

Bases del concepto DOHaD y la importancia de su divulgación entre los profesionales de la salud

Marian-Fernanda Valencia-Torres¹, Julieta-Vianey Alcantar-Paniagua¹, Jesús-Emiliano López-Enríquez¹, Daniela Arrona-Muñiz¹, Leonardo-Adolfo Heredia-Núñez², María-Fernanda Orozco-Domínguez³, Gloria Barbosa-Sabanero⁴, María-Luisa Lazo-de-la-Vega-Monroy⁴.

¹Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León.

²Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato.

³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

⁴Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León.

Resumen

El campo de estudio de los orígenes de la salud y la enfermedad durante el desarrollo (DOHaD) ha crecido considerablemente en las últimas décadas y actualmente está recibiendo un reconocimiento cada vez mayor por parte de los investigadores y profesionales de la salud. Actualmente, la investigación en DOHaD tiene como objetivo ofrecer una perspectiva integral sobre la salud, la nutrición y el ambiente intrauterino, así como su relación con el desarrollo de patologías crónico-degenerativas durante la vida adulta, como lo son algunos trastornos metabólicos y enfermedades cardiovasculares (Silveira et al., 2007). Las intervenciones necesarias para la prevención de estas enfermedades deben centrarse en los períodos pre y periconcepcional, el embarazo, la lactancia y la infancia (Martorell, 2017). Estas intervenciones dependen en gran parte del personal de salud, es por ello que el acercamiento al concepto DOHaD durante las primeras etapas de formación básica es fundamental para brindar un servicio de salud integral e informado, así como la búsqueda de la prevención de estas enfermedades no transmisibles (Oyamada et al., 2018). En este artículo, revisamos el concepto DOHaD y se expone la importancia de su divulgación entre la población estudiantil en el área de ciencias de la salud durante su formación académica.

Palabras clave: DOHaD; periodo periconcepcional; embarazo; lactancia; ambiente intrauterino.

Abstract

The field of developmental origins of health and disease (DOHaD) has grown considerably in recent decades and is now receiving more recognition by researchers and health professionals. Currently, DOHaD research aims to provide a comprehensive perspective on health, nutrition, and the intrauterine environment, as well as their relationship with the development of chronic degenerative pathologies during adulthood, such as some metabolic disorders and cardiovascular diseases (Silveira et al., 2007). The interventions required for the prevention of these diseases should focus on the pre- and periconceptual periods, pregnancy, lactation, and childhood (Martorell, 2017). These interventions depend largely on health personnel, which is why the approach to the DOHaD concept during the early stages of the basic education is fundamental to provide a comprehensive and informed health service, as well as the search for the prevention of these non-communicable diseases (Oyamada et al., 2018). In this article, we review the DOHaD concept and the importance of its dissemination among the student population in health sciences during their academic training.

Keywords: DOHaD; periconceptual period; pregnancy; lactation; intrauterine environment.

Introducción

En 1977, Anders Forsdahl, publicó una serie de artículos donde mencionaba la existencia de una relación entre las primeras etapas de vida de un individuo y su salud a largo plazo, particularmente relacionó a las malas condiciones de vida durante la infancia como un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad aterosclerótica (Forsdahl, 1977).

En 1986, David Barker, reportó una correlación entre la distribución geográfica de la mortalidad infantil y el riesgo de enfermedad cardiovascular en el Reino Unido, así como una relación entre el peso al nacer y las tasas de mortalidad durante la adultez y el desarrollo de otras comorbilidades (Dj & C, 1986); dando lugar a la famosa hipótesis de Barker, también llamada hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto. Esta hipótesis plantea el concepto de la programación fetal que se define como un proceso de adaptación, por el cual la nutrición y otros factores ambientales adversos alteran las vías de desarrollo durante el período de crecimiento prenatal, induciendo con ello cambios en el metabolismo y la susceptibilidad de los adultos a padecer enfermedades crónicas (Barker, 2007). El concepto DOHaD evolucionó a partir de estos estudios observacionales y epidemiológicos de la mortalidad infantil y adulta (Wadhwa et al., 2009), despertando una gran cantidad de interés por la investigación mundial en el área de plasticidad del desarrollo, así como los orígenes fetales de los trastornos del adulto.

Actualmente, la acumulación de evidencia en apoyo al concepto DOHaD ha alcanzado un nivel de importancia y relevancia clínica. Ahora es necesario utilizar dicha evidencia para realizar intervenciones en apoyo de la prevención de enfermedades primarias no transmisibles mediante la aplicación de los principios de DOHaD por parte de los profesionales de la salud, principalmente aquellos que atienden a la población materno-infantil (Molinari et al., 2021). Sin embargo, los estudios respecto a los conocimientos y la práctica de acciones orientadas en la atención integral en los primeros 1000 días de vida son muy escasos e inexistentes en el caso de México.

Los primeros 1,000 días

Los primeros 1,000 días de vida, que abarcan desde la concepción hasta el segundo año de vida, representan un periodo único de oportunidad donde los cimientos para una salud, crecimiento y neurodesarrollo óptimo son establecidos (Martorell, 2017). Durante este periodo de tiempo, el ambiente tiene su mayor influencia, ya sea positiva o negativa, sobre la salud y función del individuo a corto y largo plazo.

La vulnerabilidad de los primeros 1,000 días se debe principalmente al rápido crecimiento y desarrollo, altos requerimientos nutricionales, una gran susceptibilidad a infecciones, alta sensibilidad a los factores programadores y una completa dependencia a otros para su cuidado, nutrición e interacción social (Bettioli et al., 2021).

El concepto de los 1,000 días no solo tiene implicaciones clínicas importantes, sino que también es un concepto clave en la economía y política de un país. Durante un discurso en 2010, Hillary Clinton, fue la primera persona en utilizar el concepto de los 1,000 días en un evento público, despertando el interés social y de investigación (Martorell, 2017). La importancia económica del concepto radica en que, durante la vida temprana, la falta de nutrientes como aminoácidos esenciales, ácidos grasos, hierro, yodo y otros minerales (Petry et al., 2016), al igual que la pobre estimulación social, tendrán las mayores consecuencias en la capacidad de aprendizaje, comportamiento y lenguaje, llegando a producir un daño irreversible en el neurodesarrollo, afectando la capacidad de tener acceso a una vida saludable (Derbyshire & Obeid, 2020).

Bases epidemiológicas en DOHaD

Los conceptos epidemiológicos actuales tienen un gran impacto cuando se aplican al concepto DOHaD, factores como el lugar de nacimiento, situaciones de precariedad durante el desarrollo del producto y sus primeros años de vida e incluso la accesibilidad a agua potable influyen en las condiciones fisiológicas con las que el individuo se adapta a su medio, mismas condiciones que terminarán por repercutir a largo plazo en su salud. Estudios observacionales hechos en países africanos en situación de pobreza, indican que las mujeres en edad reproductiva y gestantes que no consumen los micronutrientes necesarios para su metabolismo basal presentan una mayor incidencia de anemias y deficiencias de hierro en este tipo de población; generando así, una mayor tasa de complicaciones en su embarazo, irregularidades en el crecimiento del feto junto con alteraciones en el neurodesarrollo de este último (Harika et al., 2017).

La buena alimentación de la madre y del hijo, rica en micronutrientes como Yodo (I), Zinc (Zn), vitamina A y folatos no solo se vuelve un pilar en el control prenatal sino también debería de serlo en periodos periconcepcionales, posnatales y de lactancia. La falta o incluso el exceso de ciertos nutrientes que conllevan a consecuencias como la

desnutrición, obesidad, Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) y lactancia subóptima repercuten directamente sobre la calidad de vida a futuro del producto (Black et al., 2013).

Resulta importante conocer también cuales son las principales causas de muerte en los individuos en nuestro país para entender la importancia de la aplicación del concepto DOHaD desde el punto de vista de prevención e intervención temprana. El primer lugar lo ocupan las enfermedades cardiovasculares, en los siguientes cinco lugares se encuentran complicaciones derivadas de patologías como la diabetes, que incluyen la enfermedad renal y otras más relacionadas con problemas cardiovasculares (Estrada-Gutiérrez et al., 2020). Así mismo, México ocupa el segundo lugar en obesidad adulta a nivel mundial y el primer lugar en obesidad infantil (Dávila-Torres et al., 2015).

Evidencia en apoyo a DOHaD

Modelos DOHaD

Existen actualmente 3 tipos de modelos utilizados para la experimentación y fundamentación del concepto DOHaD: modelos humanos (estudios epidemiológicos), animales y de líneas celulares. Todos ellos, de acuerdo con sus especificaciones, tienen la finalidad de identificar los factores que llegan a intervenir en la programación de la salud y la enfermedad en el desarrollo.

Los estudios epidemiológicos, evalúan mayormente como es que la nutrición materna (desnutrición y sobrealimentación) en diferentes estadios de la gestación (antes, durante y después) resultan en repercusiones fetales como lo son las enfermedades no transmisibles que pueden detectarse en la vida adulta y llegan a afectar también a la siguiente generación (McMullen & Mostyn, 2009). Los modelos animales son sumamente importantes ya que permiten demostrar los mecanismos y causalidad de las asociaciones, ayudando a identificar los cambios en las funciones fisiológicas que incrementan el riesgo de padecer alguna enfermedad. Este modelo facilita la observación de cambios a largo plazo de generaciones selectas y su manipulación (McMullen & Mostyn, 2009). Por último, el modelo celular se apoya de la utilización de explantes de tejido materno y fetal, cultivos celulares primarios, líneas celulares inmortalizadas, cultivos de esferoides tridimensionales y modelos de tejidos de bioingeniería, donde se pueden estudiar los mecanismos moleculares del desarrollo de la placenta y observar las interacciones que se producen entre los diversos tipos de células uterinas y placentarias en el útero (mayormente endocrinológicas), con la potencialidad de retener y exhibir *ex vivo* las propiedades características de la relación dinámica entre los tejidos de origen fetal y materno (Huckle, 2017), (Pasupathy et al., 2008).

La placenta y DOHaD

La placenta es el órgano que permite la comunicación entre la madre y el feto, donde este último, recibirá protección por medio de funciones endócrinas, inmunológicas y xenobióticas. Es tal el grado de protección, que logra cambios en su estructura y función para poder evitar agresiones del ambiente uterino. Es decir, todas aquellas modificaciones que pueda sufrir el feto antes pasarán por la placenta que disminuye e incluso eliminará los cambios que afecten la salud del producto. En condiciones normales, la placenta cumple funciones como la circulación materno-fetal, regulada por la barrera hemato-placentaria, dando un ambiente al feto rico en oxígeno (O₂) y nutrientes; la secreción hormonal de factores que inducen su propio crecimiento como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1); y funciones protectoras físicas y químicas (Burton et al., 2016).

Investigaciones recientes, demostraron que la placenta por si misma es un órgano plástico, particularmente, es un agente programador de la salud y enfermedad del adulto (Burton et al., 2016). La adaptación en el fenotipo placentario en respuesta a la dieta materna y el estado metabólico de la madre (DMG, obesidad, desnutrición, etc.) altera el suministro de nutrientes al feto, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos metabólicos en la vida adulta (Tarrade et al., 2015).

Lactancia y DOHaD

La alimentación con leche humana es clave en el balance de la salud y enfermedad, especialmente en individuos vulnerables como prematuros, aquellos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), insuficiencia placentaria, entre otros.

Nuevos estudios sobre lactancia demostraron que aquellos bebés amamantados presentaban una menor respuesta hipotálamica al estrés en comparación con bebés no amamantados, llegando a la conclusión de que el amamantamiento y los cuidados maternos impactan en la respuesta adrenal del lactante a través de cambios epigenéticos (Lester et al., 2018) (Hartwig et al., 2017). También se encontró que aquellos bebés amamantados presentaban un mejor desarrollo cognitivo y motor (Victoria et al., 2015).

Nuevas propuestas

Algunos estudios mostraron que los suplementos nutricionales como la vitamina A como monoterapia y/o adicionada con ácido fólico, ácido fólico con Hierro (Fe) o ácido fólico con Fe y Zn, etc., disminuyen el riesgo de microalbuminuria y síndrome metabólico en la gestación, además de disminuir la tensión arterial sistólica, por lo que es recomendable su consumo de manera temprana en el embarazo y hasta 3 meses después del parto (Fall & Kumaran, 2019).

El Selenio (Se), se mostró como esencial para el desarrollo de una buena función cerebral e inmunológica en el feto. Con su deficiencia, puede provocar una mayor susceptibilidad a infecciones en las primeras 6 semanas de vida o a un nivel bajo de desarrollo psicomotor a los 6 meses de vida (Varsi et al., 2017).

Por último, se sugiere que la ingesta de probióticos suplementarios durante el embarazo reduce el riesgo de obesidad en las mujeres en puerperio y minimiza el aumento excesivo de peso en sus hijos. Un estudio finlandés lo comprobó mediante el estudio del ADN y su metilación a madres con un embarazo temprano y a sus hijos nacidos a término hasta los 6 meses de vida que recibían suplementación probiótica, los resultados arrojaron que la administración de probióticos durante el embarazo se ha asociado a la reducción del peso excesivo tanto a los hijos como a las madres, mediante la metilación de 37 genes en el ADN (promotores de la obesidad y genes relacionados a la ganancia de peso) (Vähämiko et al., 2018).

POHaD

El concepto POHaD es una nueva rama de la investigación en DOHaD, se fundamenta en centrar la atención hacia la parte paterna en el periodo preconcepcional. Los padres obesos y expuestos a contaminantes en su ambiente producen células germinales masculinas alteradas que pueden influir en el desarrollo del feto (Soubry, 2018). La obesidad paterna se relaciona con problemas en la fertilidad y alteraciones en la metilación del ADN en los espermatozoides del sujeto. Sin embargo, el concepto es aun pocamente investigado en humanos, haciendo así, que la mayoría de las conclusiones acerca de POHaD se basen en modelos animales (Soubry, 2018).

Factores que intervienen en DOHaD y el desarrollo de enfermedades en el adulto

Después de hacer la revisión de diversos estudios, se ha concluido que las enfermedades no transmisibles están determinadas, además de la cuestión genética, por factores que alteran el entorno del desarrollo fetal, como lo son el estado fisiológico de los padres, la nutrición materna (Ramírez-López, 2015), la exposición a tóxicos (alcohol, tabaco, etc.), el estrés, el sedentarismo, el uso de medicamentos (como glucocorticoides), la lactancia materna posterior al parto, etc., causando a corto plazo complicaciones en el embarazo y parto, nacimiento prematuro, variaciones en peso y talla remarcables, que serán pronóstico para la adquisición de enfermedades metabólicas (dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)) (Verdugo & Mejía, s. f.), afecciones cardiovasculares (síndromes coronarios o cardio-renales), neurológicas (déficit cognitivo, depresión, esquizofrenia), endocrinológicas/desarrollo (osteoporosis, infertilidad y pubertad y menopausia precoz) (Matzuk & Lamb, 2008) y cáncer en la etapa adulta (Avgerinos et al., 2019).

DOHaD y educación

La comprensión y aplicación del concepto DOHaD en la clínica requiere de bases firmes en materias básicas como embriología, fisiología, bioquímica, biología molecular, genética, entre otras que comprenden las alteraciones que puede sufrir el genoma y su relación con el concepto. En México, durante los primeros años de formación académica en ciencias de la salud se revisan los conceptos necesarios para comprender DOHaD, sin embargo, son muy pocas o nulas las universidades e instituciones que orientan a sus estudiantes a relacionar los temas aprendidos con su aplicación en DOHaD (Estrada-Gutiérrez et al., 2020).

Por otro lado, la evaluación del conocimiento actual respecto a DOHaD y su aplicación en la práctica entre los profesionales de la salud es muy escasa a nivel mundial. Según un estudio hecho en Canadá al personal enfocado a la consulta periconcepcional, las medidas para la prevención de enfermedades no transmisibles que se desarrollan en el ambiente intrauterino eran muy poco conocidas, la aplicación y educación del concepto DOHaD hacia el paciente no se pone en práctica en la consulta por falta de conocimiento del mismo de protocolos establecidos y de escasa relación entre la investigación y la clínica (Molinario et al, 2021).

En una investigación reciente realizada en la Universidad de Ishikarishi en Japón, se demostró la deficiencia en cuanto al conocimiento y práctica del concepto DOHaD entre los profesionales de la salud que imparten clases de nivel superior y laboran en hospitales (Oyamada et al., 2018).

En México y América Latina, aún no existe algún estudio que evalúe los conocimientos que el personal de salud posee acerca del concepto y la manera en que estos son puestos en práctica. De igual forma, los estudios e investigaciones en DOHaD son muy escasos en estas regiones por la poca difusión del concepto, convirtiéndose en un tema preocupante por la gran prevalencia de enfermedades no transmisibles que se concentran en el lugar (Zambrano et al, 2020).

Intervención oportuna

Actualmente, los sistemas de salud y la sociedad se enfrentan al creciente problema de las enfermedades metabólicas y las comorbilidades que la acompañan. Como se mencionó anteriormente, los nuevos enfoques para reducir el riesgo de estas enfermedades primarias no transmisibles deben orientarse a los grupos de población en los que pueden producirse los mayores efectos duraderos de las intervenciones (Harika et al., 2017). Los procesos biológicos que ocurren durante los primeros 1,000 días de vida constituyen una ventana de oportunidad para realizar estas intervenciones efectivas al ofrecer atención al embarazo, promoviendo la lactancia materna, instruyendo sobre el uso de alimentos complementarios y educando sobre nutrición familiar (Estrada-Gutiérrez et al., 2020).

Conclusiones

Los profesionales de la salud deben demostrar altos niveles de comprensión en los principios DOHaD y su aplicación en la práctica clínica. Esto puede respaldar el potencial de intervenciones para promover la reducción primaria del riesgo de enfermedades no transmisibles y las oportunidades transgeneracionales para mejorar la salud ofrecidas por aplicación de los conceptos DOHaD en la práctica. Sin embargo, en la actualidad el concepto es muy poco conocido por los profesionales de salud y más importante, por aquellos que atienden a la población materno-infantil. Esto representa un problema importante ya que no se aplica el conocimiento sobre el impacto del ambiente durante el embarazo y los primeros años de vida y tampoco se ofrecen intervenciones tempranas para prevenir estas comorbilidades.

Por ello es importante proveer al personal de salud en formación y en activo, herramientas y programas educativos en los cuales el concepto DOHaD se integre al aprendizaje y sean identificado como relevante para la práctica clínica, lo cual favorecerá la implementación de nuevas estrategias tempranas de prevención, pudiendo significar una reducción considerable de el riesgo de presentar enfermedades crónico-degenerativas en el mundo.

Referencias

- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 121-135. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
- Barker, D. J. P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *Journal of Internal Medicine*, 261(5), 412-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
- Bettiol, A., Gelain, E., Milanesio, E., Asta, F., & Rusconi, F. (2021). The first 1000 days of life: Traffic-related air pollution and development of wheezing and asthma in childhood. A systematic review of birth cohort studies. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 20(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00728-9>

- Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., de Onis, M., Ezzati, M., Grantham-McGregor, S., Katz, J., Martorell, R., & Uauy, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 382(9890), 427-451. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.002>
- Burton, G. J., Fowden, A. L., & Thornburg, K. L. (2016). Placental Origins of Chronic Disease. *Physiological Reviews*, 96(4), 1509-1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2015>
- Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):240-249
- Derbyshire, E., & Obeid, R. (2020). Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days. *Nutrients*, 12(6), E1731. <https://doi.org/10.3390/nu12061731>
- Dj, B., & C, O. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet (London, England)*, 1(8489). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91340-1)
- Estrada-Gutiérrez, G., Zambrano, E., Polo-Oteyza, E., Cardona-Pérez, A., & Vadillo-Ortega, F. (2020). Intervention during the first 1000 days in Mexico. *Nutrition Reviews*, 78(Suppl 2), 80-90. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa082>
- Fall, C. H. D., & Kumaran, K. (2019). Metabolic programming in early life in humans. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 374(1770), 20180123. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0123>
- Forsdahl, A. (1977). Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 31(2), 91-95. <https://doi.org/10.1136/jech.31.2.91>
- Harika, R., Faber, M., Samuel, F., Kimiywe, J., Mulugeta, A., & Eilander, A. (2017). Micronutrient Status and Dietary Intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in Women of Reproductive Age and Pregnant Women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A Systematic Review of Data from 2005 to 2015. *Nutrients*, 9(10), E1096. <https://doi.org/10.3390/nu9101096>
- Hartwig, F. P., Loret de Mola, C., Davies, N. M., Victora, C. G., & Relton, C. L. (2017). Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. *PLoS One*, 12(3), e0173070. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173070>
- Huckle, W. R. (2017). Cell- and Tissue-Based Models for Study of Placental Development. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 145, 29-37. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.12.002>
- Lester, B. M., Conratt, E., LaGasse, L. L., Tronick, E. Z., Padbury, J. F., & Marsit, C. J. (2018). Epigenetic Programming by Maternal Behavior in the Human Infant. *Pediatrics*, 142(4), e20171890. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1890>
- Martorell, R. (2017). Improved nutrition in the first 1000 days and adult human capital and health. *American Journal of Human Biology*, 29(2), e22952. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22952>
- Matzuk, M. M., & Lamb, D. J. (2008). The biology of infertility: Research advances and clinical challenges. *Nature Medicine*, 14(11), 1197-1213. <https://doi.org/10.1038/nm.f.1895>
- McMullen, S., & Mostyn, A. (2009). Animal models for the study of the developmental origins of health and disease. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 68(3), 306-320. <https://doi.org/10.1017/S0029665109001396>
- Molinaro, M. L., Evans, M., Regnault, T. R. H., & de Vrijer, B. (2021). Translating developmental origins of health and disease in practice: Health care providers' perspectives. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 12(3), 404-410. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000483>
- Oyamada, M., Lim, A., Dixon, R., Wall, C., & Bay, J. (2018). Development of understanding of DOHaD concepts in students during undergraduate health professional programs in Japan and New Zealand. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 9(3), 253-259. <https://doi.org/10.1017/S2040174418000338>
- Pasupathy, D., Dacey, A., Cook, E., Charnock-Jones, D. S., White, I. R., & Smith, G. C. (2008). Study protocol. A prospective cohort study of unselected primiparous women: The pregnancy outcome prediction study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-8-51>

- Petry, N., Olofin, I., Boy, E., Donahue Angel, M., & Rohner, F. (2016). The Effect of Low Dose Iron and Zinc Intake on Child Micronutrient Status and Development during the First 1000 Days of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 8(12), E773. <https://doi.org/10.3390/nu8120773>
- Ramírez-López, M. T. (2015). EL PAPEL DE LA DIETA MATERNA EN LA PROGRAMACIÓN METABÓLICA Y. *NUTRICION HOSPITALARIA*, 6, 2433-2445. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.9716>
- Silveira, P. P., Portella, A. K., Goldani, M. Z., & Barbieri, M. A. (2007). Developmental origins of health and disease (DOHaD). *Jornal De Pediatria*, 83(6), 494-504. <https://doi.org/10.2223/JPED.1728>
- Soubry, A. (2018). POHaD: why we should study future fathers. *Environmental Epigenetics*, 4(2). <https://doi.org/10.1093/eep/dvy007>
- Tarrade, A., Panchenko, P., Junien, C., & Gabory, A. (2015). Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: Epigenetics and sexual dimorphism. *The Journal of Experimental Biology*, 218(Pt 1), 50-58. <https://doi.org/10.1242/jeb.110320>
- Vähämäki, S., Laiho, A., Lund, R., Isolauri, E., Salminen, S., & Laitinen, K. (2018). The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children. *European Journal of Nutrition*, 58(1), 367-377. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1601-1>
- Varsi, K., Bolann, B., Torsvik, I., Rosvold Eik, T., Høl, P., & Bjørke-Monsen, A. L. (2017). Impact of Maternal Selenium Status on Infant Outcome during the First 6 Months of Life. *Nutrients*, 9(5), 486. <https://doi.org/10.3390/nu9050486>
- Verdugo, W. I. T., & Mejía, M. C. F. (s.f.). Prevención prenatal de la diabetes y obesidad. *Educ Bioquímica*. 2018;37(2):48-55.
- Victora, C. G., Horta, B. L., Mola, C. L. de, Quevedo, L., Pinheiro, R. T., Gigante, D. P., Gonçalves, H., & Barros, F. C. (2015). Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: A prospective birth cohort study from Brazil. *The Lancet Global Health*, 3(4), e199-e205. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70002-1)
- Wadhwa, P. D., Buss, C., Entringer, S., & Swanson, J. M. (2009). Developmental origins of health and disease: Brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(5), 358-368. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1237424>
- Zambrano, E., Krause, B., & Paes, A. M. (2020). The challenge of spreading DOHaD concept throughout Latin America. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 11(5), 439-440. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000732>