
EDITORIAL

Programación metabólica

El desarrollo programado normal de un organismo multicelular a partir de la célula germinal está representado por una serie de eventos sincronizados dirigidos por instrucciones genéticas adquiridas durante la concepción. Durante los críticos períodos tempranos en la vida el organismo tiene también la habilidad de responder a situaciones ambientales que sean extrañas al desarrollo normal, a través de adaptaciones a nivel celular, molecular y bioquímico. Tales adaptaciones tempranas a un stress/estímulo nutricional cambian en forma permanente la fisiología y el metabolismo del organismo y continúa siendo expresada aún en ausencia del stress/estímulo que los inició, efecto que se conoce como "programación metabólica".

Desde hace ya más de 70 años que se reconoce que el medio ambiente temprano en el cual un niño crece puede tener efectos a largo plazo sobre su salud. Esta aseveración se basa en observaciones realizadas en el Reino Unido y en Suecia en 1934, de las cuales se desprendía que la tasa de mortalidad de un grupo específico de edad dependía más de la fecha de nacimiento del individuo que del año bajo consideración. Otros investigadores en Noruega encontraron mucho más tarde, en 1977, una correlación significativamente positiva entre la tasa actual de mortalidad por enfermedad cardiovascular y la variación geográfica con la tasa de mortalidad infantil pasada y no con la tasa de mortalidad infantil actual (1). Esta hipótesis, que podía ser explicada

por una relación entre una pobre nutrición en el período fetal y post natal temprano y la presencia posterior de enfermedad cardiovascular, fue apoyada por un estudio en hombres de Inglaterra de quienes se disponía el dato de peso al nacer. Así, hombres con bajo peso al nacer y bajo peso al año de edad experimentaron un incremento en su tasa de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón tardíamente en su vida (2).

Ahora bien, la vida fetal y neonatal representan períodos cruciales para el desarrollo de la célula beta del páncreas ya que al año, alrededor de la mitad de la masa de las células beta están ya presentes. En vista de esta información y los hallazgos epidemiológicos, se habló de una relación entre el crecimiento temprano y el subsecuente desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 (DM2) en un grupo de hombres ingleses de 64 años de quienes se tenía su historia de peso al nacer y a quienes se les practicó una prueba de tolerancia glucosada oral. Se encontró que existía una relación inversa entre la presencia de intolerancia o diabetes y el bajo peso al nacer, relación ésta que se mantuvo a lo largo de todos los pesos iniciales del nacimiento. Se notó que aquellos individuos que nacieron con el menor peso (<2,5 Kg.) tenían siete veces más probabilidad de sufrir intolerancia o diabetes que aquellos con más peso (>4,5 Kg.) (3).

Una relación mucho más estrecha se encontró entre los de bajo peso al nacer y la presencia de síndrome metabólico (intolerancia a la glucosa, hipertensión e hipertri-

gliceridemia). En ellos los de menor peso al nacer tuvieron 18 veces más probabilidades de sufrir síndrome metabólico que los de mayor peso (4).

Estos hallazgos han sido reproducidos en otras poblaciones a lo largo del mundo y en diferentes grupos étnicos. Se da como hecho que esta relación existe; sin embargo, las bases moleculares son desconocidas y los papeles relativos que juegan los genes y los factores ambientales son muy debatidos.

Uno de los posibles mecanismos sugeridos es la existencia de genes que causan tanto el peso bajo como la DM2. Esto forma la base de la hipótesis de la insulina fetal, la cual sugiere que la insulino-resistencia está genéticamente predeterminada y produce tanto alteración en el crecimiento fetal como la susceptibilidad a DM2 en la adultez.

Se sabe que la insulina es un factor de crecimiento importante en la vida fetal y se han observado mutaciones en el gen que codifica para glucoquinasa en casos de bajo peso y en los casos de la variedad MODY. Sin embargo, estas mutaciones son raras y todavía no se conoce de ningún gen común de susceptibilidad para la DM2.

Por otro lado existe la hipótesis del fenotipo "thrifty", propuesto por Hales y Baker (5) como explicación a las observaciones epidemiológicas. Esta hipótesis postula que la DM2 y otras características del síndrome metabólico tienen fuertes bases medioambientales. Sugiere que la nutrición fetal y la temprana juegan un papel muy importante en determinar la susceptibilidad de un individuo a estas enfermedades. La malnutrición fetal puede resultar de varias causas, incluyendo malnutrición materna y disfunción placentaria. Se propone que si un feto en crecimiento es malnutrido, adoptará varias estrategias para maximizar sus oportunidades para su supervivencia postna-

tal. Primero distribuye selectivamente los nutrientes a fin de alterar la tasa de crecimiento de los diferentes órganos. El crecimiento del cerebro es lo principal, a expensas de otros órganos, tal como hígado, páncreas o músculo. Segundo, ocurre la programación metabólica conduciendo a cambios metabólicos en la progenie lo que incrementa sus oportunidades de condiciones de supervivencia para una pobre nutrición postnatal. Sin embargo, estas adaptaciones van en detrimento de la salud si el organismo nace dentro de, o experimenta una buena nutrición y se transforma en obeso postnatalmente. Estos mecanismos entran en conflicto con la programación ya existente trayendo como consecuencia obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad isquémica coronaria. Esto explicaría porqué la diabetes es menor en el Sahara donde una pobre nutrición fetal continúa con otra pobre alimentación postnatal y también porqué es mayor en los países occidentales donde la pobre nutrición fetal sigue con una sobrenutrición y obesidad (6).

Esta situación ha sido comprobada en estudios recientes en Finlandia (7). Se demostró que los individuos que desarrollaron diabetes fueron pequeños y delgados al nacer, tuvieron un bajo crecimiento en la infancia y un crecimiento acelerado (en términos de peso y altura) después de los siete años.

Otra evidencia de que la nutrición temprana tiene un efecto sobre la salud adulta viene de los estudios de individuos que estaban in útero durante períodos de hambruna, como fue el caso de la Hambruna del Invierno Holandés ocurrida en la parte oeste de Holanda después de la segunda guerra mundial (8). Esta hambruna duró desde Noviembre de 1944 hasta mayo de 1945. Los individuos que nacieron inmediatamente antes, durante y hasta los 21 meses después de la hambruna fueron seguidos y estudiados. En la adultez, tanto

los hombres como las mujeres tenían mayor concentración de glucosa en sangre a las 2 h post carga, siendo más evidente en aquellos que estuvieron expuestos a la hambruna durante el tercer trimestre del embarazo. Estos individuos tuvieron bajo peso y talla, menor circunferencia de la cabeza y área placentaria que aquellos que no estuvieron expuestos a la hambruna. Sin embargo, la relación circunferencia de la cabeza: peso al nacer estaba incrementada, lo que demostraba la teoría del "brain sparing". La mayor concentración de glucosa a las 2 h ocurrió en individuos que estuvieron expuestos a la hambruna durante la fase final de la gestación, tuvieron bajo peso al nacer y fueron obesos en la adultez.; además, presentaron hiperinsulinemia. Esta observación apoya la sugerencia que el riesgo mayor de diabetes resulta del conflicto entre una pobre nutrición en la edad temprana y sobre nutrición en la adultez.

Los resultados en modelos animales indican que, aún breves períodos de manipulación dietética en la vida temprana, tienen implicaciones en la aparición de enfermedades que se hacen evidentes durante la adultez (9,10); inclusive se ha logrado demos-

trar que este tipo de programación metabólica es transmitida por la madre a la segunda generación (10).

En conclusión, está reconocido que hay una relación entre restricciones en la etapa temprana del crecimiento y el desarrollo subsecuente de DM2. El mecanismo de esta relación no se conoce; sin embargo, existen fuertes evidencias -tanto de estudios en animales como en humanos- de que el medio ambiente uterino y postnatal juegan un papel crucial.

Se ha planteado (10) que los orígenes de las enfermedades crónicas no están limitados por los genes heredados y/o la vida sedentaria. Resultados experimentales en ratas (10) sugieren que experiencias nutricionales en los niños durante el período inmediato a la vida postnatal, tal como la sobrealimentación e introducción temprana de suplementos alimentarios ricos en carbohidratos (cereales, frutas, jugos) pueden contribuir a la programación metabólica, conduciendo a enfermedades de aparición en la vida adulta, como la obesidad y la diabetes (10). El surgimiento de este nuevo campo de la programación metabólica ofrece, por lo tanto, una ruta adicional para explicar la etiología de las enfermedades crónicas de aparición en la edad adulta.

Elena Ryder

Metabolic programming

Abstract. The normal programmed development of a multicellular organism lays on a synchronized series of events driven by genetic instructions acquired during conception. During the early critical periods in life the organism has the ability to respond to environmental situations that are strange to normal development by adaptations at several levels. Such early adaptations change the organism's physiology and metabolism and continue to be expressed even in the absence of the stimulus that initiated them, a process called "metabolic programming". Human epidemiological and animal studies support the concept that metabolic programming induced by nutritional experiences during critical periods in development might have consequences later in adulthood. Moreover, it has been suggested that those nutritional experiences in children during the perinatal period could contribute to metabolic programming leading to diseases of appearance during the adult life such as obesity and diabetes.

1. **Forsdahl A.** Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arterio-sclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 91-95.
2. **Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ.** Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2:577-580.
3. **Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD.** Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br Med J* 1991; 303:1019-1022.
4. **Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36:62-67.
5. **Hales CN, Barker DJ.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595-601.
6. **Ozanne SE, Hales CN.** Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:368-373.
7. **Hales CN, Barker DJ.** The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
8. **Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP.** Glucose tolerance in adults alter prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351: 173-177.
9. **Wilson MR, Hughes SJ.** The effect of maternal protein deficiency during pregnancy and lactation on glucose intolerance and pancreatic islet function in adult rat offspring. *J Endocrinol* 1997; 154:177-185.
10. **Patel MS, Srinivasan M.** Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem* 2002; 277 (3): 1629-1632.