior del consumo acumulado de bebidas azucaradas en el período preescolar (1 a 5 años de edad), comparados con los del tercil inferior, presentaban una probabilidad de presentar obesidad general y obesidad abdominal tres veces mayor a los 8-14 años (124). En otro estudio, se observó que el consumo elevado de jugos de frutas a la edad de 1 año, se asociaba con un z-score del IMC mayor durante la infancia (125).

Los niños tienen una fuerte preferencia por los sabores dulces. Se ha observado que la introducción precoz de azúcares añadidos fomenta la preferencia por el sabor dulce (126). En la actualidad se comercializan purés de frutas con un contenido muy alto de azúcar, que representa entre el 84-98 % de la energía aportada por los mismos, con el riesgo de obesidad que esto representa (127).

### **Alimentación complementaria**

La alimentación complementaria se introduce cuando la leche materna no es suficiente para dar respuesta a las necesidades nutricionales de los lactantes, por lo que se deben introducir otros alimentos, junto con la misma (128). En la práctica, la alimentación complementaria incluye cualquier alimento sólido o líquido, que no sea la leche materna o la leche de fórmula, en los casos en que el lactante no recibe lactancia materna. La mayoría de las recomendaciones sobre alimentación complementaria recomiendan evitar la introducción de alimentos antes de los 4 meses y después de los 7 meses (128). Una revisión de revisiones sistemáticas (83) en niños hasta los 3 años de edad y sus consecuencias en cuanto a desarrollo de sobrepeso u obesidad posterior, valoró el efecto del momento de introducción de la alimentación complementaria; de siete de los estudios incluidos, solo uno observó un aumento en el porcentaje de grasa corporal en los niños que recibieron alimentación complementaria antes de las 15 semanas de vida (129).

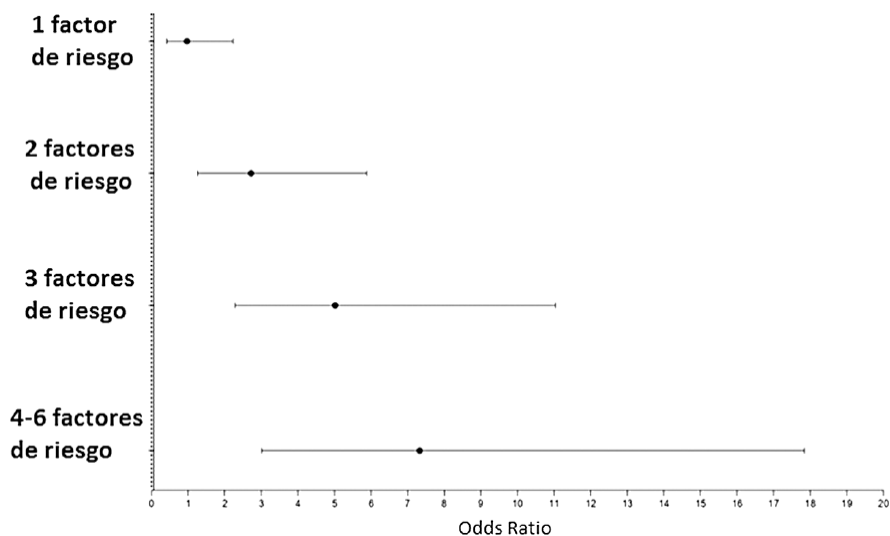
Más recientemente, un estudio ha observado una asociación entre la introducción precoz de la alimentación complementaria y mayor adiposidad; tanto en los niños que habían recibido lactancia materna como en los que habían recibido alimentación con fórmula y también asociación entre la introducción tardía y mayor adiposidad, pero solo en los que habían recibido alimentación con fórmula (130). Además, la introducción de cereales infantiles a los 4 meses, comparados con su introducción a los 6 meses, se asoció a un mayor z-score de IMC (131).

La introducción de nuevos alimentos en este período de la vida es de gran importancia, ya que se empiezan a desarrollar los hábitos de alimentación. En este sentido, el aporte de verduras como el primer alimento, aumenta su consumo a los 9 meses de edad (132).

## INTERACCIÓN ENTRE DISTINTOS DETERMINANTES

Los factores de riesgo perinatales que se han comentado anteriormente coexisten y se agrupan o interactúan con frecuencia. Por ejemplo, en las mujeres con obesidad, la ganancia excesiva de peso y la corta duración de la lactancia materna, son más frecuentes que en las mujeres cuyo peso es normal. Además, los niños que son pequeños para la edad gestacional son alimentados con mayor frecuencia con fórmulas infantiles, en comparación con los que presentan un peso adecuado o elevado para su edad gestacional. Finalmente, el crecimiento rápido es más frecuente en los niños que fueron pequeños para su edad gestacional o pretérmino, en comparación con los que presentaron un peso adecuado o nacieron a término.

En un estudio, se valoró el efecto acumulativo de cinco factores de riesgo (obesidad de la madre, ganancia excesiva de peso durante la gestación, consumo de tabaco durante la gestación, duración limitada de la lactancia materna y concentraciones insuficientes de vitamina D en la madre) en el riesgo de obesidad a los 4 y 6 años de edad; se observó que el riesgo relativo de presentar sobrepeso u obesidad en aquellos que presentaban 4 o más factores de riesgo era de 3.99 a los 4 años y 4.65 a los 6 años de edad, comparados con aquellos niños que no presentaban ningún factor de riesgo (133)



**Figura 5.** Riesgo de presentar sobrepeso/obesidad a los 6 años de edad, en función del número de factores de riesgo perinatales. Referencia, no presentar factores de riesgo. Elaborado a partir de (134).

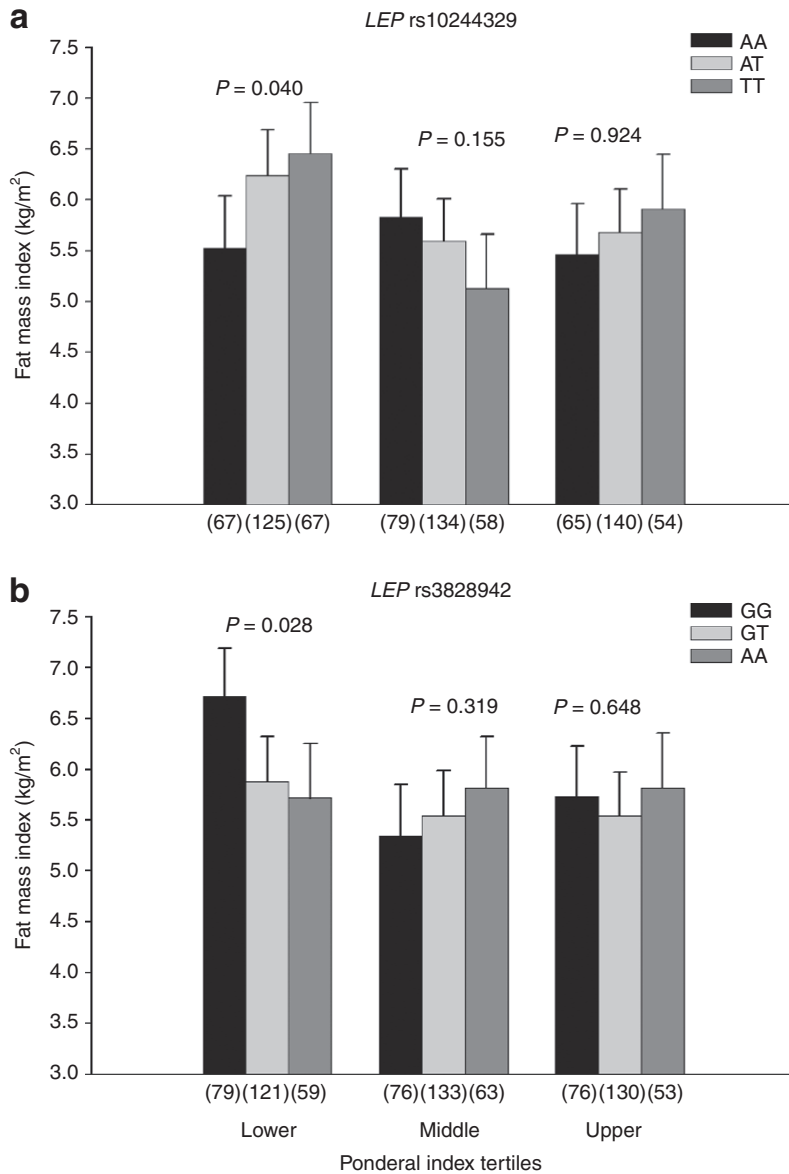
En un estudio realizado en una muestra representativa de los recién nacidos de Aragón, se observó que el sobrepeso/obesidad materna, el sobrepeso/obesidad del padre, el origen de la familia (América Latina), el consumo de tabaco durante la gestación y el crecimiento rápido post-natal, fueron factores de riesgo de sobrepeso/obesidad a la edad de 6 años. La presencia de un mayor número de factores de riesgo precoces, se asociaba con sobrepeso/obesidad a los 6 años y no así a los 2 o 4 años de vida. En la Figura 5, se puede observar que cuando los niños presentaron 4-6 factores de riesgo, la Odds Ratio de presentar sobrepeso/obesidad a los 6 años fue 7.33 (134).

## INTERACCIÓN ENTRE GENES Y FACTORES PERINATALES

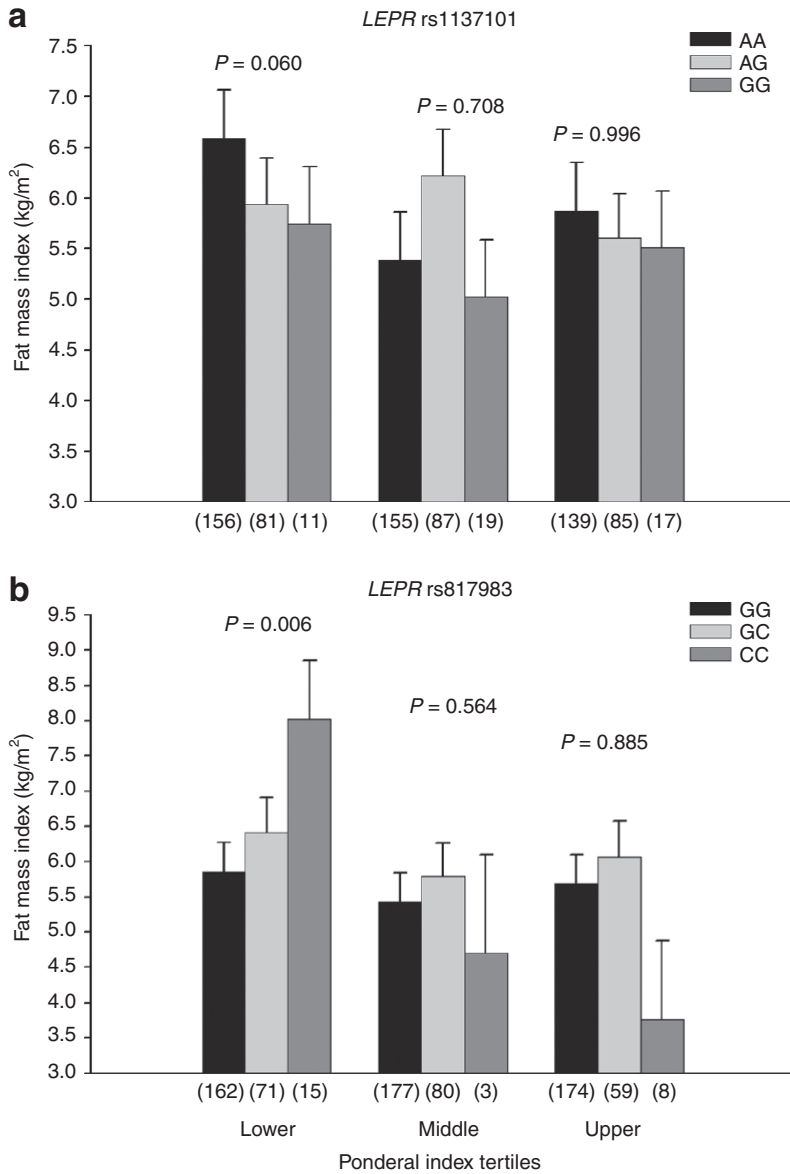
En los estudios que valoran la interacción entre genes y factores perinatales, los indicadores perinatales más estudiados han sido el peso al nacer y el índice ponderal (peso/longitud<sup>3</sup>) del recién nacido. En el estudio AVENA, que se llevó a cabo en adolescentes españoles, se pudo observar que, en el grupo de adolescentes con genotipo Pro12Pro, el z-score del peso al nacer se asociaba positivamente con la masa grasa y con la masa magra, pero estas asociaciones desaparecían tras el ajuste por edad, edad gestacional, nivel socio-económico, actividad física, estadio de Tanner, sexo e IMC; por el contrario, en los adolescentes que presentaban el genotipo Ala12, el z-score del peso al nacer se asociaba positivamente con la masa magra y esta asociación persistía tras controlar por las variables de confusión (135).

En adolescentes Europeos, los polimorfismos rs10244329 y rs3828942 del gen de la leptina, se asociaban con un mayor índice de masa grasa (IMG = masa grasa en kg/talla<sup>2</sup>), pero solo en los adolescentes en el tercil más bajo de índice ponderal (Figura 6). El polimorfismo rs8179183 del gen del receptor de la leptina también se asociaba con mayor IMG solo en los adolescentes en el tercil más bajo de índice ponderal (Figura 7). Tras la corrección para comparaciones múltiples, únicamente persistía la asociación entre el polimorfismo rs8179183 del gen del receptor de la leptina y el IMG. Estos resultados indican que los adolescentes con un índice ponderal bajo al nacer podrían ser más vulnerables a la influencia de los polimorfismos en el gen de la leptina y en el del receptor de la leptina (136).

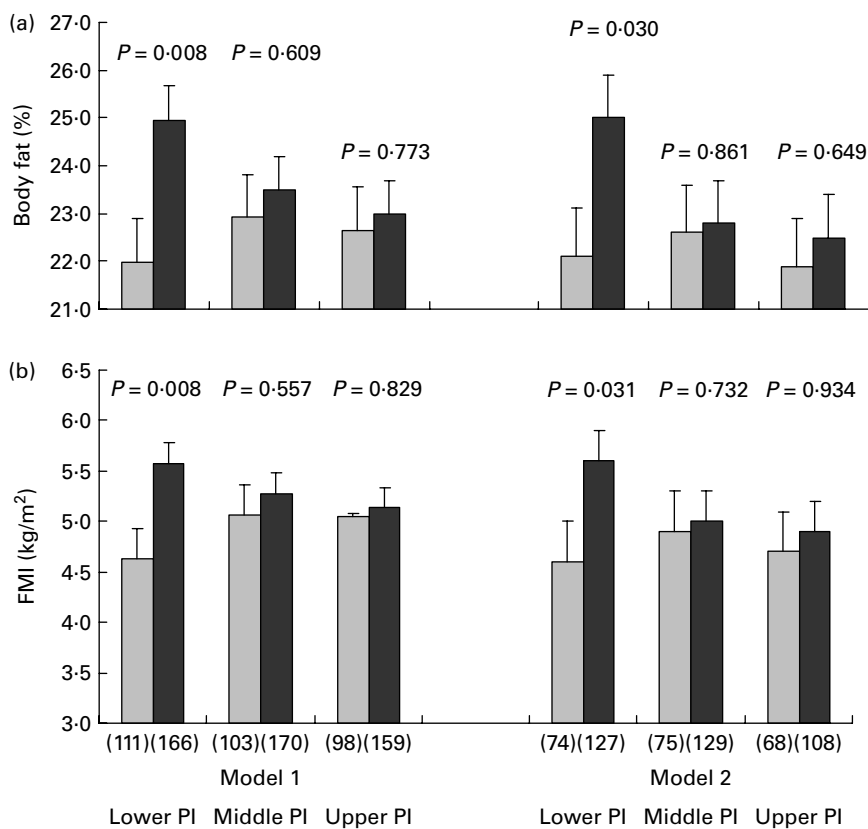
En el mismo estudio, se observó una interacción entre el índice ponderal y el polimorfismo rs9939609 del gen FTO, en relación con el % de grasa corporal y el IMG; este polimorfismo únicamente se asociaba significativamente con el IMC, el % de grasa y el IMG, en aquellos adolescentes que presentaron un índice ponderal al nacer, en el tercil inferior. Tanto el % de grasa como el IMG fueron superiores en los adolescentes en el tercil inferior del índice ponderal en aquellos portadores del alelo A de dicho polimorfismo, cuando se comparaban con aquellos que presentaban el genotipo TT (Figura 8). Estos resultados indican que los adolescentes con un índice ponderal bajo al nacer podrían ser más vulnerables a la influencia del alelo A del polimorfismo en el gen FTO, por lo que respecta a la adiposidad de los adolescentes (137).



**Figura 6.** Interacción entre los polimorfismos rs10244329 (a) y rs3828942 (b) del gen de la leptina y el índice ponderal al nacer, en relación con la adiposidad de los adolescentes. Tomado de (136).



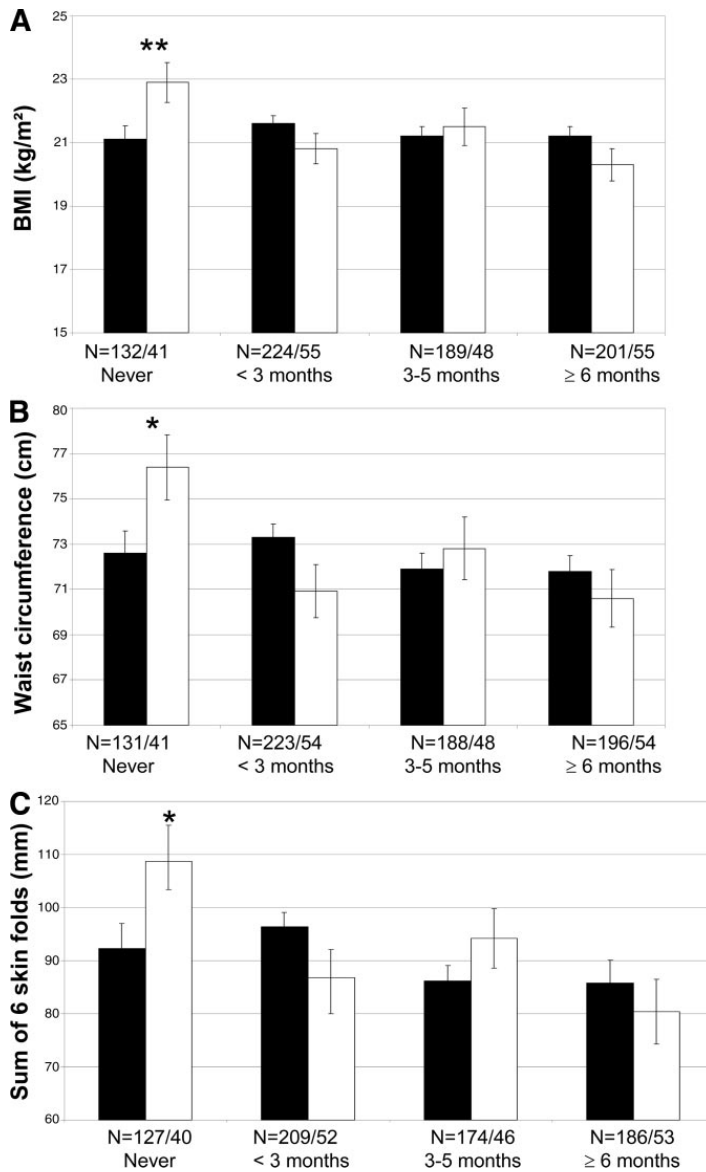
**Figura 7.** Interacción entre los polimorfismos rs1137101 (a) y rs817983 (b) del gen del receptor de la leptina y el índice ponderal al nacer, en relación con la adiposidad de los adolescentes. Tomado de (136).



**Figura 8.** Interacción entre el polimorfismo rs9939609 en el gen FTO y el índice ponderal al nacer, en relación con el % de grasa corporal y el índice de masa grasa en adolescentes Europeos. Tomado de (137).

En adolescentes Europeos, se observó también una interacción entre el polimorfismo Pro12Ala en el gen PPARG2 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) y la duración de la lactancia materna, en relación con distintos índices de adiposidad; aquellos adolescentes que no recibieron lactancia materna y presentaban el alelo Ala12, presentaban mayores índices de adiposidad (IMC, perímetro de la cintura y suma de pliegues cutáneos) que aquellos con el genotipo Pro12Pro. Por el contrario, en aquellos adolescentes que recibieron lactancia materna, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos, independientemente de la duración de la lactancia materna (Figura 9). Por lo tanto, se considera que la lactancia materna es capaz de atenuar el efecto negativo del alelo Ala12 en el polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG2, por lo que respecta al acúmulo de grasa corporal en los adolescentes (138). Más recientemente, se han observado resultados similares cuando se consideraba un score de riesgo genético relacionado con la obesidad (139).

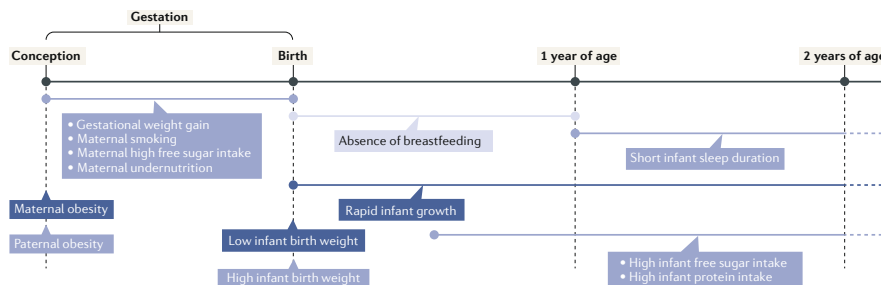




**Figura 9.** Interacción entre el polimorfismo Pro12Ala en el gen PPAR $\gamma$ 2 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) y la duración de la lactancia materna, por lo que respecta al índice de masa corporal, el perímetro de la cintura y la suma de pliegues cutáneos. Tomado de (138).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En una revisión sobre este tema (140), se concluyó que, los principales factores de riesgo de desarrollo de obesidad son la presencia de obesidad en la madre, previa a la gestación, el bajo peso al nacer y la ganancia rápida de peso en el período post-natal precoz. Otros factores de riesgo involucrados serían la obesidad del padre, la ganancia de peso durante la gestación, el tabaquismo materno, el consumo elevado de azúcares añadidos durante el embarazo, la malnutrición materna, el peso elevado al nacer, la falta de lactancia materna, el consumo elevado de azúcares añadidos y proteínas en el período post-natal y el tiempo insuficiente de sueño en ese mismo período (Figura 10).



**Figura 10.** Principales factores de riesgo perinatales para el desarrollo de obesidad. Tomado de (140).

Los padres deberían ser informados sobre el IMC ideal en el momento de la concepción (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), que contribuiría a evitar la aparición de obesidad en sus hijos. En cuanto a la ganancia de peso durante el embarazo, las recomendaciones varían de unos países a otros (141). Las recomendaciones más aceptadas sobre la ganancia de peso durante la gestación, son las que propone en Intitute of Medicine (USA), las cuales recomiendan diferentes rangos de ganancia de peso para mujeres que presentan bajo peso, IMC normal o sobrepeso u obesidad (12.5-18 kg en aquellas con IMCI <18.5 kg/m<sup>2</sup>; 11.5-16 kg en las que tienen IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>; 7-11.5 kg para las que tienen IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup>; y 5-9 kg en las que tienen IMC >30 kg/m<sup>2</sup>) (142). Los profesionales de la salud deberían controlar el IMC de las mujeres en edad reproductiva y darles consejos para mejorar su alimentación y aumentar su práctica de actividad física. Las mujeres embarazadas deberían adoptar un estilo de vida saludable, evitar la malnutrición y el consumo de tabaco, así como moderar el consumo de azúcares añadidos.

En los primeros meses de vida, se debería fomentar la lactancia materna, limitar la ingesta de proteínas y el consumo de azúcares añadidos. La mejora de los estilos de vida durante los primeros 1.000 días de vida es una oportunidad para la prevención primordial de las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición de las futuras generaciones.

## REFERENCIAS

1. Mellanby E. Nutrition and child-bearing. *Lancet* 1933; 2: 1131-1137.
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
3. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989 Mar 4;298(6673):564-7.
4. Barker DJ, Osmond C, Law CM. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health*. 1989 Sep;43(3):237-40.
5. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993 Apr 10;341(8850):938-41.
6. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJ. Birth weight and body fat distribution in adolescent girls. *Arch Dis Child*. 1997 Nov;77(5):381-3.
7. Barker DJ, Godfrey KM, Osmond C, Bull A. The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1992 Jan;6(1):35-44.
8. Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ*. 1993 Jan 2;306(6869):24-7.
9. Phillips DI, Barker DJ, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia*. 1994 Feb;37(2):150-4.
10. Robinson S, Walton RJ, Clark PM, Barker DJ, Hales CN, Osmond C. The relation of fetal growth to plasma glucose in young men. *Diabetologia*. 1992 May;35(5):444-6.
11. Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia*. 1993 Mar;36(3):225-8.
12. Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ*. 1993 Dec 11;307(6918):1524-7.
13. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993 Jan;36(1):62-7.
14. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*. 1999 Nov;70(5):811-6.
15. Stanner SA, Bulmer K, Andrès C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, Yudkin JS. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*. 1997 Nov 22;315(7119):1342-8.
16. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Early life nutrition and metabolic programming. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov;1212:78-96.

17. Fall CH, Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ*. 1992 Mar 28;304(6830):801-5.
18. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993 Dec 11;307(6918):1519-24.
19. Starling AP, Brinton JT, Glueck DH, Shapiro AL, Harrod CS, Lynch AM, Siega-Riz AM, Dabelea D. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr*. 2015 Feb;101(2):302-9.
20. Lin X, Aris IM, Tint MT, Soh SE, Godfrey KM, Yeo GS, Kwek K, Chan JK, Gluckman PD, Chong YS, Yap F, Holbrook JD, Lee YS. Ethnic Differences in Effects of Maternal Pre-Pregnancy and Pregnancy Adiposity on Offspring Size and Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10):3641-50.
21. Castillo H, Santos IS, Matijasevich A. Relationship between maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and childhood fatness at 6-7 years by air displacement plethysmography. *Matern Child Nutr*. 2015 Oct;11(4):606-17.
22. Widen EM, Whyatt RM, Hoepner LA, Mueller NT, Ramirez-Carvey J, Oberfield SE, Hassoun A, Perera FP, Gallagher D, Rundle AG. Gestational weight gain and obesity, adiposity and body size in African-American and Dominican children in the Bronx and Northern Manhattan. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct;12(4):918-28.
23. Jacota M, Forhan A, Saldanha-Gomes C, Charles MA, Heude B; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Maternal weight prior and during pregnancy and offspring's BMI and adiposity at 5-6 years in the EDEN mother-child cohort. *Pediatr Obes*. 2017 Aug;12(4):320-329.
24. Hinkle SN, Sharma AJ, Swan DW, Schieve LA, Ramakrishnan U, Stein AD. Excess gestational weight gain is associated with child adiposity among mothers with normal and overweight prepregnancy weight status. *J Nutr*. 2012 Oct;142(10):1851-8.
25. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 30;368(9542):1164-70.
26. Hivert MF, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Oken E. Greater early and mid-pregnancy gestational weight gains are associated with excess adiposity in mid-childhood. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Jul;24(7):1546-53.
27. Lawlor DA, Lichtenstein P, Fraser A, Långström N. Does maternal weight gain in pregnancy have long-term effects on offspring adiposity? A sibling study in a prospective cohort of 146,894 men from 136,050 families. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jul;94(1):142-8.
28. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Marceau P. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):e1644-9.
29. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Biertho L, Simard S, Kral JG, Marceau P. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4275-83.

30. Gaillard R, Santos S, Duijts L, Felix JF. Childhood Health Consequences of Maternal Obesity during Pregnancy: A Narrative Review. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(3-4):171-180.
31. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, Broekman BF. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jan;5(1):53-64.
32. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954 Aug;16(4):330-42.
33. Logan KM, Gale C, Hyde MJ, Santhakumaran S, Modi N. Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Jan;102(1):F65-F72.
34. Lawlor DA, Lichtenstein P, Långström N. Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation.* 2011 Jan 25;123(3):258-65.
35. Patro Golab B, Santos S, Voerman E, Lawlor DA, Jaddoe VWV, Gaillard R; MOCO Study Group Authors. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Nov;2(11):812-821.
36. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, Crowther CA. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 4;5(5):CD011970.
37. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes.* 2009 Feb;58(2):453-9.
38. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2007 Sep;30(9):2287-92.
39. Ehrlich SF, Rosas LG, Ferrara A, King JC, Abrams B, Harley KG, Hedderon MM, Eskenazi B. Pregnancy glycemia in Mexican-American women without diabetes or gestational diabetes and programming for childhood obesity. *Am J Epidemiol.* 2013 Apr 15;177(8):768-75.
40. Hamilton JK, Odrobina E, Yin J, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Maternal insulin sensitivity during pregnancy predicts infant weight gain and adiposity at 1 year of age. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb;18(2):340-6.
41. South AM, Allen NB. Antenatal Programming of Hypertension: Paradigms, Paradoxes, and How We Move Forward. *Curr Hypertens Rep.* 2022 Dec;24(12):655-667.
42. Bianco ME, Josefson JL. Hyperglycemia During Pregnancy and Long-Term Offspring Outcomes. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov 21;19(12):143.
43. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, Brickman WJ, Clayton P, Ma RC, McCance D, Tam WH, Catalano PM, Linder B, Dyer AR, Lowe WL Jr, Metzger BE; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group; HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse

- Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):381-392.
44. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R; Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):427-451.
  45. Wang Y, Wang X, Kong Y, Zhang JH, Zeng Q. The Great Chinese Famine leads to shorter and overweight females in Chongqing Chinese population after 50 years. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Mar;18(3):588-92.
  46. Hult M, Tornhammar P, Ueda P, Chima C, Bonamy AK, Ozumba B, Norman M. Hypertension, diabetes and overweight: looming legacies of the Biafran famine. *PLoS One*. 2010 Oct 22;5(10):e13582.
  47. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, Webb P, Lartey A, Black RE; Lancet Nutrition Interventions Review Group, the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):452-477.
  48. Sinha B, Taneja S, Chowdhury R, Mazumder S, Rongsen-Chandola T, Upadhyay RP, Martinez J, Bhandari N, Bhan MK. Low-birthweight infants born to short-stature mothers are at additional risk of stunting and poor growth velocity: Evidence from secondary data analyses. *Matern Child Nutr*. 2018 Jan;14(1):e12504.
  49. Kozuki N, Katz J, Lee AC, Vogel JP, Silveira MF, Sania A, Stevens GA, Cousens S, Caulfield LE, Christian P, Huybregts L, Roberfroid D, Schmiegelow C, Adair LS, Barros FC, Cowan M, Fawzi W, Kolsteren P, Merialdi M, Mongkolkeha A, Saville N, Victora CG, Bhutta ZA, Blencowe H, Ezzati M, Lawn JE, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group Small-for-Gestational-Age/Preterm Birth Working Group. Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr*. 2015 Nov;145(11):2542-50.
  50. Azcorra H, Dickinson F, Datta Banik S. Maternal height and its relationship to offspring birth weight and adiposity in 6- to 10-year-old Maya children from poor neighborhoods in Merida, Yucatan. *Am J Phys Anthropol*. 2016 Dec;161(4):571-579.
  51. Pladys P, Sennlaub F, Brault S, Checchin D, Lahaie I, Lê NL, Bibeau K, Cambonie G, Abran D, Brochu M, Thibault G, Hardy P, Chemtob S, Nuyt AM. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet in utero. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Dec;289(6):R1580-8.
  52. Seneviratne SN, Rajindrajith S. Fetal programming of obesity and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2022 Jul 15;13(7):482-497.
  53. Brion MJ, Ness AR, Rogers I, Emmett P, Cribb V, Davey Smith G, Lawlor DA. Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. *Am J Clin Nutr*. 2010 Mar;91(3):748-56.

54. Shapiro ALB, Ringham BM, Glueck DH, Norris JM, Barbour LA, Friedman JE, Dabelea D. Infant Adiposity is Independently Associated with a Maternal High Fat Diet but not Related to Niacin Intake: The Healthy Start Study. *Matern Child Health J.* 2017 Aug;21(8):1662-1668.
55. Chen LW, Aris IM, Bernard JY, Tint MT, Colega M, Gluckman PD, Tan KH, Shek LP, Chong YS, Yap F, Godfrey KM, van Dam RM, Chong MF, Lee YS. Associations of maternal macronutrient intake during pregnancy with infant BMI peak characteristics and childhood BMI. *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):705-713.
56. Tielemans MJ, Steegers EAP, Voortman T, Jaddoe VWV, Rivadeneira F, Franco OH, Kiefte-de Jong JC. Protein intake during pregnancy and offspring body composition at 6 years: the Generation R Study. *Eur J Nutr.* 2017 Sep;56(6):2151-2160.
57. Vidakovic AJ, Gishti O, Voortman T, Felix JF, Williams MA, Hofman A, Demmel-mair H, Koletzko B, Tiemeier H, Jaddoe VW, Gaillard R. Maternal plasma PUFA concentrations during pregnancy and childhood adiposity: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr.* 2016 Apr;103(4):1017-25.
58. Hakola L, Takkinen HM, Niinistö S, Ahonen S, Erlund I, Rautanen J, Veijola R, Ilonen J, Toppari J, Knip M, Virtanen SM, Lehtinen-Jacks S. Maternal fatty acid intake during pregnancy and the development of childhood overweight: a birth cohort study. *Pediatr Obes.* 2017 Aug;12 Suppl 1:26-37.
59. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, Barros H, Basterrechea M, Charles MA, Eggesbø M, Forastiere F, Gaillard R, Gehring U, Govarts E, Hanke W, Heude B, Iszatt N, Jaddoe VW, Kelleher C, Mommers M, Murcia M, Oliveira A, Pizzi C, Polańska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Schoeters G, Sunyer J, Thijs C, Viljoen K, Vrijheid M, Vrijkotte TG, Wijga AH, Zeegers MP, Kogevinas M, Chatzi L. Fish Intake in Pregnancy and Child Growth: A Pooled Analysis of 15 European and US Birth Cohorts. *JAMA Pediatr.* 2016 Apr;170(4):381-90.
60. Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 15;2015(6):CD007145.
61. da Silva SG, Ricardo LI, Evenson KR, Hallal PC. Leisure-Time Physical Activity in Pregnancy and Maternal-Child Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Sports Med.* 2017 Feb;47(2):295-317.
62. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):223-9.
63. Owe KM, Nystad W, Bø K. Association between regular exercise and excessive newborn birth weight. *Obstet Gynecol.* 2009 Oct;114(4):770-776.
64. Chen Y, Ma G, Hu Y, Yang Q, Deavila JM, Zhu MJ, Du M. Effects of Maternal Exercise During Pregnancy on Perinatal Growth and Childhood Obesity Outcomes: A Meta-analysis and Meta-regression. *Sports Med.* 2021 Nov;51(11):2329-2347.
65. Rogers I; EURO-BLCS Study Group. The influence of birthweight and intrauterine environment on adiposity and fat distribution in later life. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Jul;27(7):755-77.

66. Yuan ZP, Yang M, Liang L, Fu JF, Xiong F, Liu GL, Gong CX, Luo FH, Chen SK, Zhang DD, Zhang S, Zhu YM. Possible role of birth weight on general and central obesity in Chinese children and adolescents: a cross-sectional study. *Ann Epidemiol.* 2015 Oct;25(10):748-52.
67. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr.* 2003 Mar;77(3):726-30.
68. Labayen I, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Mesana MI, González-Gross M, Bueno G, Sarría A, Bueno M. Early programming of body composition and fat distribution in adolescents. *J Nutr.* 2006 Jan;136(1):147-52.
69. Fonseca MJ, Severo M, Correia S, Santos AC. Effect of birth weight and weight change during the first 96 h of life on childhood body composition—path analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015 Apr;39(4):579-85.
70. Ejlerskov KT, Christensen LB, Ritz C, Jensen SM, Mølgaard C, Michaelsen KF. The impact of early growth patterns and infant feeding on body composition at 3 years of age. *Br J Nutr.* 2015 Jul;114(2):316-27.
71. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, Guo XR. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011 Jul;12(7):525-42.
72. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, Pfäffle R, Kiess W, Körner A. Acceleration of BMI in Early Childhood and Risk of Sustained Obesity. *N Engl J Med.* 2018 Oct 4;379(14):1303-1312.
73. Ali O, Cerjak D, Kent JW, James R, Blangero J, Zhang Y. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatr Obes.* 2014 Jun;9(3):e58-e62.
74. Labayen I, Moreno LA, Ruiz JR, González-Gross M, Wärnberg J, Breidenassel C, Ortega FB, Marcos A, Bueno M; Avena Study Group. Small birth weight and later body composition and fat distribution in adolescents: the Avena study. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jul;16(7):1680-6.
75. Araújo de França GV, Restrepo-Méndez MC, Loret de Mola C, Victora CG. Size at birth and abdominal adiposity in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2014 Feb;15(2):77-91.
76. Jaiswal M, Crume T, Vehik K, Scherzinger A, Stamm E, Hamman RF, Dabelea D. Is low birth weight associated with adiposity in contemporary U.S. youth? The Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *J Dev Orig Health Dis.* 2012 Jun;3(3):166-72.
77. Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, Peat JK, Boulton TJ. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001 Nov;25(11):1667-73.
78. Dolan MS, Sorkin JD, Hoffman DJ. Birth weight is inversely associated with central adipose tissue in healthy children and adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Jun;15(6):1600-8.



79. Mook-Kanamori DO, Durmuş B, Sovio U, Hofman A, Raat H, Steegers EA, Jarvelin MR, Jaddoe VW. Fetal and infant growth and the risk of obesity during early childhood: the Generation R Study. *Eur J Endocrinol.* 2011 Oct;165(4):623-30.
80. Stansfield BK, Fain ME, Bhatia J, Gutin B, Nguyen JT, Pollock NK. Nonlinear Relationship between Birth Weight and Visceral Fat in Adolescents. *J Pediatr.* 2016 Jul;174:185-92.
81. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Oct;28(10):1247-56.
82. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics.* 2005 May;115(5):1367-77.
83. Patro-Gołab B, Zalewski BM, Kołodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B, van Goudoever JB, Szajewska H. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes Rev.* 2016 Dec;17(12):1245-1257.
84. Martin RM, Patel R, Kramer MS, Guthrie L, Vilchuck K, Bogdanovich N, Sergeichik N, Gusina N, Foo Y, Palmer T, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Smith GD, Oken E. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: a randomized trial. *JAMA.* 2013 Mar 13;309(10):1005-13.
85. Patel R, Oken E, Bogdanovich N, Matush L, Sevkovskaya Z, Chalmers B, Hodnett ED, Vilchuck K, Kramer MS, Martin RM. Cohort profile: The promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT). *Int J Epidemiol.* 2014 Jun;43(3):679-90.
86. Martin RM, Kramer MS, Patel R, Rifas-Shiman SL, Thompson J, Yang S, Vilchuck K, Bogdanovich N, Hameza M, Tilling K, Oken E. Effects of Promoting Long-term, Exclusive Breastfeeding on Adolescent Adiposity, Blood Pressure, and Growth Trajectories: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017 Jul 3;171(7):e170698.
87. Smithers LG, Kramer MS, Lynch JW. Effects of Breastfeeding on Obesity and Intelligence: Causal Insights From Different Study Designs. *JAMA Pediatr.* 2015 Aug;169(8):707-8.
88. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, Fewtrell M, Cole TJ, Stephenson T, Elias-Jones A, Weaver LT, Ibbanesebhor S, MacDonald PD, Bindels J, Lucas A. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5):1133-44.
89. Crume TL, Ogden L, Maligie M, Sheffield S, Bischoff KJ, McDuffie R, Daniels S, Hamman RF, Norris JM, Dabelea D. Long-term impact of neonatal breastfeeding on childhood adiposity and fat distribution among children exposed to diabetes in utero. *Diabetes Care.* 2011 Mar;34(3):641-5.
90. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016 Jan 30;387(10017):475-90.

91. World Health Organization. Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care. WHO, 2009.
92. Patro-Gołąb B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, Karaś J, Koletzko B, Bernard van Goudoever J, Szajewska H. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *J Nutr.* 2016 Mar;146(3):551-64.
93. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, Giovannini M, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014 May;99(5):1041-51.
94. Putet G, Labaune JM, Mace K, Steenhout P, Grathwohl D, Raverot V, Morel Y, Picaud JC. Effect of dietary protein on plasma insulin-like growth factor-1, growth, and body composition in healthy term infants: a randomised, double-blind, controlled trial (Early Protein and Obesity in Childhood (EPOCH) study). *Br J Nutr.* 2016 Jan 28;115(2):271-84.
95. Haschke F, Grathwohl D, Detzel P, Steenhout P, Wagemans N, Erdmann P. Postnatal High Protein Intake Can Contribute to Accelerated Weight Gain of Infants and Increased Obesity Risk. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;85:101-9.
96. Ziegler EE, Fields DA, Chernausk SD, Steenhout P, Grathwohl D, Jeter JM, Nelson SE, Haschke F. Adequacy of Infant Formula With Protein Content of 1.6 g/100 kcal for Infants Between 3 and 12 Months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Nov;61(5):596-603.
97. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, Janas R, Demmelmair H, Closa-Monasterolo R, Subías JE, Scaglioni S, Verduci E, Dain E, Langhendries JP, Perrin E, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1776S-1784S.
98. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984 Jan;39(1):129-35.
99. Hellmuth C, Uhl O, Kirchberg FF, Grote V, Weber M, Rzehak P, Carlier C, Ferre N, Verduci E, Gruszfeld D, Socha P, Koletzko B; European Childhood Obesity Trial Study Group. Effects of Early Nutrition on the Infant Metabolome. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;85:89-100.
100. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1088-92.
101. Fall CH, Sachdev HS, Osmond C, Lakshmy R, Biswas SD, Prabhakaran D, Tandon N, Ramji S, Reddy KS, Barker DJ, Bhargava SK; New Delhi Birth Cohort. Adult metabolic syndrome and impaired glucose tolerance are associated with different patterns of BMI gain during infancy: Data from the New Delhi Birth Cohort. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2349-56.

102. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001 Apr 21;322(7292):949-53.
103. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, Campbell K. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obes Rev*. 2018 Mar;19(3):321-332.
104. Shin YL. The Timing of Rapid Infant Weight Gain in Relation to Childhood Obesity. *J Obes Metab Syndr*. 2019 Dec;28(4):213-215.
105. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006 Aug;95(8):904-8.
106. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Smith GD, Ekelund U, Lévy-Marchal C, Jarvelin MR, Kuh D, Ong KK. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jan;26(1):19-26.
107. Adair LS, Martorell R, Stein AD, Hallal PC, Sachdev HS, Prabhakaran D, Wills AK, Norris SA, Dahly DL, Lee NR, Victora CG. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1383-92.
108. Wells JC, Hallal PC, Wright A, Singhal A, Victora CG. Fetal, infant and childhood growth: relationships with body composition in Brazilian boys aged 9 years. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Oct;29(10):1192-8.
109. Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Dey Biswas SK, Leary SD, Reddy KS, Barker DJ, Bhargava SK. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr*. 2005 Aug;82(2):456-66.
110. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ*. 2005 Oct 22;331(7522):929.
111. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life—a systematic review. *Obes Rev*. 2005 May;6(2):143-54.
112. Iguacel I, Escartín L, Fernández-Alvira JM, Iglesia I, Labayen I, Moreno LA, Samper MP, Rodríguez G; CALINA study group. Early life risk factors and their cumulative effects as predictors of overweight in Spanish children. *Int J Public Health*. 2018 May;63(4):501-512.
113. Günther AL, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jun;85(6):1626-33.
114. Hoppe C, Mølgaard C, Thomsen BL, Juul A, Michaelsen KF. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):494-501.
115. Voortman T, Braun KV, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, Franco OH, van den Hooven EH. Protein intake in early childhood and body composition at the age of 6 years: The Generation R Study. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Jun;40(6):1018-25.

116. Pimpin L, Jebb S, Johnson L, Wardle J, Ambrosini GL. Dietary protein intake is associated with body mass index and weight up to 5 y of age in a prospective cohort of twins. *Am J Clin Nutr.* 2016 Feb;103(2):389-97.
117. Patro-Gołaż B, Zalewski BM, Kołodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, Koletzko B, van Goudoever JB, Szajewska H. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes Rev.* 2016 Dec;17(12):1245-1257.
118. Heppel DH, Kiefte-de Jong JC, Durmuş B, Moll HA, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: the Generation R Study. *Pediatr Res.* 2013 Jan;73(1):120-7.
119. Stroobant W, Braun KV, Kiefte-de Jong JC, Moll HA, Jaddoe VW, Brouwer IA, Franco OH, Voortman T. Intake of Different Types of Fatty Acids in Infancy Is Not Associated with Growth, Adiposity, or Cardiometabolic Health up to 6 Years of Age. *J Nutr.* 2017 Mar;147(3):413-420.
120. Agostoni C, Riva E, Scaglioni S, Marangoni F, Radaelli G, Giovannini M. Dietary fats and cholesterol in Italian infants and children. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5 Suppl):1384S-1391S.
121. Hakanen M, Lagström H, Kaitosaari T, Niinikoski H, Nääntö-Salonen K, Jokinen E, Sillanmäki L, Viikari J, Rönnemaa T, Simell O. Development of overweight in an atherosclerosis prevention trial starting in early childhood. The STRIP study. *Int J Obes (Lond).* 2006 Apr;30(4):618-26.
122. Herbst A, Diethelm K, Cheng G, Alexy U, Icks A, Buyken AE. Direction of associations between added sugar intake in early childhood and body mass index at age 7 years may depend on intake levels. *J Nutr.* 2011 Jul;141(7):1348-54.
123. Pan L, Li R, Park S, Galuska DA, Sherry B, Freedman DS. A longitudinal analysis of sugar-sweetened beverage intake in infancy and obesity at 6 years. *Pediatrics.* 2014 Sep;134 Suppl 1(Suppl 1):S29-35.
124. Cantoral A, Téllez-Rojo MM, Ettinger AS, Hu H, Hernández-Ávila M, Peterson K. Early introduction and cumulative consumption of sugar-sweetened beverages during the pre-school period and risk of obesity at 8-14 years of age. *Pediatr Obes.* 2016 Feb;11(1):68-74.
125. Sonnevile KR, Long MW, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Gillman MW, Taveras EM. Juice and water intake in infancy and later beverage intake and adiposity: could juice be a gateway drink? *Obesity (Silver Spring).* 2015 Jan;23(1):170-6.
126. Liem DG, Mennella JA. Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol.* 2002 Dec;41(4):388-95.
127. Koletzko B, Lehmann Hirsch N, Jewell JM, Caroli M, Rodrigues Da Silva Breda J, Weber M. Pureed Fruit Pouches for Babies: Child Health Under Squeeze. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Nov;67(5):561-563.
128. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, Hojsak I, Hulst JM, Indrio F, Lapillonne A, Molgaard C. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Jan;64(1):119-132.

129. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Oct;37(10):1295-306.
130. Gingras V, Aris IM, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert MF. Timing of Complementary Feeding Introduction and Adiposity Throughout Childhood. *Pediatrics*. 2019 Dec;144(6):e20191320.
131. D'Hollander CJ, Keown-Stoneman CDG, Birken CS, O'Connor DL, Maguire JL; TARGet Kids! collaboration. Timing of Introduction to Solid Food, Growth, and Nutrition Risk in Later Childhood. *J Pediatr*. 2022 Jan;240:102-109.
132. Rapson JP, von Hurst PR, Hetherington MM, Mazahery H, Conlon CA. Starting complementary feeding with vegetables only increases vegetable acceptance at 9 months: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2022 Jul 6;116(1):111-121.
133. Robinson SM, Crozier SR, Harvey NC, Barton BD, Law CM, Godfrey KM, Cooper C, Inskip HM. Modifiable early-life risk factors for childhood adiposity and overweight: an analysis of their combined impact and potential for prevention. *Am J Clin Nutr*. 2015 Feb;101(2):368-75.
134. Iguacel I, Escartín L, Fernández-Alvira JM, Iglesia I, Labayen I, Moreno LA, Samper MP, Rodríguez G; CALINA study group. Early life risk factors and their cumulative effects as predictors of overweight in Spanish children. *Int J Public Health*. 2018 May;63(4):501-512.
135. Labayen I, Moreno LA, Marti A, González-Lamuño D, Wärnberg J, Ortega FB, Bueno G, Nova E, Ruiz JR, Garagorri JM, Martínez JA, García-Fuentes M, Bueno M; AVENA Study Group. Effect of the Ala12 allele in the PPARgamma-2 gene on the relationship between birth weight and body composition in adolescents: the AVENA study. *Pediatr Res*. 2007 Nov;62(5):615-9.
136. Labayen I, Ruiz JR, Moreno LA, Ortega FB, Beghin L, DeHenauw S, Benito PJ, Diaz LE, Ferrari M, Moschonis G, Kafatos A, Molnar D, Widhalm K, Dallongeville J, Meirhaeghe A, Gottrand F; HELENA study group. The effect of ponderal index at birth on the relationships between common LEP and LEPR polymorphisms and adiposity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Oct;19(10):2038-45.
137. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Gottrand F, Huybrechts I, Dallongeville J, Widhalm K, Ferrari M, Buyken A, Kersting M, Moschonis G, Turck D, Gómez S, Sjostrom M, Meirhaeghe A, Moreno LA. Body size at birth modifies the effect of fat mass and obesity associated (FTO) rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study. *Br J Nutr*. 2012 May;107(10):1498-504.
138. Verier C, Meirhaeghe A, Bokor S, Breidenassel C, Manios Y, Molnár D, Artero EG, Nova E, De Henauw S, Moreno LA, Amouyel P, Labayen I, Bevilacqua N, Turck D, Béghin L, Dallongeville J, Gottrand F; Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) Study Group. Breast-feeding modulates the influence of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG2) Pro12Ala polymorphism on adiposity in adolescents: The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) cross-sectional study. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):190-6.

139. Seral-Cortés M, Sabroso-Lasa S, De Miguel-Etayo P, González-Gross M, Gestreiro E, Molina-Hidalgo C, De Henauw S, Gottrand F, Mavrogianni C, Manios Y, Plada M, Widhalm K, Kafatos A, Erhardt É, Meirhaeghe A, Salazar-Tortosa D, Ruiz J, Moreno LA, Esteban LM, Labayen I. Development of a Genetic Risk Score to predict the risk of overweight and obesity in European adolescents from the HELENA study. *Sci Rep.* 2021 Feb 4;11(1):3067.
140. Larqué E, Labayen I, Flodmark CE, Lissau I, Czernin S, Moreno LA, Pietrobelli A, Widhalm K. From conception to infancy - early risk factors for childhood obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Aug;15(8):456-478.
141. Scott C, Andersen CT, Valdez N, Mardones F, Nohr EA, Poston L, Loetscher KC, Abrams B. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 May 15;14:167.
142. Rasmussen KM, Yaktine AL (eds). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* National Academies Press, 2009.







Edición patrocinada por:



Colegio  
Oficial  
Farmacéuticos  
Zaragoza