



Obesidad infantil y posibles factores implicados en su aparición.

Iryna Rusanova



Obesidad infantil y posibles factores implicados en su aparición.

Iryna Rusanova

*Universidad Especializada de las Américas, Panamá, Centro de Investigaciones Biomédicas,
Universidad de Granada, España.*

Palabras clave: *obesidad, termogénesis, lactancia materna, diabetes, nutrición precoz.*

La prevalencia de la obesidad en naciones de alto y mediano desarrollo socio-económico, entre las cuales se encuentra Panamá, crece de forma alarmante, aumentando la morbilidad y mortalidad asociadas a las numerosas complicaciones que acarrea, como la hipertensión, diabetes tipo 2, hiperlipidemia y aterosclerosis. Una especial importancia tiene un rápido incremento de obesidad en la población infantil.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (Kg/m^2).

La definición de la OMS es la siguiente:

- Un IMC igual o superior a 25 y menor a 30 determina sobrepeso.
- Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.

La nutrición adecuada durante los primeros estadios de la vida tiene una crucial importancia, puesto que va a repercutir, tanto en el normal crecimiento y desarrollo corporal del niño como en la prevención de futuras enfermedades del adulto. El término “programming” (programación), acuñado por Alan Lucas en 1991, se ha usado durante muchos años para describir el proceso mediante el cual un insulto, estímulos o manipulaciones nutricionales ejercidas durante periodos críticos o sensibles del desarrollo, pueden causar cambios a largo plazo o permanentes, en estructuras y funciones del organismo, comprometiendo la futura salud del individuo (Lucas, A. 1991). La idea es que la nutrición fetal y durante el primer año puede influir o “programar” la salud a largo plazo.





La etapa fetal y los primeros años de vida de un ser humano son períodos críticos en la vida, pues se establecen las bases moleculares, genéticas y metabólicas que condicionan el posterior desarrollo o no de ciertas enfermedades. La genética, la alimentación de la madre durante el embarazo, la ausencia de lactancia materna, el rebote ponderal precoz, la composición de las leches infantiles, el sedentarismo y la falta de actividad física, todos son factores que influyen en la obesidad infantil y que pueden interactuar entre sí de múltiples formas. Existe evidencia científica de que la obesidad puede tener sus raíces antes del nacimiento (Gluckman, P. D. & Hanson, M. A. 2004)

1. Obesidad y diabetes Materna como factores de riesgo para diabetes infantil

La obesidad materna es uno de los principales factores de riesgo para que el niño nacido pueda desarrollar también la obesidad. Además, algunos autores han demostrado un mayor riesgo de malformaciones congénitas en mujeres obesas, incluyendo malformaciones del tubo neural, cardíacas y onfalocelo. De forma pionera Tilton y colaboradores¹, demostraron hace 15 años que la obesidad materna moderada se asociaba con un mayor riesgo de hipertensión, cesárea, infecciones post parto y de recién nacidos grandes para la edad gestacional.

Otro factor de riesgo para el niño es que la mujer gestante desarrolle diabetes gestacional. La diabetes gestacional se presenta en 6% a 30% de las mujeres con sobrepeso, y resulta evidente que para estas mujeres existe riesgo

más elevado para el desarrollo posterior de diabetes tipo 2. En general, se diagnostica diabetes gestacional en 1% a 3% de todos los embarazos, mientras que las mujeres obesas tienen riesgo aproximado del 17%. Los niños de las mujeres obesas que son diabéticas durante el embarazo son, ellos mismos, más tendentes a desarrollar resistencia insulínica y la obesidad.² Esta predisposición puede representar, en parte, una alteración heredada genéticamente, y un mayor riesgo de adquirir el síndrome metabólico (incremento de la presión arterial, aumento de la adiposidad, resistencia insulínica) no sólo en los niños que nacieron grandes para su edad gestacional de madres que tenían diabetes gestacional, sino también en aquellos con sobrepeso en el nacimiento cuyas madres no eran diabéticas.³

Las macrosomías ocurren en 25 a 42% de los embarazos diabéticos contra 8 a 12 % en los normales. Esta malformación puede controlarse si la glicemia se normaliza antes de la semana 30, ya que luego puede ser inefectivo.⁴

El feto no sintetiza glucosa por lo que existe una transferencia constante de este metabolito de la circulación materna a la fetal. La unidad feto placentaria consume hasta 50 % de la glucosa de la madre, por lo que si ésta es diabética le proporciona al feto un medio hiperglucémico, que estimulará su páncreas a una mayor secreción de insulina y en general adaptaciones metabólicas para las cuales puede estar aún inmaduro. Esto determina un mayor peso al nacimiento en los hijos, que tienen riesgo de desarrollar obesidad e intolerancia a la glucosa en la edad adulta.^{5,6}



Los estudios actuales están dirigiéndose a la medición detallada de la composición corporal en el niño, en relación con la obesidad materna y la diabetes gestacional. Así, Catalano et al^{7,8} han demostrado que los niños de madres con diabetes gestacional presentan una mayor masa grasa neonatal que los niños del mismo peso neonatal cuyas madres no tenían diabetes.

En general es importante considerar que tanto la diabetes como la gestación pueden producir estrés oxidativo. La unión de estas situaciones de adaptación metabólica pudiera estar relacionada con algunas de las complicaciones que aparecen durante la gestación en las mujeres con diabetes pregestacional como son: preeclampsia, alteraciones de la placenta y malformaciones en la descendencia.⁹

Importantes anomalías congénitas ocurren en 8 a 12 % de las embarazadas que padecen diabetes mellitus pre-gestacional.

La etiología de los defectos al nacer relacionados con la diabetes es multifactorial. Se ha demostrado que otros factores embriotóxicos además de la glucosa y los cuerpos cetónicos existen en el suero de los pacientes diabéticos. La regulación de los niveles de glicemia en sangre en el período pre-gestacional disminuye el número de complicaciones en el embarazo de la mujer diabética; sin embargo, estas siguen teniendo entre 2 y 5 % mayor de riesgo que las embarazadas que no padecen de diabetes. Así pues, un incremento en el aporte de nutrientes al feto, como consecuencia de un aumento de la ingesta materna de energía, o por intolerancia

a la glucosa en la madre puede programar la obesidad en la infancia y en la vida adulta.

Además los individuos con bajo peso al nacimiento tenían 6 veces más probabilidades de desarrollar diabetes tipo 2 respecto a aquellos con peso adecuado al nacimiento (Hales, 1991). La exposición a un aporte reducido de nutrientes durante el primer trimestre de la gestación, como ocurrió en el Dutch Winter Famine en 1944-1945, también determina un aumento de la masa grasa en la vida adulta (Ravelli et al. 1976). Se ha demostrado que los niños con bajo peso al nacimiento más vulnerables para el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular, son los que fueron más delgados y desnutridos al nacer, y que posteriormente experimentaron un período muy rápido de crecimiento durante la infancia (Parsons, et al. 2001; Eriksson, et al. 2002).

2. Termogénesis y su regulación molecular

La diferencia entre la energía que se ingiere con los alimentos y la que se consume en las células determina la acumulación o la pérdida de tejido graso. Varias sustancias participan en los complejos mecanismos que controlan el peso corporal a través del aumento o disminución del consumo de energía. El factor conocido desde hace largo tiempo como el principal regulador del consumo basal de energía es la hormona tiroidea y más de 100 años atrás ya se describió la influencia de la tiroides en el consumo de oxígeno. Esta observación llevó a que el consumo basal de oxígeno o





metabolismo basal, fuera usado durante décadas como índice de la función de la glándula tiroideas. Con el descubrimiento en las décadas de los 50 a los 70 de la primera proteína desacoplante, descrita como uncoupling protein-1 (UCP1) y de la termogénesis inducida en la grasa parda por la norepinefrina (NE), aumentó el interés por esta proteína por su posible aplicación para promover el consumo de energía en el hombre.

La proteína desacopladora UCP1 o termogenina se expresa exclusivamente en tejido adiposo marrón donde juega un importante papel en la termogénesis adaptativa. UCP1 desacopla la respiración de la fosforilación oxidativa disipando el gradiente de protones generado por el transporte de electrones a través de la cadena respiratoria. La pérdida de fuerza protomotriz conlleva una aceleración del flujo electrónico a través de la cadena respiratoria con la consiguiente generación de calor (Nicholls and Locke, 1984). UCP1 transporta H⁺ a través de la membrana mitocondrial interna provocando un desacoplamiento, pero esta actividad está regulada por la presencia de ácidos grasos (Klingenberg et al., 2001b; Nicholls and Rial, 1999).

Estudios recientes le asignan a la UCP2 un papel relevante en la regulación de la función de las células β y en la insuficiente secreción de insulina en respuesta al estímulo de la glucosa. Krauss y colaboradores¹⁰ demostraron que la hiperglucemia aumenta la producción de superóxido mitocondrial, una forma de ROS que estimula la expresión del gen de UCP2 en las células β del páncreas y en otros tejidos.¹¹ El desacople de la mitocondria inducido

por UCP2 disminuye la concentración de ATP en las células β y con ello dificulta la secreción de insulina en respuesta a la glucosa.¹² Este efecto se pudo prevenir reduciendo el superóxido o anulando el gen de UCP2. La acción depresora del superóxido sobre la secreción de insulina no se produjo en ratones transgénicos sin UCP2, sugiriendo así que los efectos nocivos del superóxido sobre las células β fueron causados a través de aumentar la actividad de UCP2. La hiperlipidemia crónica también produce pérdida de masa y de función de las células β ^{13,14} y afecta la secreción de insulina a través del mecanismo superóxido-UCP2 descrito.^{15,16} Estos hallazgos se correlacionan con la estimulación que induce la hiperlipidemia en la expresión de UCP2 en los islotes.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son un conjunto de moléculas reactivas producidas en algunos procesos metabólicos en los que participa el oxígeno. Las ROS son moléculas muy reactivas entre las que se encuentran los iones de oxígeno, los radicales libres y los peróxidos. Su gran reactividad se debe a que poseen electrones desapareados que les hace reaccionar con otras moléculas orgánicas en procesos de oxido-reducción a las que modifican oxidativamente primero, para inducir la pérdida de su función biológica después.

La disfunción mitocondrial y el aumento de la producción de ROS están involucrados en la reducción de la oxidación de los lípidos, y el aumento del contenido de lípidos en las células musculares, lo que agrava resistencia a la insulina. Disminución de la oxidación de ácidos grasos produce aumento de los niveles intracelulares de áci-



dos grasos y acetil-CoA diacilglicerol. Estas moléculas activan la proteína quinasa C, p38/MAPK (mitogen-activated protein kinase) y JNK (jun N-terminal kinase), que, a su vez, desencadena una cascada de serinas, dando lugar a aumento de la fosforilación de residuos de serina del receptor de la insulina-1 (IRS-1). Esto a su vez inhibe la capacidad del receptor para fosforilar la molécula de PI3K. En su estado desfosforilado la molécula de PI3K está inactiva y no es capaz de producir la translocación hacia la membrana plasmática del transportador de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática. En consecuencia, la captación de glucosa en las células musculares disminuye.¹⁷

Por otra parte, la disminución de la síntesis de ATP como resultado de la disfunción mitocondrial juega también un papel importante en la disminución de la secreción de insulina en pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2), ya que puede afectarse la regulación de los canales de K⁺ y Ca⁺ presentes en la membrana celular, y por lo tanto, se inhibe la exocitosis de los gránulos de la insulina en las células beta pancreáticas.

Varios estudios conllevan a la aceptación de la hipótesis de que la proteína UCP2 actúa protegiendo contra el estrés oxidativo, tiene una acción negativa sobre la secreción de la insulina por las células beta de páncreas y sobre el metabolismo de grasas. Como todos estos mecanismos son asociados con la patogénesis de la diabetes tipo 2 y la obesidad, se induce la necesidad de realizar más estudios sobre la participación de la UCP2 en el desarrollo de estos desórdenes.

3. La regulación epigenética del genoma fetal

La ingesta de ciertos alimentos puede influir en la expresión de los genes. Este aspecto se refiere no solamente a los alimentos que ingiere el niño después de nacer, sino perfectamente involucra la alimentación de la mujer embarazada, lo que ella consume influye sobre la salud del feto en desarrollo. La nutrición precoz puede influir sobre la metilación del DNA. Los dadores de metilo dietéticos (metionina y colina) y los cofactores (ácido fólico, vitamin B12 y piridoxal fosfato), son críticos para formar la metilamina del DNA (Martin-Gronert & Ozanne, 2005). La malnutrición precoz en lo que concierne a los dadores de metilos (tanto por malnutrición como por sobrepeso), puede ocasionar de forma prematura la “epigenetic aging”, contribuyendo a aumentar la susceptibilidad para presentar enfermedades en la vida adulta (Waterland, 2004).

Los receptores activadores de proliferación de peroxisomas γ (PPAR- γ) son receptores nucleares, se expresan preferiblemente en los adipositos (los de tipo 2, preferiblemente), y regulan la diferenciación de los adipositos. La insulina in vivo aumenta la expresión de genes de PPAR. Además, la expresión puede ser controlada, al menos en parte, por una regulación nutricional. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) son unos buenos candidatos como posibles reguladores de la expresión génica de los PPAR. Incluso se ha demostrado recientemente, que la infusión de una mezcla de triglicéridos durante 5 horas es capaz de promover un marcado au-





mento de la expresión génica del PPAR-g en el tejido adiposo subcutáneo (Nisoli, et al., 2000). Un estudio reciente ha demostrado que la expresión génica de PPAR-g1 y PPAR-g2 es claramente inducida por el ácido eicosapentaenoico (EPA) en los adipocitos humanos. Los ácidos n-3 PUFA de la dieta activan PPAR γ codifican las proteínas de oxidación de los ácidos grasos, pero al mismo tiempo, disminuyen la expresión de los genes que codifican para las proteínas de síntesis de lípidos (SREBP-1).

4. Rol de la nutrición postnatal en los primeros meses de vida (importancia de la lactancia materna)

Cada vez menos mujeres deciden alimentar a su hijo a través de la lactancia materna. Esto puede contribuir al desarrollo tan masivo de la obesidad infantil. Existen también evidencias científicas de que la nutrición postnatal en los primeros meses de vida juega un papel determinante en la capacidad de síntesis de leptina por los adipocitos. Se ha comprobado que el índice leptina/masa grasa en adolescentes es significativamente mayor en aquellos que recibieron una fórmula enriquecida respecto a los que recibieron fórmula estándar o leche humana procedente de bancos después de un parto pretérmino (Singhal, et al. 2002). Los efectos protectores de la leche materna sobre el desarrollo de la obesidad también han sido ampliamente testados (Li, et al. 2003; Koletzko, et al. 2005).

El profesor Michel Montignac vinculó la “pandemia” de obesidad infantil con una alimentación inadecuada de la madre du-

rante el embarazo, con la lactancia artificial y con el consumo de productos industriales que tienen un índice glucémico “muy elevado”. Ya desde el embarazo se debe controlar el consumo de alimentos ya que los que tienen un índice glucémico elevado facilitan la obesidad del futuro bebé.

Michel Montignac introdujo en 1986 el término índice glucémico con el que se clasifican los glúcidos de los alimentos según la cantidad de insulina que producen. Aquellos con un IG elevado engordan más. Pese a que su método fue ampliamente criticado, en 1997 la OMS empezó a recomendar este método para luchar contra la obesidad. Uno de los factores relevantes en el aumento de la obesidad infantil es la ausencia de leche materna y su sustitución por leche artificial, con aun alto índice glucémico.

Como vemos, hay varios factores que influyen sobre la obesidad infantil, es muy importante que se tome la consciencia de que un rápido incremento de peso de la mujer durante el embarazo, una obesidad y/o diabetes de la madre, la alimentación que recibe el niño en los primeros meses después de nacer influyen directamente sobre la salud infantil.

REFERENCIAS

- Gluckman, P. D. & Hanson, M. A. 2004. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Semin.Fetal Neonatal Med.*, 9(5): 419-425.
- Lucas, A. 1991. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found.Symp.*, 156: 38-50.



(NOTAS AL PIE DE PÁGINA)

¹ Tilton Z, Hodgson MI, Donoso E, Arteaga A, Rosso P. Complications and outcome of pregnancy in obese women. *Nutrition* 1989; 5: 95-9.

² Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mother with gestacional diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1745-50.

³ Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic síndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestacional diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:290-6

⁴ Martin C, Eriksson UJ. Vitamin E decreased the occurrence of malformations in the offspring of diabetic rats. *Diabetes* 1997;46:1054-61.

⁵ Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1995; 18:611-17.

⁶ Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav* 2005; 86(5):661-8.

⁷ Catalano PM, Tomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *AM J Obstet Gynecol* 2003;189:1698-704.

⁸ Catalano PM. Obesity and pregnancy-the propagation of a viscous cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3505-6

⁹ Clapés S. Diabetes mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000;19(3):191-5

¹⁰ Krauss S, Chen-Yu Zhang, Scorrano L, Dalgaard LT, St-Pierre J, Grey ST, et al. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β cell dysfunction. *J Clin Invest* 2003; 112:1831-42.

¹¹ Echtay KS, Roussel D, St-Pierre J, Jekabsons MB, Cadenas S, Stuart JA, et al. Superoxide activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 2002;415: 96-9.

¹² Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulier A, Massard-Bouillaud F, et al. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 1): S130-5.

¹³ Joseph JW, Koshkin V, Zhang Ch, Wang J, Lowell BB, Chan CB, et al. Uncoupling protein 2 knockout mice have enhanced insulin secretory capacity after a high-fat diet. *Diabetes* 2002; 51: 3211-3219.

¹⁴ Koshkin V, Wang X, Scherer PE, Chan CB, Wheeler MB. Mitochondrial functional state in clonal pancreatic β cells exposed to free fatty acids. *J Biol Chem* 2003; 278:19709-15.

¹⁵ Medvedev AV, Robidoux J, Bai X, Cao W, Floering LM, Daniel KW, et al. Regulation of the uncoupling protein-2 gene in INS-1 β cells by oleic acid. *J Biol Chem* 2001; 277: 42639-44.

¹⁶ Lameloise N, Muzzin P, Prentki M, Assimakopoulos- Jeannet F. Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin Secretion. *Diabetes* 2001; 50: 803-9.

¹⁷ Lowell BB, Sshulman GI. Mitochondrial Dysfunction and Type 2 Diabetes. *Science* 21 January 2005: Vol. 307 no. 5708 pp. 384-387

