

**MECANISMOS QUE RELACIONAN LA
GESTACIÓN CON DIABETES TIPO 2 Y
OBESIDAD**



Autor: Laura de la Hoz Gil

DNI: 70254656Y

Tutor: Carmen Álvarez Escolá

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

La diabetes y obesidad son dos de las patologías más comunes a día de hoy. Lo más habitual es que la diabetes tipo 2, la más prevalente, y la obesidad se asocien a la vida de los países desarrollados, y con ella, al sedentarismo, la alimentación inadecuada, malos hábitos de vida y contaminación. Así mismo, se ha visto que las madres obesas o diabéticas dan a luz a niños con mayor predisposición a sufrir estas enfermedades en su vida adulta. Sin embargo, es interesante remarcar, que parte de la gran prevalencia de estas patologías se debe a los desajustes metabólicos provocados por la subnutrición de las madres durante la gestación (hipótesis del fenotipo ahorrador). [1]

Por tanto, las características pregestacionales de la madre, sumadas a las condiciones ambientales que se desarrollen durante el embarazo, desencadenarán ciertos cambios metabólicos en el feto que le llevarán a aumentar su predisposición a ser obeso o diabético en su vida adulta.

1.- INTRODUCCIÓN

1. 1.-Diabetes y obesidad (Síndrome metabólico)

La diabetes es una enfermedad crónica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre [2]. Hay varios tipos de diabetes, donde destacan diabetes tipo 1 (DT1), tipo 2 (DT2) y gestacional (DG). La diabetes tipo 1 es el trastorno en el cual se pierde la capacidad de sintetizar insulina en el páncreas debido a que la masa de células beta pancreáticas se ve eliminada por un mecanismo autoinmune. Aparece en edades más tempranas y es la menos prevalente. La tipo 2 está caracterizada por una resistencia a la insulina, haciendo que el organismo no sea capaz de metabolizar correctamente la glucosa; es la diabetes más común. Por último está la diabetes gestacional, que como su nombre indica se produce durante el embarazo. No siempre ocurre, solo es en ciertas gestantes en las cuales su organismo no logra soportar los cambios insulínicos que fisiológicamente se producen en la gestación y, más concretamente porque, sus células beta son incapaces de compensar la demanda de insulina que fisiológicamente se produce durante dicho periodo [3].

La obesidad y sobrepeso son la acumulación excesiva o anormal de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Se considera obesidad cuando hay un IMC >30 kg/m². [2]

La diabetes y obesidad son dos patologías muy unidas entre sí, ya que en muchos casos de obesidad se desarrolla resistencia a la insulina que puede o no acabar en diabetes. Además de estas patologías, hay otra serie de enfermedades que están también relacionadas, desarrollándose por eso el término de síndrome metabólico. Se considera síndrome metabólico al conjunto de síntomas producidos por distintas patologías que frecuentemente se presentan a la vez. Se considera que un individuo padece síndrome metabólico cuando cumple al menos tres de las siguientes características: glucosa basal elevada, hipertensión, obesidad, niveles bajos de HDL y altos de triglicéridos [4].

1.2.-Madre obesa/diabética

En la gestación se producen una serie de alteraciones hormonales y metabólicas específicas de los periodos temprano (fase de anabolismo materno y anabolismo fetal) y tardío (fase de catabolismo materno y anabolismo fetal). En la primera mitad de la gestación, la madre desarrolla hiperinsulinismo con una sensibilidad a la insulina normal o aumentada, lo que favorece el aumento de la reserva materna de nutrientes. En la segunda fase, se produce resistencia a la insulina, disminuyendo el uso de glucosa, que se transfieren al feto, utilizando la madre como energía los ácidos grasos. [5]

	Período temprano (0-20 semanas)	Período tardío (20-40 semanas)
Secreción de insulina	Aumento	Aumento elevado
Sensibilidad a insulina	Aumento o Normal	Disminución elevada
Metabolismo hidrocarbonado	Glucemia basal disminuye	Glucemia basal disminuye fuertemente
	Glucógeno hepático aumenta	Intolerancia glucídica
	Glucogenolisis hepática disminuye	Glucógeno hepático disminuye
	Utilización periférica de glucosa aumenta	Glucogenolisis y neoglucogénesis hepática aumenta Utilización periférica de glucosa disminuye

Figura 1. Tabla adaptada Diabetes y embarazo. EdikaMek 2008. Luis Felipe Pallardo Sánchez y Lucrecia Herranz de la Morena [5]

La diabetes gestacional se caracteriza por hiperglucemia que aparece durante el embarazo y alcanza valores que, a pesar de ser superiores a los normales, son menores a los establecidos para diagnosticar una diabetes. Las mujeres con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones durante el embarazo y el parto, y de padecer diabetes tipo 2 en el futuro [2]

Cuando una mujer desarrolla diabetes gestacional no tiene por qué significar que antes fuese diabética o que posteriormente al parto vaya a serlo, ya que si se siguen las indicaciones terapéuticas no tiene por qué ocurrir así. No se conoce exactamente la causa de la diabetes gestacional, lo que sí se sabe es que las hormonas producidas por la placenta bloquean la acción de la insulina, haciendo que la madre no pueda usar la glucosa como debiese, acumulándose. Además la diabetes gestacional es debida a que las células beta pancreáticas no son capaces de responder ante la demanda insulínica requerida. Así la madre entraría en una situación de hiperglucemia en la que la insulina que se produce no consigue controlar su glucemia, pasando más glucosa al feto. [6]

De manera natural, dos tercios de la glucosa ingerida por la madre van al feto, pero en este caso como la madre no metaboliza bien la glucosa, pasa más de lo que normalmente lo haría. Esto provoca que el feto reciba más glucosa de la debida, acumulándola en forma de grasa, adquiriendo un mayor peso del habitual. Esto lleva al feto a nacer con problemas macrosómicos, a posibles daños en el parto (lesiones en los hombros sobre todo cuando son de más de 4 kg), además de tener mayor probabilidad de desarrollar diabetes u obesidad en la vida adulta, riesgo de hiperglucemia al nacer por el exceso de insulina producido o bien problemas respiratorios en los primeros momentos tras el parto [6]

Es por esto que los riesgos del feto que procede de una madre diabética de manera previa al embarazo son los de mayores opciones de debutar como diabético en su vida adulta, sobre todo si se trata de una madre diabética tipo 1 donde el componente autoinmune juega un papel importante [6].

La madre obesa, aparte de tener más probabilidad de desarrollar una diabetes gestacional durante su embarazo (los obesos de por sí tienden a desarrollar resistencia a la insulina a pesar de que puedan o no debutar como diabéticos), tiene más propensión a desarrollar problemas en el embarazo asociados a su patología como apneas, trombosis, infecciones, preeclampsia... [7]

1.3.-Madre malnutrida (fenotipo ahorrador)

La hipótesis del genotipo ahorrador fue propuesta por Neel en 1962 para explicar el incremento de la incidencia de Diabetes en los países desarrollados; este autor planteó que la resistencia a la insulina estaba relacionada con desórdenes genéticos en el individuo [8]. Posteriormente, Hales y Barker observaron la relación entre el bajo peso al nacer y el aumento del riesgo de sufrir DT2 en un estudio de cohortes, estableciendo la hipótesis del fenotipo ahorrador. [8]. Esta hipótesis lo que dice es que el individuo posee una serie de genes que se comportan como ahorradores, teniendo la función de acumular grasa más rápidamente que una persona que no posee el fenotipo. Esto es así porque en el periodo intrauterino, debido a la pobre alimentación materna, el feto no tendría suficientes nutrientes para un desarrollo normal. Por ello, el organismo provee al feto de un metabolismo capaz de sobrevivir en situaciones de hambre, haciendo que los escasos nutrientes que adquiere, se aprovechen de una manera mucho más eficaz, mecanismo que explica la supervivencia de los humanos más primitivos en épocas de hambre y escasez de alimentos [8].

Esta efectividad para acumular grasa estaba mediada a su vez por una alta respuesta de la insulina. Esto lo que quiere decir es que los individuos con fenotipo ahorrador, cuando reciben una carga de glucosa a través de la ingesta, rápidamente responden con su páncreas secretando insulina para así asimilar el máximo de energía en el menor tiempo posible. Como se ha dicho anteriormente esto está diseñado previendo que el feto se enfrentará a situaciones de hambre en la edad adulta. El problema viene cuando en la vida adulta, el individuo cambia de situación y recibe una alimentación normal o incluso sobre abundante. En este caso, tendrá más probabilidades de desarrollar obesidad y resistencia a la insulina [8].

La restricción en el crecimiento intrauterino es uno de los factores ambientales que provocan que pueda haber un mayor desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2 (Hales and Barker 1989). Este bajo peso al nacer puede ser el resultado de un pobre crecimiento fetal. La baja alimentación fetal puede ser por una mala alimentación materna, insuficiencia placentaria, madre fumadora, gestación en altitudes elevadas, o que haya altos niveles de hormonas de estrés por parte de la madre [10].

Los estudios de Barker mostraron una fuerte correlación entre la desnutrición intrauterina, el bajo peso al nacer y el riesgo de padecer enfermedades metabólicas en la vida adulta, incluyendo la tolerancia a la glucosa, la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad [10].

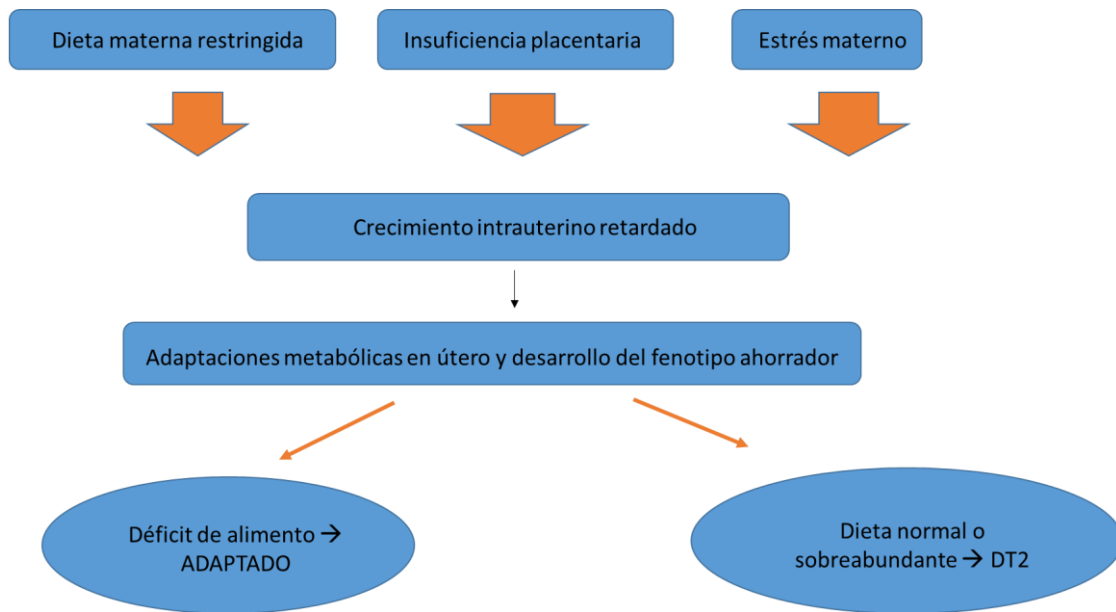


Figura adaptada de “In utero undernutrition programs skeletal and cardiac muscle metabolism”. Brittany Beauchamp and Mary Ellen Harper. 2016 [10]

El aumento del riesgo de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 ha sido relacionado con el fenotipo ahorrador. Además, el músculo esquelético y el tejido adiposo son las zonas más importantes para la sensibilidad a la insulina, por eso reducciones de los mismos (debido a una mala alimentación) podrían ser importantes para el aumento del riesgo de enfermedades metabólicas [10].

Las personas con bajo peso al nacer han mostrado una menor utilización de glucosa por parte del músculo esquelético (se adapta a funcionar con menos energía). Si el niño cambiase en su vida adulta de ambiente a países o zonas de alimentación normal o sobreabundante, tendría más opción de desarrollar obesidad. Esto es así porque aunque ingiriese muchos alimentos, su metabolismo no varía y sigue programado para ahorrar en vez de quemar calorías, acumulando mucha grasa, llevándole a la obesidad (Hermann et al. 2005; Jensen et al.2008) [10].

2.- OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

1. Poner de manifiesto la relación existente entre el alto peso al nacer y el mayor riesgo de enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad.
2. Mostrar la relación existente entre el bajo peso al nacer y el mayor riesgo de enfermedades metabólicas como diabetes y obesidad.

3. Expresar el aumento de la diabetes tipo 2 y obesidad a día de hoy, así como la implicación del fenotipo ahorrador en dichos desajustes metabólicos.
4. Prevención de este tipo de patologías y recomendaciones para el embarazo.

3.- METODOLOGÍA

En este trabajo se ha hecho una revisión bibliográfica de diversos estudios publicados en PubMed, Medline, asociaciones de diabetes y obesidad, guías de prevención de las mismas y libros relacionados con el tema para poner de manifiesto como las condiciones de la madre durante el periodo intrauterino y el medio ambiente pueden afectar al feto, aumentando la probabilidad de padecer obesidad y diabetes en la edad adulta. En base a esto, se pretende mostrar cómo no solo la vida sedentaria y el estilo de vida occidental son factores de riesgo para estas sino que también puede ser debida a desajustes metabólicos producidos en zonas donde prevalece la malnutrición (fenotipo ahorrador)

4.-RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

4.1.-Madre obesa y/o diabética

El exceso de energía por parte de la ingesta combinado con hábitos de vida sedentarios acaba normalmente en obesidad, hiperlipidemias y resistencia a la insulina, situaciones cada vez más comunes en nuestro mundo [11].

La célula beta pancreática tiene un papel central en el mantenimiento de la homeostasis glucídica. La pérdida de células beta resulta en una disminución de la glucosa intracelular ya que ésta, no consigue entrar a las células en ausencia de insulina, con consecuencias perjudiciales como en la diabetes tipo 1. La alta ingesta de calorías durante la gestación en combinación con la alta secreción de insulina puede llevar a un incremento del consumo de la glucosa celular y a la ganancia de peso, es decir, a la obesidad. La insuficiente secreción de insulina en respuesta a la alta ingesta de calorías puede llevar a la hiperglucemia, como ocurre en la diabetes tipo 2. Años atrás se pensaba que la diabetes tipo 2 era el resultado de la resistencia a la insulina periférica pero se ha ido viendo últimamente que también se debe a la disfunción de la célula beta, de ahí que solo el 10-15% de los individuos obesos desarrollen diabetes tipo 2 [12]

Durante las dos últimas décadas muchas evidencias, incluidos estudios relativos al alto peso al nacer, han llevado a pensar que el periodo intrauterino y el ambiente neonatal son el origen de muchas enfermedades metabólicas, incluida la diabetes [12].

El embarazo está caracterizado por una serie de cambios metabólicos que potencian el desarrollo y crecimiento fetal. Las adaptaciones metabólicas en la primera parte y mitad de la gestación están orquestadas por las hormonas producidas por la glándula pituitaria materna y la placenta. Por lo tanto, en la segunda parte de la gestación, los niveles maternos de las hormonas del crecimiento de la placenta y el lactógeno placentario, son altos [13].

El músculo esquelético materno y el tejido adiposo se convierten en resistentes a la insulina durante la segunda mitad de la gestación. La masa de células beta de la madre aumenta en respuesta a la resistencia a la insulina. Algunos estudios en roedores muestran que la masa de células beta está de 3 a 4 veces aumentada, comprometiendo a la hipertrofia y aumento de proliferación de las mismas. El pico en la proliferación de las células beta pancreáticas coincide con el aumento del lactógeno placentario, llevando a creer que la actividad de esta hormona es esencial para estimular la proliferación y función de las células beta en respuesta a la gestación [13].

La diabetes gestacional es una intolerancia a los carbohidratos diagnosticada por primera vez durante la gestación (no ocurre en todos los embarazos) y está caracterizada por un desequilibrio entre la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula beta, llevando a una hiperglucemia en la madre [14].

En los años 70, Dörner y Plageman fueron los primeros en dar evidencias de que la exposición a hiperglucemia en el periodo intrauterino, aumentaba el riesgo de diabetes y obesidad en la descendencia. El riesgo de desarrollar enfermedades crónicas después de una exposición a condiciones intrauterinas alteradas conduce a la propuesta de la hipótesis de una programación metabólica fetal [14].

Observaciones de Butler y col. han mostrado diferencias entre roedores y humanos en sus células beta pancreáticas a la hora de adaptarse a la gestación. En los roedores, la proliferación parece ser el mecanismo principal para aumentar la masa de células beta. Sin embargo en humanos no hay evidencias de proliferación o aumento del tamaño de los islotes de Langherans, pero sí un aumento del número de pequeños islotes sugiriendo con esto la neogénesis de las células de mecanismo no bien conocido [15].

Las mujeres con diabetes gestacional tienen 7 veces más de probabilidades de desarrollar diabetes tipo 2 después del embarazo. La resistencia a la insulina es mayor en mujeres con diabetes gestacional y la habilidad para compensar con el aumento de insulina, está

alterada. Esto puede ser el resultado de la insuficiente masa de células beta y su proliferación y/o la neogénesis dependiente de la participación de factores específicos [16].

En muchos países, la vida occidental ha llevado al aumento de la obesidad en madres gestantes. El riesgo de dar a luz a un neonato macrosómico se eleva con el aumento de la masa corporal materna. En estos niños se incrementará el riesgo de padecer DT2 en la edad adulta [17].

Una dieta grasa durante la gestación predispone a la descendencia a desarrollar síndrome metabólico, incluyendo en él intolerancia a la glucosa y aumento de su peso en la vida adulta. Una dieta alta en grasas administrada de manera cónica a ratas progenitoras incrementa el peso corporal y altera la tolerancia a la glucosa [17].

La obesidad y la diabetes tipo 2 están caracterizadas por un alto grado de inflamación en muchos tejidos incluyendo los islotes pancreáticos. Desal y col. mostraron que los fetos de madres con dietas muy calóricas tenían elevados niveles plasmáticos de IL-6 y TNFalfa. La obesidad materna puede conducir a enfermedades pancreáticas en la descendencia, las cuales llevan a la deposición de grasas e inflamación con el resultado de la fibrosis pancreática en la cual el colágeno es producido por la activación de las células estrelladas del páncreas [18].

Catalano y Hauged-De Mouzon [14] mostraron que la hiperglucemia materna aumenta la transferencia de glucosa al feto, habiendo un aumento de la secreción fetal de insulina. Esto, conduce a la estimulación del crecimiento fetal y a la macrosomía, lo cual está asociado con obesidad en la edad adulta. Dörner y Plageman propusieron que la hiperinsulinemia fetal y/o neonatal ocurren durante un periodo crítico en el desarrollo cerebral conduciendo a una permanente mala organización de la regulación del centro hipotalámico para el metabolismo, y por lo tanto, a la mala programación del sistema de regulación de energía. A pesar de esta hipótesis, los mecanismos moleculares por los cuales una exposición a hiperglucemia en el periodo intrauterino podría llevar al desarrollo de diabetes y obesidad, no están del todo establecidos. Recientemente se han publicado estudios dando evidencias de las modificaciones epigenéticas y cómo comprometen las mismas a los mecanismos implicados. En efecto, la acumulación de datos sugiere que la hiperinsulinemia fetal y/o la hiperglucemia maternal durante el

desarrollo temprano, que son considerados factores epigenéticos, predisponen a la diabetes tipo 2 y a la obesidad en la edad adulta [14].

Bouchard examinó el gen de la leptina (hormona que se encarga de inhibir el apetito cuando hay suficiente energía) y la adiponectina (hormona que se encarga de abrir el apetito cuando hay falta de energía) y los niveles de metilación en el ADN de las mismas en la placenta y sangre del cordón umbilical. Esta prueba la realizó en gestantes con diabetes gestacional y sin ella. Los resultados mostraron que la metilación del ADN placentario era distinta según si estaba o no sometido a la hiperglucemia. En el tamaño fetal del tejido placentario, los niveles de DNA en leptina y adiponectina, decrecían con el aumento de los niveles sanguíneos de glucosa, sugiriendo así que la hiperglucemia materna tiene un efecto similar en ambos genes [14].

4.2-Madre subnutrida. Fenotipo ahorrador.

Barker y Hales propusieron la hipótesis del fenotipo ahorrador en 1992 para explicar la relación entre los patrones de crecimiento temprano y la salud a largo plazo. Estos autores mostraron que durante épocas de malnutrición, el crecimiento del feto adopta un número de estrategias para aumentar sus oportunidades de sobrevivir después de nacer en las condiciones similares a la desnutrición. Estas adaptaciones incluyen la preservación del crecimiento cerebral y la programación del metabolismo de manera que les llevaría al almacenamiento de nutrientes cuando fuera posible. Así, en poblaciones en las que hay malnutrición crónica estas adaptaciones son beneficiosas y la prevalencia de las enfermedades metabólicas es baja. Sin embargo, las consecuencias perjudiciales del desarrollo de la programación del fenotipo ahorrador, surgen cuando el neonato se desarrolla posteriormente en su edad adulta en condiciones diferentes a las que tuvo mientras estaba en el útero. El desequilibrio entre el ambiente de la vida postnatal temprana puede crear conflicto con la programación que ocurrió durante el periodo fetal y predisponer a la descendencia a la aparición de enfermedades metabólicas en la vida adulta [19].

Por ejemplo, en Alemania se observó que tras la Segunda Guerra Mundial, época caracterizada por el hambre y la escasez de alimentos se vieron muy aumentados los números de adultos nacidos en estos años diagnosticados de intolerancia a la glucosa y obesidad. [20].

Por tanto el fenotipo ahorrador, crea una serie de transformaciones epigenéticas en el periodo intrauterino debido a las condiciones ambientales, que pueden persistir hasta la vida adulta y causar las enfermedades anteriormente citadas [18].

Los recién nacidos con fenotipo ahorrador, sufren lo que se conoce como “crecimiento acelerado” o “*catch-up growth*”, que se define como un crecimiento acelerado en los primeros meses de vida para compensar el déficit de nutrientes que han tenido en el periodo intrauterino. Esto quiere decir que el recién nacido sale preparado para utilizar de manera más eficiente que si fuese un recién nacido con peso normal, los nutrientes que reciba en los primeros meses de vida [21].

En estos recién nacidos con crecimiento compensatorio se aprecia que tienen niveles de insulina significativamente más elevados, tanto a nivel basal como durante la estimulación con glucosa intravenosa. Además podría ocurrir que el crecimiento compensatorio en estos niños se desarrolle de una manera desproporcionada, teniendo desde edades muy tempranas condiciones metabólicas desfavorables para su vida adulta, así como una sensibilidad a la insulina modificada respecto a los recién nacidos con peso normal [21].

La carga metabólica de la descendencia de madres malnutridas durante la gestación ha sido un tema muy estudiado. En los modelos animales en los que la madre ha sido sometida a dietas hipocalóricas y/o hipoproteicas, disminuye el peso del cuerpo y se reduce la masa de células beta (20-40%) de los neonatos. Además, desarrollan gradualmente intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, lo que les predispone a padecer DT2 en la edad adulta [22].

Del mismo modo, los humanos expuestos a la malnutrición prenatal y crecimiento fetal alterado tienen riesgo aumentado de sufrir intolerancia a la glucosa en su vida adulta y son más susceptibles a enfermedades metabólicas cuando se les expone a una dieta hipercalórica. Además, las personas obesas que tuvieron bajo peso al nacer tienen una capacidad reducida para secretar insulina [22].

No se sabe bien el mecanismo por el que todos estos cambios ocurren pero sí se sabe que el periodo fetal es crítico para el desarrollo adecuado de la masa de células beta tanto en roedores como en humanos [22].

La ventana de exposición (tiempo en el que la madre está sometida a la malnutrición) afecta de manera importante la masa de células beta del feto. Mientras que la restricción de calorías en la gestación temprana tiene un pequeño impacto en la masa de células beta de ratas y humanos, el efecto de la malnutrición por bajas calorías o proteínas en el embarazo tardío es perjudicial en ratas y humanos. El mecanismo causante de la reducción de la masa de células beta pancreáticas en las ratas nacidas de madres malnutridas es aún desconocido [23].

La restricción calórica altera la diferenciación endocrina de la célula pancreática y la neogénesis. La restricción proteica altera la replicación de las células beta pancreáticas, lo cual conduce a una menor cantidad y tamaño de islotes de Langherans en la descendencia. La capacidad regenerativa de las células beta pancreáticas en la vida adulta está influenciada por la malnutrición prenatal [23].

La expresión reducida de enzimas antioxidantes en las células beta pancreáticas, disminuye la tolerancia al estrés oxidativo y además, la fibrosis de los islotes de Langherans junto con el deterioro de la capacidad mitogénica sostenida, contribuyen al desarrollo del fenotipo ahorrador. A nivel molecular, la programación fetal puede también afectar a los islotes pancreáticos disminuyendo así la masa mitocondrial y la replicación de sus ADN. Además, la disfunción mitocondrial está asociada al aumento de la generación de especies reactivas de oxígeno, probablemente originadas por el radical superóxido cuando la actividad de la transferencia de electrones en la fosforilación oxidativa disminuye. Las células beta pancreáticas son especialmente vulnerables al estrés oxidativo [24].

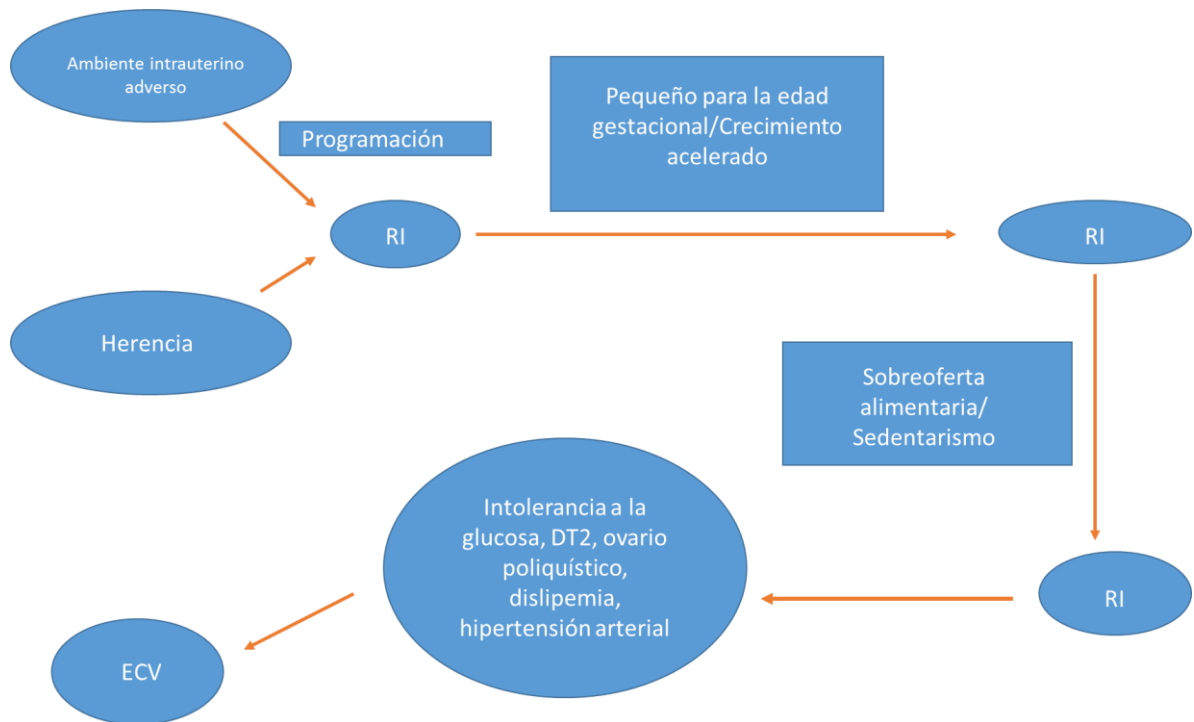


Figura 2. Adaptación de Néstor Soto y Verónica Mericq. “Restricciones del crecimiento fetal e insulinoresistencia”. [21].

4.3.-Aumento de la obesidad infantil

En los últimos años las cifras de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad se han disparado enormemente. Además cada vez, este tipo de patologías se presentan en edades más tempranas, lo cual es preocupante. Es sabido que estas patologías están asociadas al primer mundo, al sedentarismo, al hábito de comer rápido y “comida basura” pero es sorprendente que parte de esa gran prevalencia de obesidad infantil, es debida a la contribución de los países en vías de desarrollo o del tercer mundo, en donde hasta hace poco, era más importante el problema de la malnutrición que el de la obesidad [25].

Desde pequeños, adoptamos malos hábitos de alimentación, tendemos a no comer en casa, lo que hace que descontrolamos más nuestra ingesta; debido a las tecnologías y a nuestra exigencia laboral solemos llevar una vida sedentaria que se transmite a las nuevas generaciones [25].

Es por esto que se ha apreciado un enorme aumento de esta enfermedad en los niños, que debido a ella posteriormente tienen más propensión de desarrollar otras patologías metabólicas asociadas como son la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina [25].

En cuanto a datos más globales, según la OMS, el número total de lactantes y niños de 0 a 5 años que padecen sobrepeso u obesidad ha aumentado de 32 millones en 1990 a 42 en 2013. Es llamativo que sólo en África (en teoría la zona con peores condiciones alimentarias), el número de niños con sobrepeso u obesidad aumentó de 4 a 9 millones en el mismo periodo [26].

En los países en vías de desarrollo la obesidad infantil tiene una prevalencia del 30%. Si se mantiene esta tendencia se prevé que en 2025 el número de lactantes y niños con obesidad infantil haya aumentado a 70 millones en el mundo. Si no hay intervención temprana, estos niños obesos mantendrán dicha condición durante su adolescencia e incluso en su vida adulta. En este sentido, la lactancia materna es muy recomendable para prevenir la obesidad infantil [26].

5.-DISCUSIÓN

5.1.-El alto peso al nacer está relacionado con diabetes y obesidad en la vida adulta

Hoy en día ya hay estudios que muestran que el bajo y alto peso al nacer están relacionados con la predisposición a padecer enfermedad cardiovascular, obesidad y DT2 en la edad adulta [19].

Los desórdenes metabólicos desencadenados por condiciones adversas intrauterinas, normalmente van acompañados por cambios genéticos en el feto. Por ejemplo, en estudios animales se ha visto que los nacidos de madres alimentadas con dieta alta en grasa, que en su periodo postnatal tenían una dieta normal, muestran problemas metabólicos y endoteliales si se comparan con los animales control [27].

En este sentido, estudios realizados en humano han mostrado que los niños nacidos de madres obesas o diabéticas (DT2, DT1 o DG), son más propensos a desarrollar obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en la vida adulta [23].

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo y se activa durante el periodo pre y postnatal. En el útero la leptina es suministrada a través de la sangre materna al feto y actúa como un factor neurotrófico que ayuda al desarrollo del SNC. En la vida postnatal, la leptina regula el apetito y la energía para mantener así un balance energético correcto, es decir, hace que el individuo tenga un balance entre lo que necesita ingerir y lo que gasta [19]. Si la leptina funciona adecuadamente, se secretará y actuará a través de la unión a sus receptores que están por distintos lugares del organismo. Cuando la

hormona se une a sus receptores, localizados en las neuronas anorexigénicas y orexigénicas del núcleo arcuato, inhibe el apetito y promueve el gasto energético. Por tanto esta hormona actúa en condiciones normales como reguladora del apetito, enviando la señal al cerebro de “come menos y “gasta más” [28]

Determinados estudios en rata han mostrado que las que habían nacido de madres alimentadas con dieta grasas, desarrollan como en el caso de los obesos, resistencia a la leptina. En este caso, la hormona pierde su capacidad para inhibir el apetito [27].

En resumen, las personas obesas (ya sea porque de por sí tengan obesidad o bien porque la desarrollen debido a una predisposición genética), tendrán unos niveles más elevados de leptina en sangre, pero sin embargo no será funcional porque desarrollan resistencia a la hormona, no teniendo sensación de saciedad, comiendo más de lo que deberían, incrementando aún más su situación de obesos [28].

Además del papel de la leptina, la adiponectina está también implicada en el síndrome metabólico. En ratones expuestos a una dieta materna alta en grasa, se ha visto que la adiponectina y sus receptores se expresan en músculo esquelético de una manera inferior a lo que lo harían en ratones control con lo que se incrementa la resistencia a insulina. Sabiendo que la adiponectina ayuda a mantener la sensibilidad a la insulina, se puede entender con esto que la adiponectina, al igual que la leptina, es clave en la predisposición a la obesidad en los recién nacidos de madres obesas [27].

Los niveles elevados de leptina circulante en madres durante la gestación temprana son predictores de diabetes gestacional, independientemente de la adiposidad antes del embarazo. A término, la expresión placentaria del gen de leptina y los genes de receptores de la misma, se han mostrado más altos en estudios de mujeres diabéticas que de no diabéticas [14].

En embarazos normales, la concentración de adiponectina circulante en la primera mitad del embarazo aumenta y decrece en proporción al aumento del peso y la resistencia a la insulina inducida por el embarazo. Los niveles de adiponectina son menores en las embarazadas con diabetes gestacional [14].

La relación entre obesidad y resistencia a la insulina en el embarazo y el impacto de la obesidad, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico puede ser debida a la permanente alteración en el metabolismo de la glucosa, causando una reducción de la capacidad de

secretar insulina y en la resistencia a la misma. La resistencia a la insulina materna puede ser por tanto, negativa en el desarrollo del embrión debido al transporte alterado de glucosa [27].

En conclusión, la obesidad y diabetes maternas están asociados con cambios epigenéticos en el crecimiento del recién nacido, mediados por desórdenes metabólicos. Además, la obesidad materna es el factor más significativo que conduce a la obesidad en la descendencia y, junto con el exceso en la ganancia de peso en el embarazo, también resulta en obesidad a largo plazo en la mujer embarazada [27 y 29]

5.2.-Relación entre el bajo peso al nacer y el mayor riesgo de obesidad en la vida adulta

La relación entre el ambiente intrauterino y las enfermedades crónicas en la vida adulta se vio por primera vez en respuesta a la desnutrición materna. Cuando hay malnutrición materna, el feto tiene un desarrollo funcional y estructural distinto (fenotipo ahorrador). La alteración se puede transmitir a la descendencia cuando el ambiente postnatal es rico en nutrientes (situación opuesta a la que tuvo en su desarrollo fetal) [27].

Como se ha comentado anteriormente, los cambios epigenéticos sufridos debido a la desnutrición materna (fenotipo ahorrador), permanecen durante toda la vida del individuo, por lo que no será capaz de adaptarse a una situación de sobrealimentación, respondiendo como “fenotipo ahorrador”, siendo por ello más propenso a desarrollar obesidad. [5 y 27].

El crecimiento restringido puede ser también resultado de la malnutrición materna y el ambiente postnatal, que podrían condicionar el metabolismo del recién nacido en su vida adulta. La susceptibilidad de las células beta pancreáticas a la programación ambiental continúa en el periodo neonatal, por lo que sigue siendo importante conocer qué condiciones ambientales tiene el recién nacido en ese momento [27 y 23].

Por tanto como conclusión, aunque parezca paradójico, tanto la obesidad como la malnutrición de la madre durante la gestación conducen a una completa red de mecanismos que contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico en la edad adulta [27].

5.3.-Aumento de la obesidad infantil debido a desajustes metabólicos.

La obesidad cada vez tiene más prevalencia en nuestra sociedad y se inicia tempranamente. Esto es debido en la mayoría de los casos a nuestros malos hábitos alimenticios, pero no hay que olvidar los desajustes metabólicos que se ponen de manifiesto en la hipótesis del fenotipo ahorrador [23].

La diabetes materna y la sobrealimentación promueven la formación de células beta pancreáticas mientras que la desnutrición materna la inhibe. La descendencia en ambos casos ha incrementado el riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Los cambios epigenéticos pueden ser transmitidos a las siguientes generaciones [23].

La asociación entre el peso al nacer y el riesgo de diabetes tipo 2 es en forma de U, lo que quiere decir que ambos recién nacidos, sean de bajo o alto peso al nacer están en riesgo. El resultado depende de la capacidad de la célula beta fetal para adaptarse a la elevada demanda de insulina durante la gestación. Además de incluir las células beta pancreáticas, los factores ambientales pueden afectar a la formación neuronal en el hipotálamo, otros órganos endocrinos, sistema inmune... Como la programación errónea se transmite a las siguientes generaciones puede ser lo más importante a la hora de entender los mecanismos que envuelven la tremenda epidemia de diabetes [23].

5.4- Prevención de este tipo de patologías

Los resultados de los numerosos estudios de la programación fetal aclaran puntos de la calidad y cantidad de comida que es posible modificar en la vida temprana, así como antes de la concepción, durante el embarazo y en la vida postnatal. Los dos padres deben evitar la obesidad cuando estén planeando tener un hijo y la madre embarazada, debe evitar la ganancia excesiva de peso además de tener una adecuada calidad en su dieta. Los niños con bajo peso al nacer deben ser guiados para evitar el crecimiento compensatorio adverso, ya que crecerían muy rápido y de una manera no deseada (promoviendo la obesidad infantil). El periodo postnatal temprano es crítico en la programación de muchas funciones fisiológicas ya que están sometidos a las nuevas condiciones ambientales fuera del vientre materno [23].

La prevención de la diabetes gestacional debe tener la mayor prioridad. Si los factores circulantes que pueden estimular la adaptación de la célula beta pancreática son similares a los de la embarazada sana se deberían identificar y ser utilizados para el tratamiento

profiláctico de mujeres con riesgo de sufrir diabetes gestacional. Si es exitoso, podría romperse el círculo vicioso que crea la epidemia de la diabetes tipo 2 [23].

Por todo esto, actualmente se dispone de guías de práctica clínica que pueden orientar a las mujeres embarazadas, diabéticas u obesas, como por ejemplo la guía NICE sobre la mujer diabética y gestante [30].

6-BIBLIOGRAFÍA

[1]. Revisado en: Milind G Watve and Chittaranjan S Yajnik. “Evolutionary origins of insulin resistance: behavioral switch hypothesis”. BMC Evolutionary Biology. 2007; 7:61

[2]. Definiciones de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>)

[3].<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/magazine/issues/winter09/articles/winter09pg10-11b.html>

[4]. http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/metabolic_sp.cfm ///].

[5]. Luis Felipe Pallardo Sánchez, Lucrecia Herranz de la Morena, Antonio González González, Mercedes Jáñez Furió. “Diabetes y embarazo”. EdikaMed S.L 2008.

[6].<http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-gestacional/que-es-la-diabetes-gestacional.html>

[7]. <http://laobesidad.org.es/obesidad-embarazo>

[8]. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet. 1962 Dec;14:353-62.

[9]. Hales CN Barker DJ “Type 2 (non-insulin-dependent diabetes mellitus and the thrifty phenotype hypothesis” Diabetología. 1992;35(7): 595-601

[10]. Brittany Beauchamp and Mary Ellien Harper. “In utero undernutrition programs skeletal and cardiac muscle metabolism”. Faculty of Medicine, Ottawa. 2016; Vol 6, art. 401: 1-7

[11]. M.A.Hyatt, D.S. Gardner, S. Sebert, V. Wilson, N. Davidson, Y.Nigmatulina, L.L.Y. Chan, H.Budge and M.E.Symonds. “Suboptimal maternal nutrition, during early

fetal liver development, promotes lipid accumulation in the liver of obese offspring”.
Reproduction, Cambridge (England). 2011; Vol 141(1): 119-126

[12]. Dimas AS, Lagou V, Barker A, Knowles JW, Mägi R, Hivert MF, et al. « Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity ». *Diabetes* 2014 ; 63 :2518-71

[13] Sepellacy WN, Buhi WC, Birk SA. « Human placental lactogen levels in multiple pregnancies » *Obstet Gynecol*, 1978 ; 52 :210-1

[14]. Revisado en : Stephanie-May Ruchat, Marie-France Hivert and Luigi Bouchard. “Epigenetic of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus”. *Nutrition Reviews*. 2013; Vol 71: 588-594

[15]. Butler AE, Cao Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. « Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy ». *Diabetologia*. 2010 ; 53 : 2167-76

[16]. Rieck S, Kaestner KH, « Expansion of beta cell mass in response to pregnancy ». *Trends Endocrinol Metab*. 2010 ;21 :151-8

[17]. 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 : 1100-3

[18] Gregor MF, Hotamisligil GS « Inflammatory mechanisms in obesity » *Annu Rev Immunol*. 2011 ;29 :415-45

[19]. B. Portha, A.Fournier, M.D. Ah Kioon, V.Mezger and J.Movassat. “Early environmental factors, alteration of epigenetic marks and metabolic disease susceptibility”. *Biochimie, Elsevier*. 2014; Vol 97: 1-15

[20]. Claudia Eberle and Christoph Ament. “Diabetic and metabolic programming: mechanism altering the intrauterine milieu”. *International Scholarly Research Notices*. 2012; Vol 2012:1-11

[21]. Néstor Soto y Verónica Mericq. “Restricciones del crecimiento fetal e insulinoresistencia”. *Nuevos hallazgos y revisión de la literatura. Revista médica de Chile*. 2005; Vol 133:97-104

- [22]. Garofano A, Czernichow P, Breant B. « In utero undernutrition impairs rat beta cell development ». Diabetología. 1997 ;40 :1231-4
- [23]. Revisado en : Jens H.Nielsen, Tobias N.Haase, Caroline Jaksch, Amarnadh Nalla, Brigitte Sostrup, Anjana A.Nalla, Louise Larsen, Morten Rasmussen, Louise T.Dalgaard, Louise W.Gaarn, Peter Thams, Hans Kofod and Nils Billestrup. “Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes”. Obstetricia et Gynecologica, Scandinavica. 2014 ; Vol 93 :1109-1123
- [24]. Krauss S, Zhang CY, Scorrano L, Dalgaard LT, St, Pierre J, Grey ST, et al. « Superoxide mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic beta cell dysfunction » J.Clyn Invest. 2003 ;112 :1831-42
- [25]. Martínez Álvarez, J.R; Villarino Marín, A.; García Alcón, R.M; Marrodán Serrano, M.D. “Obesidad infantil en España: hasta qué punto es un problema de salud pública o sobre la fiabilidad de las encuestas”. Revista Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria. 2016; Vol 33 (2): 80-88
- [26]. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/es/>
- [27]. Revisado en: Caitlin J.Smith, Kelli K.Ryckman. “Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes and metabolic syndorme”. Dovepress 2015; Vol 8: 295-302
- [28]. <http://www.farestaie.com/novedades/profesionales/9-leptina-una-hormona-relacionada-con-la-obesidad/>
- [29]. J.Marchi, M.Berg, A.Dencker, E.K.Olander, C.Begley. “Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews”. Obesity reviews, World Obesity. 2015; Vol 16: 621-638
- [30]. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal periode. NICE guide (National Institute for Health and Care Excellence). 2015

