

## EDITORIAL



### Obesidad y peso al nacer

Se ha dicho que el sujeto obeso podría ser un adicto a la comida y que podría pasar una gran parte de su vida en la ambivalencia entre sus ansias de comer y su deseo de bajar de peso. Comer en exceso se ha considerado como una manifestación de falta de voluntad, de carencia de autocontrol y se ha calificado, en sociedades cristianas, como un pecado, el de la gula (1). Se ha propuesto que en la obesidad se presenta una deficiencia en los circuitos de recompensa de manera similar a lo que ocurre en la adicción a las drogas o al juego (2). Estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) y radioligandos de los receptores de dopamina tipo 2 han mostrado disminución en el número de estos receptores en el cerebro de sujetos obesos que recuerda a las observadas en consumidores de cocaína y opiáceos (3). Sin embargo se ha concluido, hasta ahora, que no es posible establecer si los cambios en los circuitos que involucran a los neurotransmisores clásicos son causa o consecuencia de la obesidad (4). En los últimos años, se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos que intervienen en la sensación de hambre y apetito y los efectos de hormonas y otros neurotransmisores se han involucrados en el desbalance energético que conduce al incremento de peso, pero aún falta mucho por elucidar sobre los eventos que conducen a la obesidad, eventos que parecen remontarse a la época fetal y posiblemente a la época anterior a la concepción y cuyo conocimiento posiblemente permita comprender la dificultad para luchar contra la obesidad, entidad que resulta de complejas interacciones entre la genética y el medioambiente (5,6).

Los recién nacidos con peso bajo o elevado para la edad gestacional presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad en la vida extrauterina (6). La obesidad materna se asocia con un mayor riesgo de peso elevado del recién nacido y un incremento de tejido adiposo durante la vida fetal (7). La resistencia a la insulina durante el embarazo es mayor en la gestante obesa y se acompaña de alteraciones en la placenta con aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias, entre las cuales se encuentra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), citocinas que a su vez incrementan la resistencia a la insulina (8). Una mayor disponibilidad de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos libres que pasan al feto favorecen el aumento de peso, pero no se descartan otros mecanismos que influyan en el incremento del tejido adiposo fetal (9). Se ha descrito una elevada frecuencia de resistencia a la insulina en niños de 11 años, hijos de madres obesas (10).

Llama la atención la coexistencia de obesidad en adultos y desnutrición en los niños de la misma familia en los países con un nivel de desarrollo intermedio. Esta paradoja podría deberse a condiciones socioeconómicas en las que intervienen además del trabajo asalariado de las madres, el costo relativo de los alimentos, el éxodo de la regiones rurales a las urbanas y las consiguientes modificaciones en el estilo de vida (11). Pero otros factores además de la dieta y del ejercicio físico de un sujeto podrían intervenir en la relación desnutrición temprana y obesidad del adulto. Los resultados de varios estudios epidemiológicos han llevado a considerar que la desnutrición en la vida intrauterina aumenta el

riesgo de enfermedades crónicas de la vida adulta. Se ha planteado el concepto de programación durante el desarrollo en el que un medioambiente prenatal desfavorable podría desencadenar adaptaciones que mejoran la supervivencia fetal o preparan al feto teniendo como expectativa un medioambiente particular (12). Se ha sugerido que el feto de una madre desnutrida responde a una suplencia energética reducida mediante una modificación permanente en la expresión de genes que le permiten optimizar la conservación de energía y que luego, en el transcurso de la vida, ese sujeto presenta una propensión a desarrollar obesidad si tiene acceso a nutrientes de alto valor calórico (13).

Los niveles de leptina en el cordón umbilical y en el plasma de los niños con bajo peso al nacer están reducidos. Se ha postulado a partir de resultados obtenidos de estudios en animales que los niveles de leptina perinatales modifican la sensibilidad hipotalámica a esta hormona y que la programación de los circuitos hipotalámicos orexigénicos ocurre en la vida intrauterina y en etapa posnatal temprana (14). Una falta relativa de sensibilidad a la leptina podría ser responsable de la ganancia rápida ("catch-up") de peso que presenta una gran parte de estos niños en la vida posnatal y que también se ha observado en otras especies y parece corresponder a una respuesta para aumentar las posibilidades de supervivencia y reproducción cuando las fuentes externas son limitadas, aún a costa de una disminución de la duración de la vida (15). En las especies estudiadas, el crecimiento rápido se asocia más tarde a obesidad, resistencia a la insulina y diabetes. Trabajos realizados en roedores recién nacidos han demostrado que la restricción calórica postnatal previene estos efectos adversos en el ratón de bajo peso al nacer y que la sobrealimentación incluso en ratones de peso normal incrementa el riesgo de resistencia a la insulina y obesidad (16).

El estado nutricional de la madre, incluyendo el periodo de la preimplantación, influye sobre el estado epigenético del feto mediante modificaciones postraduccionales (acetilación, metilación o fosforilación) de histonas y por metilación del DNA. Las alteraciones epigenéticas tienen efectos sobre la estructura/estabilidad de la cromatina, la modulación de genes específicos de tejido y la impronta genómica (17). Así por ejemplo, una hipermetilación del promotor del gen del supresor 3 de la señalización de citocinas (SOCS-3) provoca su represión. En la vía de señalización de la leptina, el SOCS-3 es un inhibidor de la transducción desencadenada por la unión de la hormona a su receptor y además interviene en la sensibilidad a la insulina. La metilación incrementada de SOCS-3 podría provocar trastornos en el eje adipoinular y alterar el desarrollo pancreático (18). Las modificaciones epigenéticas pueden ser transmitidas de una generación a la siguiente (19).

El descubrimiento de la leptina y las otras adipocitocinas que permitieron entender al tejido adiposo como un órgano endocrino, el hallazgo de las incretinas, del ghrelin y los circuitos hipotalámicos que intervienen en la saciedad, han llevado a un mayor conocimiento de los mecanismos del apetito y una mayor comprensión de las complicaciones causadas por el exceso de tejido adiposo pero no han proporcionado los elementos suficientes para encontrar un tratamiento para la obesidad. La cirugía bariátrica y los medicamentos como la sibutamina, el orlistat y el reciente rimonabant no constituyen la solución para la mayoría de los sujetos obesos (20,21). La prevención de la obesidad es importante y si bien parece conveniente planear y ejercer medidas para disminuir el consumo de ciertos alimentos e incrementar el gasto energético en los niños de ciertos grupos poblacionales, otras acciones que involucren la búsqueda de un estado nutricional adecuado de las mujeres en edad reproductiva son

necesarias. El neonato merece especial atención, siendo indispensable establecer pautas bien definidas sobre el manejo del recién nacido con bajo peso y los márgenes entre los cuales se debe mantener su velocidad de ganancia de peso.

**Ismena V. Mockus S.**

Docente

Facultad de Medicina.

Universidad Nacional de Colombia

correspondencia: ivmockuss@unal.edu.co

## Referencias

1. **Elster J.** Sobre las pasiones. Emoción, adicción y conducta humana. Ediciones Paidós Ibérica, 2001.
2. **Nestler EJ.** Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci.* 2005; 8:1445-1449.
3. **Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Wei Zhu W, et al.** Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001; 357:354-357.
4. **Volkow ND, Wise RA.** How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci.* 2005; 8:555-560.
5. **Arora S, Anubhuti.** Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity – A review. *Neuropeptides.* 2006; 40:375-401.
6. **McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS.** Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *J Physiol.* 2005; 565:9-17.
7. **Catalano PM.** Obesity and Pregnancy—The Propagation of a Viscous Cycle?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:3505-3506.
8. **Varastehpour A, Radaelli T, Minium J, Ortega H, Herrera E, Catalana P, et al.** Activation of phospholipase A2 is associated with generation of placental lipid signals and fetal obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:248-255
9. **Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J.** Gestational diabetes and insulin resistance: Role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 2003; 133:1674S-1683S.
10. **Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR.** Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005; 115:290-296.
11. **Caballero B.** A nutrition paradox - Underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med.* 2005; 325:1514-1516.
12. **McMillen IC, Robinson JS.** Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005; 85:571-633.
13. **Schwartz J, Morrison JL.** Impact and mechanisms of fetal physiological programming. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2005; 288:11-15.
14. **McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS.** Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction.* 2006; 131:415-427.
15. **Jiménez-Chillaron JC, Patti ME.** To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14:23-29.
16. **Hales CN, Ozanne DE.** The dangerous road of catch-up growth. *J. Physiol.* 2003; 547:5-10.
17. **Charalambous M, Teixeira da Rocha S, Ferguson-Smith AC.** Genomic imprinting, growth control and the allocation of nutritional resources: consequences for postnatal life. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007; 14:3-12.
18. **Holness MJ, Sugden MC.** Epigenetic regulation of metabolism in children born small for gestational age. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9:482-488.
19. **Wu Q, Suzuki.** Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obesity reviews.* 2006; 7:201-208.
20. **Xanthakos SA, Inge TH.** Nutritional consequences of bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006; 9:489-496.
21. **Padwal RS, Majumdar SR.** Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet.* 2007; 369:71-77.