Acta Pediatr Mex 2012;33(1):26-31

Artículo de revisión

Alteraciones en la nutrición fetal y en las etapas tempranas de la vida. Su repercusión sobre la salud en edades posteriores

Dr. Arturo Perea-Martínez,[1] Dra. Gloria Elena López-Navarrete,[3] Dr. Luis Carbajal-Rodríguez,[2] Dr. Raymundo Rodríguez-Herrera,[2] Dr. Jorge Zarco-Román,[2] Dr. Arturo Loredo-Abdalá[3]

RESUMEN

La obesidad es un problema de salud global que afecta a todos los grupos de edad con aumento entre las mujeres gestantes. Existe evidencia epidemiológica que relaciona condiciones adversas de la vida perinatal con riesgo elevado para desarrollar el síndrome metabólico y padecimientos relacionados. Actualmente se acepta el concepto de programación fetal y del desarrollo, aunque continúan en estudio los mecanismos por los que ésta ocurre, resaltando las modificaciones epigenéticas, alteración de la programación de la adipogénesis y mecanismos de apetito/saciedad.

Se han señalado como determinantes la ganancia de peso temprana y la alimentación durante los primeros meses de vida, que a su vez marcan al individuo en su preferencia por determinados alimentos. La consideración de estas evidencias debe plasmarse en objetivos específicos de programas de prevención que permitan optimar la salud neonatal y disminuir las enfermedades del adulto.

Palabras clave: Obesidad, síndrome metabólico, modificaciones epigenéticas, programación de la adipogénesis, mecanismo de apetito/saciedad.

ABSTRACT

Obesity is a universal problema which affects all ages. It increases signigicantly in pregnant women. There is consistent epidemiological evidence that some adverse perinatal conditions are associated to a high risk for a future metabolic syndrome and related problems. Fetal programming and development are currently accepted concepts; however, the mechanisms involved are being investigated. Epigenetic disturbances, adipogenesis programming and appetite/saciety mechanisms are among the outstanding situations.

The importance of early weight gain, of feeding habits during the first months of life are assessed, all of which influence the preference of persons for certain foods. Based on these facts, special programs for prevention should be implanted in order to optimize neonatal health and to reduce the occurrence of disease in adults.

Key words: Obesity, metabolic syndrome, epigenetic disturbances, adipogenesis programming, appetite/saciety mechanisms.

[1] Clínica de Obesidad.
[2] Departamento de Medicina Interna.
[3] Clínica de Atención Integral al Niño Maltratado.
Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dr. Arturo Perea-Martínez. Pediatra Internista. Coordinador de las clínicas de Obesidad y Adolescencia del Instituto Nacional de Pediatría. Miembro de la Academia Mexicana de Pediatría. Email: clinicaadolescentes.inp@hotmail.com Tel.: 10845518/10840900 ext 1357 México D.F.
Recibido: junio, 2011. Aceptado: noviembre, 2011.

Este artículo debe citarse como: Perea-Martínez A, López-Navarrete GE, Carbajal-Rodríguez L, Rodríguez-Herrera R y col. Alteraciones en la nutrición fetal y en las etapas tempranas de la vida. Su repercusión sobre la salud en edades posteriores. Acta Pediatr Mex 2012;33(1):26-31.

www.nietoeditores.com.mx

La epidemia de obesidad, con un marcado incremento de su prevalencia en mujeres embarazadas, es un problema crítico de salud pública en el mundo. Durante las pasadas dos décadas, este problema se ha considerado cada vez más como un riesgo en la infancia para desarrollar enfermedades del adulto, sobre todo el síndrome metabólico. Esta situación puede ser marcadamente influida por la exposición del individuo, a un ambiente prenatal comprometido por modificaciones metabólicas debidas al sobrepeso de la mujer gestante, y más adelante, durante las etapas iniciales de la vida extrauterina, por diversos factores como el estado nutricional del recién nacido, la alimentación

temprana, la exposición a diferentes nutrientes, la velocidad de crecimiento y el porcentaje de masa/grasa ganado en los primeros seis meses de vida, (en particular las dos primeras semanas). Estos factores propician el desarrollo ulterior de obesidad, de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de enfermedad cardiovascular (ECV), de hipertensión arterial (HTA), de enfermedad pulmonar, renal y neurológica [10,11].

EL PROCESO DE PROGRAMACIÓN FETAL

Las enfermedades metabólicas y cardiovasculares más comunes del adulto, son causadas por factores exógenos específico de riesgo debidos a determinados estilos de vida: sedentarismo, aumento en el consumo calórico y de grasas saturadas y tabaquismo, que actúan sobre individuos genéticamente susceptibles. Adicionalmente a estos factores, se ha propuesto una teoría: el impacto de las condiciones de vida intrauterina del individuo en la aparición de enfermedades crónicas en su vida extrauterina. Al respecto, los estudios epidemiológicos realizados en Inglaterra [1,2] y replicados en otros países [3,4] apoyan la hipótesis de Barker, quien propuso los mecanismos por los cuales una acción durante la vida intrauterina es capaz de inducir una programación anormal de diversos sistemas relacionados entre sí, que se manifestarán en la vida extrauterina del individuo. Este fenómeno denominado por muchos como "programación", consiste en la modificación estructural, funcional o ambas, permanente de uno o varios sistemas del organismo, generada en un periodo sensitivo o crítico de la vida fetal. La consecuencia de esta impronta, es una mayor susceptibilidad para el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, disfunción endotelial, osteoporosis y otras alteraciones. La mayor evidencia descrita para el desarrollo de esta programación prenatal se apoya en: (1) un fenotipo ahorrador; (2) una susceptibilidad para un crecimiento postnatal acelerado y fácil; (3) efecto de glucocorticoides; (4) cambios epigenéticos; (5) estrés oxidativo; (6) hipoxia prenatal; (7) disfunción placentaria y (8) reducción del número de células progenitoras. Los factores 2, 4 y 8 podrían ser los mecanismos que inciden mayormente en esta modificación orgánica. [5]

Las observaciones referidas, conducen al contexto de los factores que determinan el crecimiento y el desarrollo funcional del individuo durante su vida fetal, procesos regulados por tres circunstancias: a) el estado nutricional de la madre gestante, b) la función placentaria y c) la capacidad del feto para utilizar nutrientes: [5, 6]

Estado nutricional de la mujer embarazada. Algunos datos apoyan la teoría de que la mala nutrición materna es uno de los factores que más influyen en la programación de la vida fetal. Aunque la respuesta materna a un estado nutricional deficiente varía mucho, se ha observado que una disminución en el consumo de alimentos por la madre o de su capacidad de absorción, puede causar menor crecimiento fetal. La ***mala nutrición durante la gestación puede causar defectos persistentes en el producto, como la reducción del número de células de los tejidos, la modificación estructural de los órganos, la selección de ciertos clones de células y la modificación en el ajuste de ejes hormonales clave.*** El impacto a largo plazo dependerá del estadio en el que haya mala nutrición, de su duración e intensidad.

Se sabe que cada órgano y cada tejido tienen un periodo crítico o sensible de mayor replicación celular, durante el cual puede verse más afectado. [6] Por otra parte, la hiperglucemia o la hipoglucemia durante la embriogénesis temprana pueden ser causa de bajo peso al nacer. Si la deficiencia de nutrientes es moderada en la mitad de la gestación, se afecta al feto pero no la placenta, la cual se hipertrofia como un mecanismo compensador para mantener el aporte de nutrientes al producto. El efecto de la mala nutrición materna al final de la gestación, es el retraso del crecimiento fetal que altera la relación entre el feto y la placenta. En su vida extrauterina este individuo tendrá menor tolerancia a la glucosa y mayor resistencia a la insulina, lo que se explica presumiblemente por una alteración permanente de las células beta del páncreas o por una modificación en la sensibilidad tisular a la insulina (hipótesis del "fenotipo ahorrador").

Función placentaria. Un estado funcional suficiente de la placenta, regula en forma positiva el crecimiento fetal. Por el contrario, el desarrollo inadecuado del lecho vascular placentario, reduce su circulación, y es causa de trombosis e infartos, lo que disminuye la masa de tejido placentario funcional. La consecuencia final es un aporte reducido de oxígeno y nutrientes al feto y retraso del crecimiento intrauterino. No obstante, algunos autores señalan que cuando existe déficit de aporte nutritivo a la madre, pueden haber placentas aumentadas de tamaño, lo cual cuestiona el papel de la placenta en la teoría de la programación fetal.

Si la capacidad del feto se halla reducida para utilizar los nutrientes, a pesar de la buena nutrición materna y de la adecuada función placentaria, su crecimiento intrauterino será pobre. Es el caso de las cromosomopatías, las malformaciones uterinas o fetales y de las infecciones intrauterinas.

OBESIDAD Y DIABETES DURANTE LA GESTACIÓN

Los efectos referidos como determinantes epigenéticos para desencadenar el proceso de programación, se basan en las observaciones epidemiológicas de distintos autores, particularmente por Barker. Al paso del tiempo, se han confirmado en múltiples investigaciones experimentales y clínicas: señalan cómo el desarrollo embrionario en condiciones adversas, como la diabetes materna o la obesidad durante el embarazo, son el factor de riesgo más importante para que haya defectos al nacer, y la causa de diversas consecuencias adicionales. Se ha demostrado que la hiperglucemia o la hipoglucemia materna, afectan el epigenoma embrionario. Son cuatro las modalidades epigenéticas: metilación del DNA, No codificación del RNA, factores de transcripción alterados y modificación de histonas. Cada una contribuye e influye en la memoria epigenética que regula y controla la expresión genética del embrión, definiendo un dominio permisivo sobre la transcripción del genoma, que da por resultado distintos panoramas epigenómicos para el desarrollo de diferentes tipos celulares, aunado a sus efectos en la diferenciación y funcionamiento orgánico. [7]. Además, el incremento de mujeres embarazadas obesas, ha elevado en 25% la frecuencia de recién nacidos con peso alto, factor de riesgo relacionado con obesidad en la infancia, adolescencia y adultez; además con enfermedades cardiometabólicas en la etapa de madurez del individuo.

PROGRAMACIÓN PARA EL DESARROLLO DE OBESIDAD. DISFUNCIÓN DE LOS MECANISMOS REGULADORES DEL APETITO Y DE LA SACIEDAD

Tanto en el feto como en el recién nacido con peso bajo, los niveles séricos de leptina son bajos debido a su escaso tejido adiposo. En esta situación, la insuficiencia de leptina permite el desarrollo correcto de las vías neuronales reguladoras de la saciedad, lo cual favorece mayor susceptibilidad al consumo excesivo de alimentos en la vida extrauterina. Lo anterior, deriva del conocimiento obtenido en modelos de experimentación ob/ob deficientes de leptina, que muestran estas vías neuronales alteradas, lo que contribuye a tener mayor apetito. En estos modelos de experimentación, el tratamiento con leptina en ratones recién nacidos, regula el funcionamiento del sistema neuronal de la saciedad, mientras que en la etapa adulta no se obtiene la misma respuesta, lo cual sugiere que hay un daño permanente en esta función. La extrapolación de este conocimiento a fetos y recién nacidos humanos de bajo peso, demuestra que igual que los modelos, tienen una reducción de neuronas reguladoras de saciedad y sus consecuencias negativas.

Además de la disfunción de los sistemas reguladores del apetito y la saciedad, diversos estudios indican que la desnutrición materna, programa al tejido adiposo fetal en su desarrollo y función, haciéndolo susceptible a una mayor lipogénesis, factor clave en el desarrollo de obesidad [8,9]. Esto también influye en el riñón, que muestra una nefrogénesis alterada [10]; en el pulmón, donde causa un desarrollo alveolar reducido [11]; en la placenta, donde promueve mayor susceptibilidad a la apoptosis [12]; en la matriz de la pared vascular, causante de un menor índice de vasculogénesis [13]. Todas estas alteraciones contribuyen conjuntamente al fenotipo del síndrome metabólico en la adultez. [14]

NUTRICIÓN NEONATAL Y EN LOS PRIMEROS MESES DE LA VIDA

Existe evidencia en recién nacidos a término, que la alimentación temprana es decir, de los primeros seis meses de vida extrauterina, se acompaña de un incremento tardío en la ganancia de peso. La ingestión calórica postnatal temprana, denominada así al patrón de consumo calórico los primeros cuatro meses de la vida [15] y el crecimiento corporal rápido evaluado en incremento de peso, también elevan el riesgo de tener obesidad en la infancia tardía. [15,16] Asimismo, además de la impronta de un mayor riesgo para incremento de peso fácil o temprano de los recién nacidos con bajo peso al nacer, se ha observado, que si son alimentados antes de los seis meses de edad, tienen un riesgo más para el desarrollo ulterior de síndrome metabólico en comparación con individuos sin estos factores. Finalmente, las dietas con alto aporte de carbohidratos en la etapa neonatal, son causa de un descenso en la transcripción de los

genes que regulan la síntesis de proteínas desacoplantes 2 y 3 en el tejido muscular, lo que expone a un individuo a una mayor predisposición a acumular grasa (Figura 1). [17]

APRENDIZAJE TEMPRANO DEL GUSTO Y SU IMPACTO EN LA CONDUCTA ALIMENTARIA POSTERIOR

El conocimiento de los determinantes del gusto durante la vida extrauterina, y las revisiones sobre la ontogenia de la percepción del gusto a un alimento o bebida, señalan su influencia en la interrelación de una fuerte respuesta innata de especie frente a un estímulo alimentario temprano. Se ha demostrado el efecto que tienen los componentes nutricionales de un alimento, en la detección olfatoria, gustativa y de adherencia del individuo que lo consume. Este efecto se ha observado desde la vida intrauterina, en la que el tipo de alimentos que consume la madre gestante, determina una susceptibilidad y tendencia del feto a los mismos productos en la vida postnatal. También se ha visto que la alimentación del neonato (leche materna o fórmula), tiene un impacto directo en la conducta alimentaria subsecuente: La alimentación de la madre que amamanta, conduce el gusto y preferencia alimentaria de su hijo a través de la información que dan las características de la leche materna influida por los hábitos de consumo de la madre. Asimismo, los componentes de una formula influyen directamente en las preferencias alimentarias posteriores del niño. También los alimentos sólidos proporcionados a niños ablactados, determinan el gusto y la preferencia alimentaria del individuo en su adultez, [19]

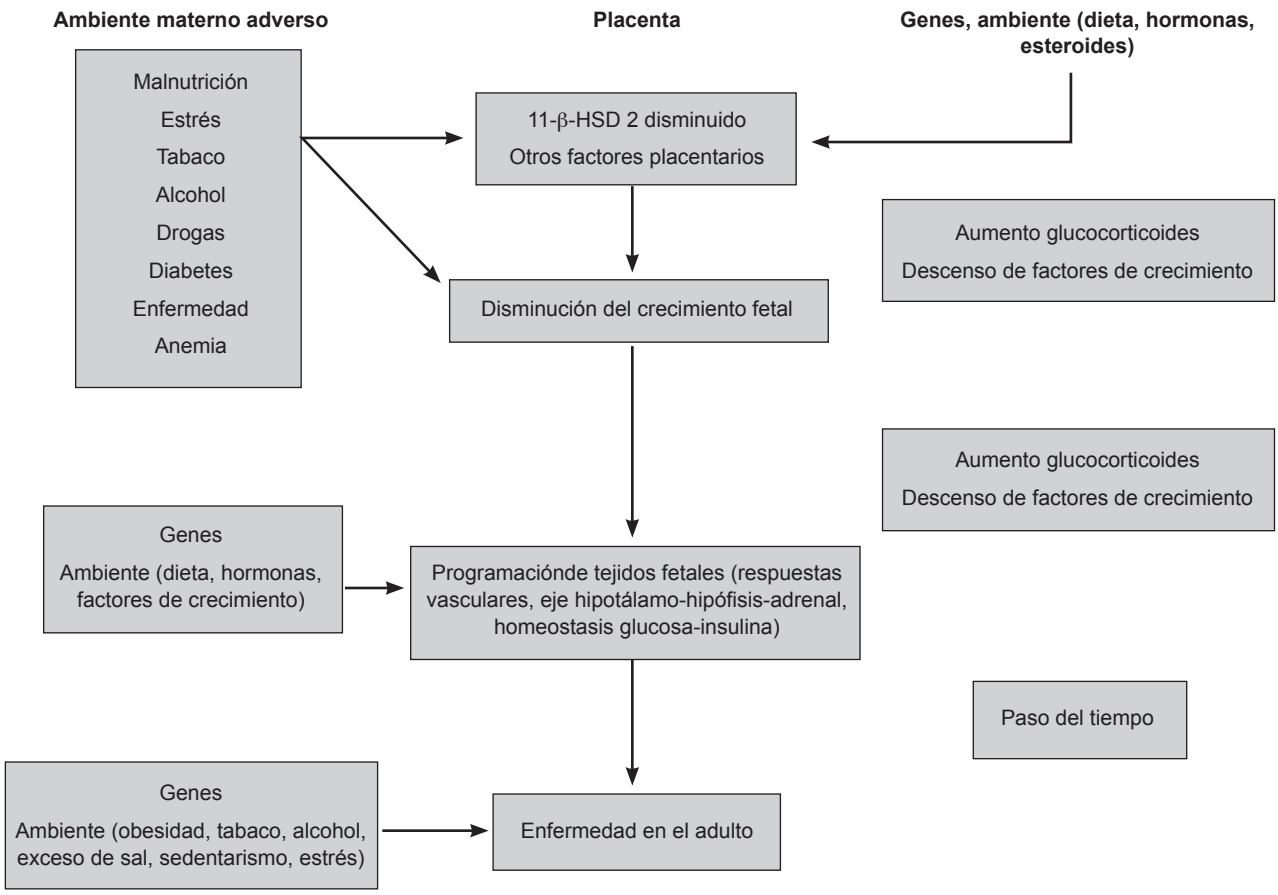

Figura 1. Esquema de las interacciones entre factores maternos y genéticos que actúan sobre el crecimiento fetal y modifican la respuesta de la descendencia en la vida adulta.
Tomada de: Moreno VJM, Serra JD. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis?. Act Ped Esp 2001; 59: 573-581. (18)

lo que indica que el mundo sensorial de los niños está en una dinámica constante. La evidencia científica señala que las cualidades generales de los alimentos que consuma el individuo desde etapas prenatales (en este caso, el líquido amniótico deglutido por el feto) hasta la vida adulta, por su olor, densidad, sabor y otras características, definen los patrones de gusto y aceptación al ingerirlos, lo que lleva a una conducta de consumo de los mismos con agrado y placer o por el contrario, a su rechazo (Figura 2). [20]

EL PESO AL NACER Y SU REPERCUSIÓN EN ETAPAS SUBSECUENTES

Los factores prenatales postulados por Barker y reforzados por Lucas, fueron la base para sospechar que hay una adaptación y programación fetal, lo cual apoya la teoría de que una nutrición anormal en el feto sea causa para que éste nazca con peso anormal (bajo o alto), y más adelante desarrolle obesidad y sufra las enfermedades crónicas que la acompañan. Esta situación, cada vez más sustentada, coincide con el informe de 180 niños y adolescentes mexicanos con obesidad complicada, la mitad de los cuales tuvo peso alto o bajo al nacer; un número semejante tuvo elevación de triglicéridos y descenso de HDL; 18% de ellos, mostró hiperglucemia basal, y cerca del 40%, criterios de síndrome metabólico.

Otro estudio describió claramente el riesgo adquirido prenatalmente: Boney y cols, compararon un grupo de neonatos con bajo peso para la edad gestacional, productos de madres con diabetes gestacional, con un grupo testigo de hijos de madres con diabetes gestacional pero con peso adecuado para la edad gestacional. Observaron que el grupo de estudio tenía un riesgo más de dos veces superior al del grupo testigo, para desarrollar síndrome metabólico durante su infancia [21,22] (Figura 3).

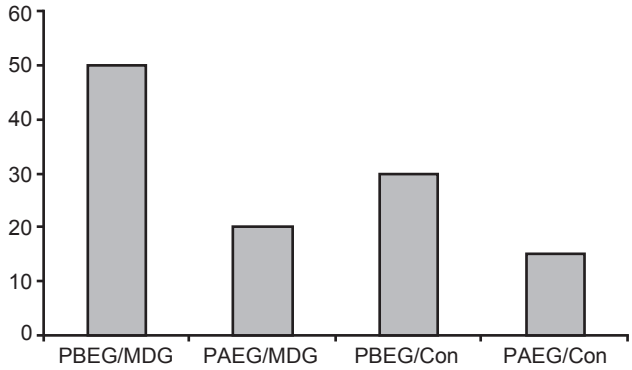

Figura 3. SM: Síndrome metabólico; PBEG: Peso bajo para edad gestacional; MDG: Madre con diabetes gestacional; PAEG: Peso adecuado para edad gestacional; Con: grupo control.
Tomada de: Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. Pediatrics 2005; 115: 290-296.

CONCLUSIONES

La repercusión del ambiente nutricional prenatal y postnatal del individuo, incluye diferentes circunstancias clínicas corroboradas, cuyas características pueden conducir a un metabolismo y desarrollo saludable, o a la predisposición de padecer de forma temprana y también tardía, problemas de salud como obesidad, enfermedades cardio-metabólicas y otras con elevado impacto negativo en la salud, bienestar y economía de cualquier población. Esto requiere su inclusión en las estrategias prioritarias de prevención y cuidados de la salud, a ejercer desde etapas previas a su concepción, durante su desarrollo embrionario y fetal, así como durante las experiencias alimentarias tempranas y tardías de la vida, todas, como recursos invaluables que responsabilizan a los profesionales de la salud a llevarlas a la práctica por el bien de sus pacientes.

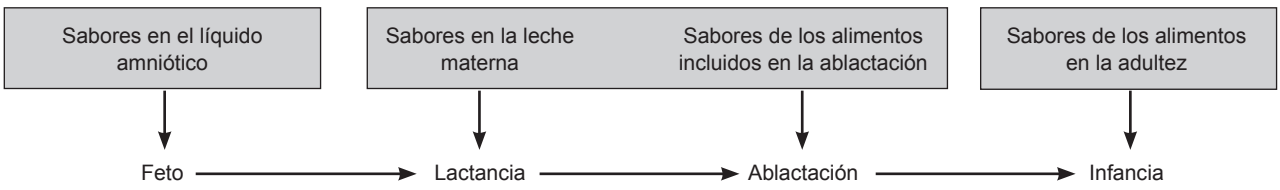

Figura 2. Impacto de las experiencias gustativas tempranas en el desarrollo de las preferencias de los sabores.
Tomada de: Beauchamp GK and Mennella JA. Flavor learning and its impact on later feeding behavior. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: S25-S30.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFÍCAS

1. Barker DJP, Osmond C, Goldings J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ 1989; 298: 564-67.
2. Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 1989; 2: 577-80.
3. Curhan GC, Willet WC, Rimm EB, Spielgelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 1996; 94: 3246-50.
4. Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mohsen R, Vaguero D, Lithell VB, McKeigue PM. Failure to realice growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. BMJ 1996; 312:401-6.
5. Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. World J Diabetes. 2010;1(3):89-98.
6. Becerra FA. Malnutrición fetal y enfermedad metabólica en la vida adulta. Nutrición y Obesidad 1999; 5: 243-51.
7. Salbaum JM, Kappen C. Diabetic embryopathy: A role for the epigenome? Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011;91:770-80.
8. Desai M, Li T, Ross MG. Hypothalamic neurosphere progenitor cells in low birth-weight rat newborns: neurotrophic effects of leptin and insulin. Brain Res 2011;1378:39-42.
9. Desai M, Guan Han, Ferelli M, Lallichanda N, Lane RH. Programmed upregulation of adipogenic transcription factors in intrauterine growth-restricted offspring. Reprod Sci 2008;15:785-96.
10. Addel-Hakeem AK, Henry TQ, Magee TR, Desai M, Ross MG, Mansano RZ et al. Mechanism of impaired nephrogenesis with fetal growth restriction: altered renal transcription and growth factor expression. Am J Obstet Gynecol 2008;199:252-7.
11. Karadag A, Sakurai R, Wang Y, Guo P, Desai M, Ross MG, et al. Effect of maternal food restriction on fetal rat lung lipid differentiation program. Pediatr Pulmonol 2009;44:635-44.
12. Belkacemi L, Chen CH, Ross MG, Desai M. Increased placental apoptosis in maternal food restricted gestations: role of the fast pathway. Placenta 2009;30:739-51.
13. Khorram O, Khorram N, Momeni M, Han G, Halem J, Desai M et al. Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293:R745-53.
14. Gluckman PD, Hanson MA, Morton SM, Pinal CS. Life-long echoes-a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. Biol Neonate 2005;87:127-39.
15. Ong KK, Emmet PM, Noble S, Ness A, Dunger DB, team AS. Dietary energy intake at the age of 4 months predicts postnatal weight gain and childhood body mass index. Pediatrics 2006;117(3):e503-8.
16. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, Hales CN, Ness AR, Danger DB, ALSPAC Study Team. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. Diabetología 2004;47:1064-70.
17. Towle HC. Glucose as a regulator of eukaryotic gene transcription. Trends Endocrinol Metab 2005;16:489-94.
18. Moreno VJM, Serra JD. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? Act Ped Esp 2001;59:573-81.
19. Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. Pediatrics 2005;115:216-22.
20. Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor Learning and its Impact on Later Feeding Behavior. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;48:S25-S30.
21. Perea MA, Carbajal RL, Rodríguez HR, Zarco RJ, Barrios FR, Loredo AA. Association of comorbidity with obesity in mexican children adn adolescents. Pediatrics 2008;121:S149-50.
22. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic Syndrome in Childhood: Association With Birth Weight, Maternal Obesity, and Gestational Diabetes Mellitus. Pediatrics 2005;115:290-6.

Consulte **Acta Pediátrica de México** en internet:

www.imbiomed.com.mx
www.actapediatrmex.entornomedico.org
www.intramed.net
www.nietoeditores.com.mx
www.artemisa.org.mx

E-mail: actapediatrmex@entornomedico.org