of the chick chorioallantoic membrane model as a short-term in vivo system for human skin. Arch Dermatol Res. 1999;291(5):290-295.
50. Katoh M, Nakada K, Miyazaki JI. Liver regeneration on chicken chorioallantoic membrane. Cells Tissues Organs. 2001;169(2):125-133.
51. Valdes TI, Kreutzer D, Moussy F. The chick chorioallantoic membrane as a novel in vivo model for the testing of biomaterials. J Biomed Mater Res. 2002;62(2):273-282.
52. Form DM, Auerbach R. PGE2 and angiogenesis. Proc Soc Exp Biol Med. 1983;172(2):214-218.
53. Brooks PC, Montgomery AM, Cheresh DA. Use of the 10-day-old chick embryo model for studying angiogenesis. Methods Mol Biol. 1999;129:257-269.
54. Isachenko V, Mallmann P, Petrunkina AM, Rahimi G, Nawroth F, Hancke K, et al. Comparison of in vitro- and chorioallantoic membrane (CAM)-culture systems for cryopreserved medulla-contained human ovarian tissue. PLoS One. 2012;7(3):e32549.
55. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. Science. 1994;264(5158):569-571.

Actualización

La obesidad materna y la programación del fenotipo obeso

Maternal obesity and the programming of the obese phenotype

Lic. María Belén Mazzucco y Dra. Verónica White

Laboratorio de Reproducción y Metabolismo. CEFYBO-CONICET, Buenos Aires, Argentina
Paraguay 2155, piso 17 (1121) CABA - E-mail: vernica73@gmail.com

Resumen

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado y extendido en toda la población sin distinción de edad, sexo, etnia o clase sociocultural. Año a año la cifra de adultos con sobrepeso y obesidad se incrementa, así como la incidencia de la morbilidad asociada. La abundancia de comidas rápidas, hipercalóricas y relativamente económicas, junto con el estilo de vida sedentario, han colaborado con el desarrollo del fenotipo obeso. Por otro lado y de manera alarmante, existe un aumento en la incidencia de la obesidad en niños menores de cinco años. En un intento de hallar la causa de este incremento, se ha estudiado y observado que los hijos de madres obesas presentan mayor incidencia de obesidad y sobrepeso, lo que indica que la obesidad es una alteración metabólica que se transmite de generación en generación. Se ha establecido que la exposición a un entorno metabólico alterado como la obesidad en etapas críticas del desarrollo "programa" alteraciones en los distintos órganos y sistemas que impactarán en el metabolismo del individuo durante el resto de su vida. En esta revisión se analizarán algunos de los diferentes mecanismos que se alteran durante el desarrollo y conforman las bases para el desarrollo del fenotipo obeso en la adultez.
Palabras clave: obesidad, programación perinatal, alteraciones metabólicas, sobrepeso.

Abstract

The prevalence of obesity has extended in to the entire population regardless age, gender, ethnicity or socio-cultural class. Every year, the number of adults suffering from overweight and/or obesity increases, together with the incidence of associated morbidity. The abundance of fast, hypercaloric and relatively cheap food, as well as a sedentary lifestyle, has contributed to the development of the obese phenotype. Furthermore, and alarmingly, there is an increased incidence of obesity in childhood. Moreover, it has been observed that children from obese mother have higher incidence of obesity, indicating that obesity is a metabolic disorder that is transmitted from one generation to the following. It has been established that the exposure to an altered metabolic environment at critical stages of the development, 'programms' many metabolic alterations in different organs and systems that will impact later in life. In this review we discuss some of these mechanisms that contribute to the development of the obese phenotype.
Key words: *obesity, perinatal programming, metabolic alterations, overweight.*

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son desórdenes metabólicos muy frecuentes en la actualidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS): "El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud". El índice de masa corporal (IMC) establece el estado energético de un individuo de acuerdo con su altura y peso en kg/m^2. Según la OMS, los individuos con un IMC igual o superior a 25 son considerados con sobrepeso y por encima de 30, obesos (Tabla I). La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo, 2.600.000 personas a causa de la obesidad o el sobrepeso. Aunque anteriormente se

consideraba un problema confinado a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países de ingresos bajos y medianos.

Insuficiencia ponderal	<18,5
Intervalo normal	18,5-24,9
Sobrepeso	>25
Obesidad	>30

Tabla I. Clasificación del IMC.
Fuente: http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/

Según los últimos informes de la OMS, el sobrepeso y la obesidad causan más muertes que la insuficiencia ponderal. El 44% de los casos mundiales de diabetes, el 23% de las cardiopatías isquémicas y el 7-41% de determinados cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad. De acuerdo con los informes de la OMS:

- En 2008, 1400 millones de adultos (de 20 y más años) tenían sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos.
- En estudios realizados en 2012 se proyecta que para 2015 la cifra de adultos obesos superará los 1500 millones.
- Un dato por demás alarmante es que en 2012 se registraron más de 42 millones de menores de cinco años con sobrepeso.

Este crecimiento exponencial de la incidencia de la obesidad sugiere que la causa no podría ser atribuible únicamente a la transmisión génica, sino que serían causas ambientales las que determinarían este incremento. Una nutrición inadecuada, con alto contenido de grasa e hidratos de carbono, en conjunto con una vida sedentaria, estarían inclinando la balanza hacia un fenotipo obeso. Sin embargo, es notorio que la descendencia de madres con obesidad o sobrepeso tiene una mayor incidencia de obesidad, sobrepeso y alteraciones metabólicas (1, 2). Así como los hijos de mujeres que han desarrollado diabetes presentan mayor incidencia de alteraciones metabólicas respecto de los hermanos nacidos previamente al diagnóstico de la diabetes (3), los hijos de madres que incrementan su IMC entre un embarazo y otro presentan mayor peso al nacer y, consecuentemente, mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas (4). Asimismo, los hijos de madres obesas presentan mayor índice de alteraciones metabólicas que sus hermanos nacidos posteriormente a una cirugía bariátrica y a la recuperación de la salud metabólica materna (5). Esta evidencia sugiere que es la exposición al entorno intrauterino de una mujer obesa o con sobrepeso, más que la transmisión génica, la que induce un mayor riesgo de desarrollar un fenotipo obeso. Estos individuos perpetuarán el fenotipo obeso ya que ellos mismos presentarán alteraciones metabólicas en la adultez que transmitirán a las futuras generaciones. La programación del desarrollo de alteraciones metabólicas ocurre durante el período intrauterino y posnatal temprano. En los últimos años, el estudio de la programación ha recibido gran atención. Algunos de los roles que cumplen distintos sistemas y órganos han sido esclarecidos y otros permanecen sin resolver.

Rol de la placenta

La placenta es el órgano que vincula a la madre con el feto en desarrollo. En la placenta ocurre el intercambio de sustancias entre la sangre materna y fetal, que provee al feto de nutrientes, agua, oxígeno y demás sustancias necesarias para el correcto desarrollo y crecimiento. La regulación del transporte de nutrientes está relacionada con el crecimiento fetal y muchas veces con el crecimiento placentario, que está estrechamente ligado al concepto de eficiencia placentaria (6). Se ha visto que la expresión y actividad de transportadores placentarios de nutrientes se incrementa en respuesta a las demandas fetales de crecimiento. Así, en situaciones normales, placentas pequeñas presentan alta expresión y actividad de transportadores de nutrientes, mientras que las más grandes presentan baja expresión y actividad transportadora (7). Esto sugiere que el feto está modulando de alguna manera la afluencia de nutrientes (8). Es lógico pensar que el feto module el propio pasaje de nutrientes de acuerdo con sus necesidades, y esto implica la modulación del tamaño placentario y la expresión de transportadores placentarios. Sin embargo, se ha observado que la disponibilidad y el ambiente endocrino materno también modulan el transporte de nutrientes (9, 10). La madre y el feto llegan a un acuerdo en el que la placenta es la mediadora y la proveedora de nutrientes y sustancias necesarias para el crecimiento y desarrollo fetal (11). Las alteraciones en el crecimiento fetal ocurren cuando la madre no puede cumplir con las demandas fetales o cuando, por alteraciones del entorno materno, el feto recibe más nutrientes de los necesarios. En este último caso, el feto debe almacenar de alguna manera el exceso de sustratos, lo que, como se explicará más adelante, conduce al desarrollo del fenotipo obeso.

Existen numerosos trabajos que describen la regulación placentaria del transporte de nutrientes. La mayor parte de la glucosa es transportada de manera dependiente de gradiente a través de GLUT-1, 2, 3 y una menor parte de manera dependiente de insulina a través

de GLUT-4 y 12. Los lípidos en circulación se hallan acomplejados a macromoléculas con proteínas que son recepcionadas por receptores específicos en la placenta. Luego, lipasas placentarias como la LPL (lipoproteína lipasa) y EL (lipasa endotelial) hidrolizan las macromoléculas lipídicas a ácidos grasos que son captados por la placenta por difusión o por proteínas transportadoras. Los aminoácidos son transportados por sistemas específicos con gasto energético como el sistema A (SNAT), L (LAT), tau (TAUT) e y+ (Y+AT). Factores mitogénicos como la insulina y los factores de crecimiento similar a insulina estimulan el transporte de aminoácidos (6).

Son muchos los trabajos que relacionan el perfil hormonal materno y fetal con el transporte placentario de nutrientes, y aunque hay muchos estudios sobre el efecto de diferentes hormonas en la expresión y actividad de transportadores placentarios, es difícil discriminar entre los efectos que tienen las hormonas provenientes de circulación materna y los que tienen las provenientes de circulación fetal (9, 12).

La insulina, una de las hormonas que varía con el estado nutricional, incrementa el transporte de lípidos y aminoácidos (6). El tratamiento de explantos placentarios con insulina induce un incremento del transporte de aminoácidos y combinada con hiperglucemia induce un incremento en la actividad de la LPL, adjudicando un rol a la insulina materna (10, 13). La placenta también expresa receptores de insulina en la vasculatura, de cara a la circulación fetal (14). La infusión fetal de insulina en monos genera, además de crecimiento fetal, un incremento en el crecimiento placentario, lo que sugiere un rol para la insulina fetal (15).

Es interesante resaltar que otra hormona ligada a la homeostasis energética, como la leptina, también induce variaciones en el transporte placentario de nutrientes. Se ha observado una inducción del transporte de aminoácidos en placenta humana, lo que establece un rol para la leptina materna. El endotelio placentario también expresa receptor de leptina (16). Se ha observado un incremento de la expresión de LPL posadministración fetal de leptina, lo que le adjudica un rol a la leptina fetal (17).

En las últimas etapas de la gestación, caracterizada por la resistencia fisiológica a insulina, la insulinemia y la leptinemia se encuentran incrementadas, la primera debido a la resistencia a la insulina, y la segunda debido a la mayor producción de leptina por los adipocitos y la placenta. La obesidad eleva aún más los niveles de ambas hormonas, la insulina por la exacerbación de la resistencia a insulina y la leptina, debido a la gran cantidad de masa adipocitaria y al estímulo que induce la insulina en la producción placentaria de leptina. (18-20). La hiperleptinemia, junto con la resistencia a la insulina, característica de la obesidad, incrementa la disponibilidad de lípidos maternos en circulación (21). Por otra parte, el feto también produce leptina e insulina y sus niveles se incrementan en modelos de obesidad (17, 22). En conjunto, la placenta en gestaciones complicadas por la obesidad, se encuentra inmersa en un ambiente con altas concentraciones de lípidos, leptina e insulina, las que incrementan el transporte de aminoácidos y lípidos hacia el feto en desarrollo, lo que sustentaría el crecimiento fetal y promovería el desarrollo del fenotipo obeso.

El incremento en la afluencia de nutrientes a través de la placenta, especialmente de lípidos, es frecuente en madres obesas y modelos de obesidad. En la placenta de modelos de obesidad se han observado incrementos en la expresión y la actividad de los transportadores placentarios de lípidos, glucosa y aminoácidos, ligados a un incremento del crecimiento fetal y a la hiperlipidemia (17, 22).

En algunos casos, la obesidad o la dieta grasa generan alteraciones en la angiogénesis placentaria. La incorrecta morfogénesis de los vasos placentarios induce alteraciones en el pasaje de sustancias al feto en desarrollo, con efectos nocivos en el crecimiento fetal. En ratas alimentadas con dieta grasa, y ligado al estrés oxidativo, se han encontrado áreas de necrosis placentaria, con la consecuente disminución del peso placentario y fetal (23). En estos casos, la obesidad induce una disminución de la eficiencia placentaria atribuible a alteraciones en la vasculatura de la placenta, que conduce al retraso del crecimiento intrauterino (24).

La evidencia sugiere que la obesidad, en la mayoría de los casos, induce un incremento en el crecimiento fetal ligado a un aumento del tamaño o transporte placentario. Los individuos gestados bajo estas condiciones nacen con peso elevado para la edad gestacional. Sin embargo, en otros casos, cuando la morfogénesis placentaria se altera en perjuicio del flujo sanguíneo placentario, la eficacia placentaria disminuye, el feto no recibe los nutrientes que demanda y se observa restricción del crecimiento intrauterino. Los individuos gestados bajo estas condiciones nacen pequeños para su edad gestacional. Sin embargo, en términos de programación a largo plazo, el recién nacido pequeño y el grande para edad gestacional presentan similares probabilidades de desarrollar el fenotipo obeso. El rápido crecimiento posnatal compensatorio en el individuo pequeño para la edad gestacional programará alteraciones del metabolismo con el mismo resultado que las programadas por el exceso intrauterino de nutrientes (25).

En los párrafos subsiguientes se detallarán algunos de los mecanismos que programan la obesidad en la etapa adulta de aquellos individuos que, expuestos a un ambiente intrauterino de madre obesa, desarrollan peso adecuado o excesivo para la edad gestacional.

Regulación del apetito

La regulación de la ingesta es compleja y abarca varios núcleos hipotalámicos. El núcleo arcuato (ARC), situado por encima de la eminencia media, se encuentra en una posición estratégica para la interacción con hormonas y péptidos indicadores del estado energético del individuo y reguladores de la homeostasis energética. En el ARC se encuentran las neuronas que coexpresan neuropéptido (NPY) y proteína relacionada con agutí (AgRP), ambos inductores del apetito y con efectos anabólicos. Además hay otro grupo de neuronas que coexpresan proopiomelanocortina (POMC) y transcripto regulado por cocaína y metanfetamina (CART), supresores del apetito y con efectos catabólicos. Las neuronas del ARC, también llamadas de primer orden, emiten sus proyecciones hacia otros núcleos hipotalámicos como el núcleo ventromedial (VMN), núcleo paraventricular (PVN) y núcleo dorsomedial (DMH) que contienen las neuronas de segundo orden que propagarán las señales que luego se transmitirán al resto del organismo. La desregulación de la producción de alguno de estos péptidos, como así también de la interacción morfológica entre las neuronas que los transmiten, generará alteraciones en la regulación de la saciedad y la homeostasis energética (26).

Las neuronas del ARC expresan receptor de leptina y receptor de insulina. La insulina se produce en respuesta a la ingesta de carbohidratos, siendo así un indicador de la biodisponibilidad de glucosa del individuo. La leptina se produce en respuesta a la acumulación de lípidos y se correlaciona con la masa grasa total del individuo. Estas dos hormonas atraviesan la barrera hematoencefálica a través de un sistema específico y saturable e impactan en el ARC inhibiendo la producción de AgRP y de NPY y estimulando la de POMC y de CART (26, 27). Las alteraciones en la biodisponibilidad de leptina e insulina son responsables de la desregulación de la ingesta y el gasto energético, es por esto que los niveles alterados de estas dos hormonas durante el período de morfogénesis del hipotálamo generan una anómala programación de la homeostasis energética (28, 29).

Se ha observado que durante el desarrollo existen incrementos de leptina circulante coincidentes con aumentos en la expresión hipotalámica de su receptor en determinadas ventanas del desarrollo. Se cree que estas variaciones serían determinantes para establecer los mecanismos de regulación necesarios para el establecimiento de un sistema de regulación de la homeostasis energética adecuada (30). La sobreadministración de leptina en el período posnatal temprano en roedores genera una expresión hipotalámica anómala de NPY, AgRP y POMC (31).

La expresión del receptor de insulina a nivel hipotalámico varía con el desarrollo. La insulina interviene en los procesos de la formación sináptica, la morfogénesis de las dendritas y la plasticidad (32). Se ha visto que la administración de insulina durante el desarrollo genera alteraciones morfológicas hipotalámicas, hiperinsulinemia y obesidad (29). La sobreexposición a esta hormona en momentos críticos del desarrollo programa al ARC para que en la adultez, la insulina produzca un efecto estimulatorio sobre la producción de NPY en lugar del mecanismo normal de inhibición, programando en el individuo la hiperfagia y la obesidad (33). Se cree que la resistencia a la insulina hipotalámica está relacionada con una hipermetilación de POMC que es crítica para la regulación de POMC por leptina e insulina (34).

Según la especie, el completo desarrollo de estos centros y su interrelación ocurre en distintos momentos de la vida perinatal y se completa durante la lactancia. Las crías de madres obesas están expuestas a altas concentraciones de leptina, azúcares, grasas e insulina provenientes de la circulación materna durante la gestación y de la leche materna durante la lactancia y como consecuencia, presentan hiperfagia, obesidad y una desensibilización a la inducción de la saciedad por leptina (35). La exposición durante la gestación y la lactancia a dietas maternas con alto contenido graso predisponen a la cría a la hiperfagia y a la preferencia por la "comida chatarra" (36), así como la obesidad y resistencia a insulina (37). El período crítico parece ser el de la lactancia, sin embargo, trabajos desarrollados con crías de madre obesa amamantadas por ratas delgadas muestran alteraciones hipotalámicas consistentes con la programación del fenotipo obeso, lo que indica que las alteraciones tienen su inicio durante la vida fetal (38, 39).

Alteraciones hepáticas

La descendencia de ratas obesas, con sobrepeso o alimentadas con dietas de alto contenido graso, presentan el síndrome de hígado graso no alcohólico, definido por un incremento en la deposición de lípidos, la presencia de vacuolas lipídicas, fibrosis y alteración de la función hepática. Este síndrome, que es tal vez la manifestación hepática del síndrome metabólico, se desarrolla en varios modelos de obesidad (40-42); en modelos de obesidad en monos, las crías también presentan hígado graso, indicador temprano del desarrollo del síndrome de hígado graso no alcohólico (43). Las alteraciones hepáticas de la descendencia se programan de manera perinatal, asociadas a alteraciones en la presión sanguínea, ritmo cardíaco y a un incremento en la colesterolemia (40, 44). Durante la gestación, las crías de ratas alimentadas con dieta grasa presentan un incremento en el contenido de triglicéridos en el hígado asociado a incrementos en la insulinemia, leptinemia, trigliceridemia y colesterolemia, así como anomalías

hepáticas en la respuesta a la leptina, indicando que la programación comienza durante la vida fetal (17). Las crías de ratas alimentadas con dieta palatable, que en la vida adulta son alimentadas con dieta estándar presentan también hígado graso indicando que la programación es irreversible para la intervención alimenticia en los modelos estudiados (41).

Estudiando las posibles causas de esta acumulación tóxica de lípidos en el hígado, se ha encontrado que ésta se asocia a la resistencia a la insulina, a la disminución de la expresión de los transportadores de glucosa, y a un incremento en la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esterol (SREBP-1), potente activador de la transcripción de genes intervinientes en la lipogénesis (45). Las crías de ratonas obesas desarrollan hígado graso asociado a un incremento en la expresión de genes intervinientes en la lipogénesis y en la inflamación, relacionado con la resistencia a la insulina, además de una disminución en la actividad respiratoria mitocondrial (46). El incremento en la lipogénesis y la disminución de la lipólisis han sido observados por varios grupos de trabajo y están ligados al incremento de la expresión de SREBP-1 y a la disminución de la expresión y actividad de PPARα, (receptor activado por proliferadores peroxisomales alfa), factor de transcripción involucrado en el catabolismo de lípidos (45, 47). Estas alteraciones parecen estar relacionadas en todos los casos con baja respuesta a la insulina evidenciada por índices de insulinorresistencia como el HOMA, hiperinsulinemia y altas concentraciones plasmáticas de lípidos (17, 41, 45). El análisis de los caminos de señalización a insulina muestran una disminución en la expresión de la subunidad β del receptor de insulina, del sustrato del receptor de insulina (IRS-1), de la proteína p-85α y un incremento de la proteína-quinasa C (48), lo que indica la programación de la desensibilización a insulina en el hígado de la descendencia de rata alimentada con dieta grasa.

Alteraciones en el músculo esquelético

Si bien la descendencia de mujeres con sobrepeso, obesas y de modelos de obesidad o sobrepeso presenta un incremento del IMC, el análisis detallado de la composición corporal revela un incremento del porcentaje de grasa en detrimento de la masa muscular magra (20, 48-50). Las crías de ratas alimentadas con "comida chatarra" presentan un incremento de la infiltración adipocitaria en las fibras musculares, concomitante con una disminución en la sensibilidad a insulina y tolerancia a la glucosa, probablemente debido a una disminución del receptor de insulina en músculo esquelético y de GLUT-4 (51). La ruptura de la cascada de señalización del receptor de insulina se ha observado también en la descendencia de un modelo de obesidad en ovejas. Los fetos de ovejas obesas presentan un incremento de la infiltración adipocitaria muscular, menor número de fibras musculares, incremento de la adipogénesis y una disminución de la fosforilación de las proteínas blanco del receptor de insulina a pesar de un incremento en la insulinemia fetal (52). De forma congruente, la disminución en la expresión y fosforilación de los componentes de la señalización del receptor de insulina en el músculo se ha observado también en la descendencia de ratones hembra obesas (53). Un incremento en la masa de tejido adiposo infiltrado en el tejido muscular, junto con una disminución del desarrollo de las fibras musculares, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, son denominadores comunes en diferentes modelos de obesidad, junto con un incremento en la adipogénesis en detrimento de la miogénesis (54). Estas características se exacerban cuando la cría es expuesta nuevamente a una dieta con alto contenido de grasa (54, 55).

Entonces, la infiltración adipocitaria intramuscular comenzaría durante la vida intrafetal y probablemente, asociada a la producción de citoquinas proinflamatorias, generaría resistencia a la insulina, lo que contribuiría a la programación del fenotipo obeso (52).

Tejido adiposo

El incremento en el peso materno, así como el IMC previo al embarazo, se correlacionan con la aparición de macrosomía y el incremento del IMC en neonatos, niños y adultos en la descendencia. Además, se ha establecido que el incremento del IMC es causado por un aumento de la masa del tejido graso en el humano (20, 50, 56, 57). El tejido adiposo es el único tejido que tiene capacidad indefinida de crecimiento. El incremento inducido por la dieta en la cantidad de adipocitos es irreversible a pesar de la intervención con dieta saludable (58). La descendencia de ratas obesas presenta un incremento en la concentración sérica de lípidos, leptina, insulina y un incremento en el número y tamaño de los adipocitos (49). El exceso de nutrientes, transferido desde la madre durante el desarrollo gestacional o posnatal temprano, induce un incremento en la masa adiposa ya que glucosa y lípidos son almacenados en forma de lípidos en el tejido adiposo. El incremento del tejido adiposo es inducido por genes activadores de la adipogénesis como PPARγ. Se ha encontrado un incremento en la expresión de este gen y una disminución en la expresión de adrenoreceptores β_2 y β_3, ambos inductores de la lipólisis en la descendencia de ratas obesas (55). Asimismo, en fetos de oveja alimentada con dieta hipercalórica se encontró un incremento en la expresión de LPL, leptina y PPARγ (59), genes involucrados en la adipogénesis y/o la lipogénesis. El incremento en la adiposidad y en la expresión de leptina se mantiene de manera posnatal y

los niveles de insulina se correlacionan con la expresión de PPARγ (51, 60). La insulina induce la expresión y actividad del factor de transcripción ADD1 (factor de diferenciación y determinación adipocitaria 1) y SREBP-1, que estimularían la adipogénesis a través de PPARγ y la incorporación de lípidos y la lipogénesis a través de la sintasa de ácidos grasos y la LPL; además, ADD1 y SREBP-1 estimulan la expresión de leptina (61, 62). Es así como el incremento en la afluencia de nutrientes, fácilmente almacenables como lípidos, junto con la hiperinsulinemia, incrementan la adiposidad y programan un aumento de la cantidad de adipocitos, junto con el aumento de la leptinemia que, como se ha detallado, impacta en la regulación de la homeostasis energética. Más aún, la hipertrofia adipocitaria induce la secreción de citoquinas proinflamatorias involucradas en la resistencia periférica a insulina, lo que incrementaría aún más la insulinemia (62). Estudios a largo plazo en la descendencia de madres alimentadas con dieta grasa muestran el traspaso generacional del fenotipo obeso cuando las cuatro generaciones subsiguientes prosiguen alimentándose con la misma dieta. Estas ratas presentan hipertrofia adipocitaria, hiperlipidemia, niveles incrementados de insulina, leptina y algunas citoquinas inflamatorias como el TNFα (factor de necrosis tumoral) involucradas en la resistencia a la insulina, lo que indica que la exposición a dietas con alto contenido de lípidos perpetúa el fenotipo obeso (63).

Función pancreática

Además de modular la ingesta a nivel hipotalámico la insulina modula la entrada de glucosa en las células, estimula la formación de glucógeno y el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo entre tantas otras funciones anabólicas. Para el cumplimiento de este rol de manera exitosa se requiere de una adecuada producción insulínica frente al estímulo (glucosa y diversos péptidos intestinales estimulados por nutrientes) y una recepción y respuesta adecuada en las células blanco. La exposición a altas concentraciones de nutrientes transferidos desde la madre son un estímulo para el páncreas que produce altas concentraciones de insulina durante la vida fetal y posnatal temprana (17, 64). Como hemos mencionado, la hiperinsulinemia fetal y posnatal altera la programación de la homeostasis energética y programa al individuo para desarrollar obesidad. En humanos se ha estudiado la relación entre el estado energético de la madre y del feto y de la insulinemia neonatal. Los estudios de la glucemia e insulinemia neonatal señalan que el IMC materno se correlaciona con la insulinemia neonatal y está asociado a la resistencia a la insulina neonatal (20).

Se han observado numerosas anomalías en la función y estructura pancreática de la descendencia de ratas alimentadas con dietas de alto contenido graso. Se ha observado un incremento de la insulinemia fetal que persiste en el período posnatal, probablemente debido a un incremento en la transcripción de pre-proinsulina y de los inductores de su expresión PDX-1 *(pancreatic duodenal homeobox transcription factor-1*), HNF3β (*hepatocyte nuclear factor 3β*) y BETA2 (β2/NeuroD) (65). La descendencia de ratas gestadas y en especial amamantadas por madres obesas presenta acumulación de triglicéridos y sobreexpresión de colágeno pancreáticos, lo que indica la programación perinatal de alteraciones estructurales pancreáticas (66). En otros trabajos realizados con modelos similares, en los que se estudió la descendencia a largo plazo (6-12 meses) se ha observado desensibilización sistémica a insulina y disminución de la secreción pancreática de insulina estimulada por glucosa a pesar de un incremento en el contenido de gránulos secretorios de insulina (67, 68). En modelos de obesidad ovina se ha encontrado que los fetos presentan hiperinsulinemia, índices de sensibilidad a insulina disminuidos, hiperplasia pancreática y un incremento en el contenido pancreático de insulina y de células secretoras de insulina (69). Un trabajo posterior, realizado en el mismo modelo por el mismo grupo, muestra que los eventos tempranos desaparecen en el feto a término, que presenta una reducción en número de células β, un incremento de la apoptosis pancreática y una disminución de la insulinemia en el neonato, lo que indica un agotamiento temprano de la función pancreática (70).

Conclusiones

Todo parece indicar que la exposición a un ambiente perinatal enriquecido en nutrientes se transfiere al feto a través de la placenta y la leche materna. En respuesta, el páncreas fetal y neonatal incrementa la producción insulínica. Sin embargo, el mismo incremento en la afluencia de nutrientes genera un aumento de la adiposidad, localizada en los sitios fisiológicos e infiltrada en órganos como el hígado, músculo y páncreas, induciendo anomalías funcionales en estos órganos. La hiperinsulinemia colabora con la hipertrofia adipocitaria que, debido a la producción de citoquinas inflamatorias, genera insulinorresistencia en los órganos insulinodependientes y colabora con la exacerbación de la hiperinsulinemia. El páncreas, inmerso en un entorno proinflamatorio, recibe el estímulo constante que generan los altos niveles circulantes de lípidos y finalmente se inflama y puede agotarse y disminuir la producción insulínica. La resistencia a la insulina y consecuente adiposidad altera la función hepática y disminuye la masa muscular lo que induce alteraciones en el metabolismo de lípidos y glucosa. Además, la hiperinsulinemia y el incremento en la adiposidad generan un incremento en la producción de leptina por el

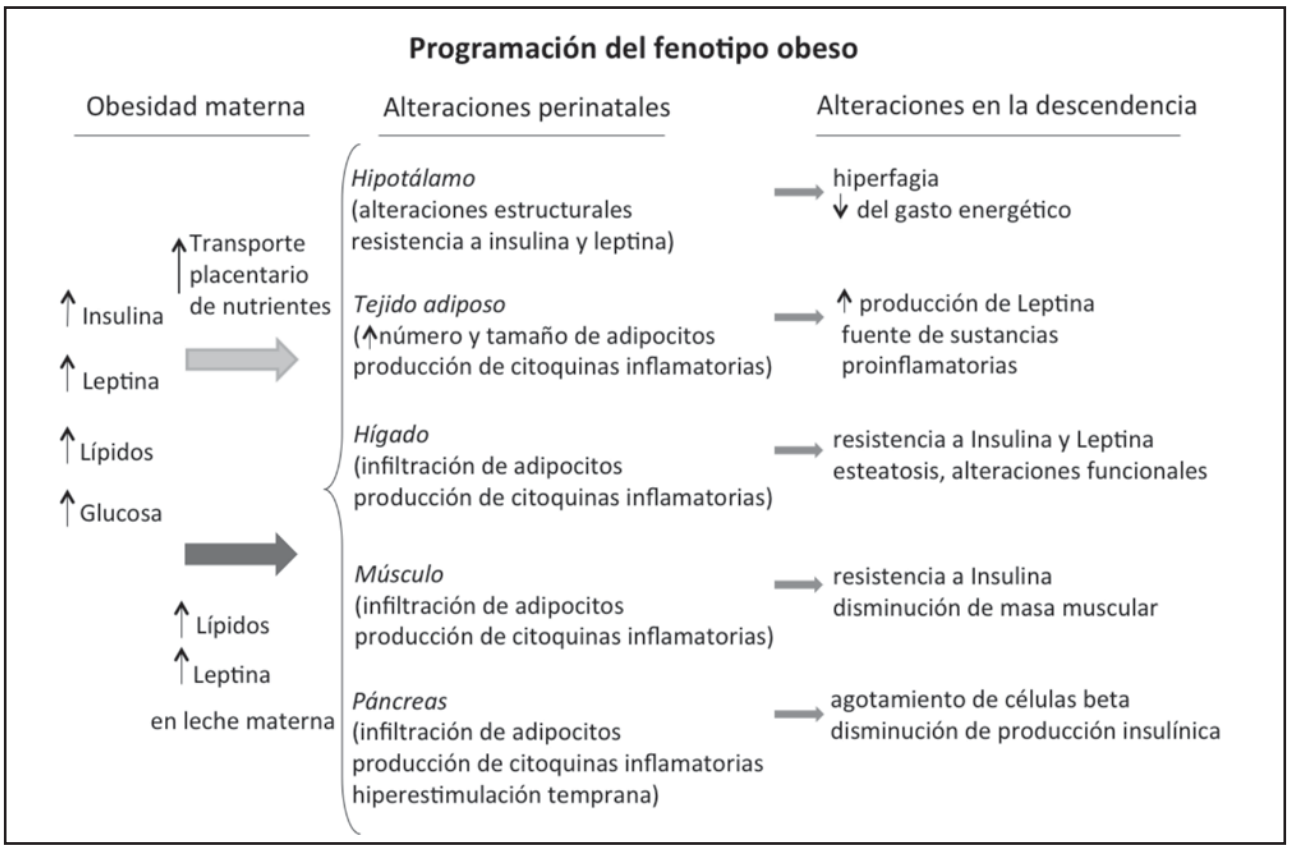

Figura 1. Esquema de los mecanismos intervinientes y los efectos en la programación del fenotipo obeso.

tejido adiposo, placenta e hígado fetal y neonatal. La hiperleptinemia, junto con la gran producción de citoquinas proinflamatorias, induce resistencia a leptina central y periférica. La hiperleptinemia e hiperinsulinemia impactan en el hipotálamo en formación programando alteraciones que conducirán a la hiperfagia y la disminución del gasto energético. En conjunto, la obesidad materna programa un incremento de la adiposidad, resistencia a la insulina y leptina, alteraciones hepáticas, hiperfagia y disminución del gasto energético, lo que induce el fenotipo obeso en la descendencia (FIGURA 1).

Referencias

1. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. Archives of Disease in Childhood. 1997;77(5):376-81.
2. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. Am J Clin Nutr. 2001;74(3):287-94.
3. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes. 2000;49(12):2208-11.
4. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. Lancet. 2006; 30;368(9542):1164-70.
5. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. Pediatrics. 2006;118(6):e1644-9.
6. Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport--a review. Placenta. 2007;28(8-9):763-74.
7. Coan PM, Angiolini E, Sandovici I, Burton GJ, Constancia M, Fowden AL. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice. J Physiol. 2008;15;586(Pt 18):4567-76.
8. Fowden AL, Ward JW, Wooding FP, Forhead AJ, Constancia M. Programming placental nutrient transport capacity. J Physiol. 2006;1;572(Pt 1):5-15.
9. Jansson N, Nilsfelt A, Gellerstedt M, Wennergren M, Rossander-Hulthen L, Powell TL, et al. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight. Am J Clin Nutr. 2008;87(6):1743-9.
10. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. Journal of Lipid Research. 2006;47(11):2551-61.
11. Fowden AL, Moore T. Maternal-fetal resource allocation: co-operation and conflict. Placenta. 2012;33 Suppl 2:e11-5.
12. Jansson T, Cetin I, Powell TL, Desoye G, Radaelli T, Ericsson A, et al. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth -- a workshop report. Placenta. 2006;27

Suppl A:S109-13.
13. Karl PI, Alpy KL, Fisher SE. Amino acid transport by the cultured human placental trophoblast: effect of insulin on AIB transport. The American Journal of Physiology. 1992;262(4 Pt 1):C834-9.
14. Hiden U, Lang I, Ghaffari-Tabrizi N, Gauster M, Lang U, Desoye G. Insulin action on the human placental endothelium in normal and diabetic pregnancy. Curr Vasc Pharmacol. 2009;7(4):460-6.
15. Susa JB, McCormick KL, Widness JA, Singer DB, Oh W, Adamsons K, et al. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects on fetal growth and composition. Diabetes. 1979;28(12):1058-63.
16. Akerman F, Lei ZM, Rao CV. Human umbilical cord and fetal membranes co-express leptin and its receptor genes. Gynecol Endocrinol. 2002;16(4):299-306.
17. Mazzucco MB, Higa R, Capobianco E, Kurtz M, Jawerbaum A, White V. Saturated fat rich diet increases fetal lipids and modulates LPL and ObR expression in rat placentas. The Journal of Endocrinology. 2013; 29;217(3):303-15.
18. Misra VK, Trudeau S. The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. Obesity (Silver Spring) 2011;19(2):416-21.
19. Coya R, Gualillo O, Pineda J, Garcia MC, Busturia MA, Aniel-Quiroga A, et al. Effect of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, glucocorticoids, and insulin on leptin messenger RNA levels and leptin secretion in cultured human trophoblast. Biol Reprod. 2001;65(3):814-9.
20. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes Care. 2009;32(6):1076-80.
21. Misra VK, Trudeau S, Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. Obesity (Silver Spring, Md.) 2011;19(7):1476-81.
22. Jones HN, Woollett LA, Barbour N, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. Faseb J. 2008;30.
23. Liang C, DeCourcy K, Prater MR. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice. Metabolism: Clinical and Experimental. 2010;59(7):943-50.
24. Hayes EK, Lechowicz A, Petrik JJ, Storozhuk Y, Paez-Parent S, Dai Q, et al. Adverse fetal and neonatal outcomes associated with a life-long high fat diet: role of altered development of the placental vasculature. PLoS One. 2012;7(3):e33370.
25. Barker DJ. Intra-uterine programming of the adult cardiovascular system. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997;6(1):106-10.
26. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. Clin Sci (Lond). 2005;109(1):1-11.
27. Baura GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. J Clin Invest. 1993;92(4):1824-30.
28. Long NM, Ford SP, Nathanielsz PW. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. J Physiol. 2011;15;589(Pt 6):1455-62.
29. Harder T, Plagemann A, Rohde W, Dorner G. Syndrome X-like alterations in adult female rats due to neonatal insulin treatment. Metabolism. 1998;47(7):855-62.
30. Long NM, Ford SP, Nathanielsz PW. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. The Journal of Physiology. 2011;15;589(Pt 6):1455-62.
31. Proulx K, Richard D, Walker CD. Leptin regulates appetite-related neuropeptides in the hypothalamus of developing rats without affecting food intake. Endocrinology. 2002;Dec;143(12):4683-92.
32. Chiu SL, Cline HT. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. Neural Development. 2010;15; 5:7.
33. Davidowa H, Plagemann A. Insulin resistance of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed rats. Neuroreport. 2007;26;18(5):521-4.
34. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. J Physiol. 2009;15;587(Pt 20):4963-76.
35. Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamatianos T, Poston L, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. PLoS One. 2009;4(6):e5870.
36. Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. Br J Nutr. 2007;98(4):843-51.
37. Nivoit P, Morens C, Van Assche FA, Jansen E, Poston L, Remacle C, et al. Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. Diabetologia. 2009;52(6):1133-42.
38. Gupta A, Srinivasan M, Thamadilok S, Patel MS. Hypothalamic alterations in fetuses of high fat diet-fed obese female rats. The Journal of Endocrinology. 2009;200(3):293-300.
39. Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. J Neurosci. 2008;28(46):12107-19.
40. Oben JA, Mouralidarane A, Samuelsson AM, Matthews PJ, Morgan ML, McKee C, et al. Maternal obesity during pregnancy and lactation programs the development of offspring non-alcoholic fatty liver disease in mice. Journal of Hepatology. 2010;52(6):913-20.
41. Bayol SA, Simbi BH, Fowkes RC, Stickland NC. A maternal "junk food" diet in pregnancy and lactation promotes nonalcoholic Fatty liver disease in rat offs-

pring. Endocrinology. 2010;151(4):1451-61.
42. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC pediatrics. 2013;25;13(1):40.
43. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. J Clin Invest. 2009;119(2):323-35.
44. Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, Anthony FW, Ohri SK, Hanson MA. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. Br J Nutr. 2009;102(4):514-9.
45. Gregorio BM, Souza-Mello V, Carvalho JJ, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Maternal high-fat intake predisposes nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 offspring. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010;203(5):495 e1-8.
46. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. Hepatology (Baltimore, Md.). 2009;50(6):1796-808.
47. Shankar K, Kang P, Harrell A, Zhong Y, Marecki JC, Ronis MJ, et al. Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. Endocrinology. 2010;151(6):2577-89.
48. Buckley AJ, Keseru B, Briody J, Thompson M, Ozanne SE, Thompson CH. Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. Metabolism. 2005;54(4):500-7.
49. Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;294(2):R528-38.
50. Mingrone G, Manco M, Mora ME, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. Diabetes Care. 2008;31(9):1872-6.
51. Bayol SA, Simbi BH, Stickland NC. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. J Physiol. 2005;15;567(Pt 3):951-61.
52. Yan X, Zhu MJ, Xu W, Tong JF, Ford SP, Nathanielsz PW, et al. Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. Endocrinology. 2010;151(1):380-7.
53. Shelley P, Martin-Gronert MS, Rowlerson A, Poston L, Heales SJ, Hargreaves IP, et al. Altered skeletal muscle insulin signaling and mitochondrial complex II-III linked activity in adult offspring of obese mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;297(3):R675-81.
54. Simar D, Chen H, Lambert K, Mercier J, Morris MJ. Interaction between maternal obesity and post-natal overnutrition on skeletal muscle metabolism. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22(3):269-76.
55. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. Hypertension. 2008;51(2):383-92.
56. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):239-44.
57. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. Am J Obstet Gynecol. 2006;195(4):1100-3.
58. Faust IM, Johnson PR, Stern JS, Hirsch J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. The American Journal of Physiology. 1978;235(3):E279-86.
59. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor-gamma, adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. Endocrinology. 2007;148(2):878-85.
60. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition increases leptin expression in perirenal and subcutaneous adipose tissue in the postnatal lamb. Endocrinology. 2007;148(12):6157-63.
61. Kim JB, Sarraf P, Wright M, Yao KM, Mueller E, Solanes G, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. J Clin Invest. 1998;101(1):1-9.
62. Maiorana A, Del Bianco C, Cianfarani S. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born Small for Gestational Age (SGA). Rev Diabet Stud. 2007;4(3):134-46.
63. Massiera F, Barbry P, Guesnet P, Joly A, Luquet S, Moreilhon-Brest C, et al. A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. Journal of Lipid Research. 2010;51(8):2352-61.
64. Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K. Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. Obstetrics and Gynecology. 1996;87(1):89-93.
65. Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Mitrani P, Pandya JD, Strutt B, et al. Maternal hyperinsulinemia predisposes rat fetuses for hyperinsulinemia, and adult-onset obesity and maternal mild food restriction reverses this phenotype. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 290(1):E129-E34.
66. Oben JA, Patel T, Mouralidarane A, Samuelsson AM, Matthews P, Pombo J, et al. Maternal obesity programmes offspring development of non-alcoholic fatty pancreas disease. Biochem Biophys Res Commun. 2010;26;394(1):24-8.
67. Taylor PD, McConnell J, Khan IY, Holemans K, Lawren-