



Club bibliográfico

Pérdida ponderal materna y la transmisión intergeneracional de la obesidad

Elisa Nishimura-Meguro*

Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould F, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Biertho L, Simard S, Kral JG, Marceau P. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4275-83.

Objetivo: Comparar el efecto de una posible modificación del medio intrauterino por la pérdida significativa de peso materno sobre factores de riesgo cardiometabólico, en descendientes de madres obesas antes y después de la cirugía bariátrica.

Diseño: Antropometría y valoración bioquímica de 49 madres sometidas a cirugía bariátrica (derivación biliopancreática) y que perdieron $36 \pm 1.8\%$ de peso en forma sostenida durante 12 ± 0.8 años y sus 111 hijos de 2.6-26 años de edad. De ellos, 54 nacieron antes de la cirugía (Grupo 1) y 57 postcirugía (Grupo 2).

Resultados: Los hijos de madres con descenso de peso tuvieron menor peso al nacer (2.9 ± 0.1 vs 3.3 ± 0.1 kg, $p=0.003$), asociado con una reducción en la prevalencia de macrosomía (1.8 vs 14.8%, $p=0.03$) sin diferencia en la frecuencia de bajo peso al nacer. Al seguimiento, este grupo presentó 3 veces menos prevalencia de obesidad severa (11 vs 35%, $p=0.004$), menor relación cintura/cadera, mayor sensibilidad a insulina (HOMA 3.4 ± 0.3 vs

4.8 ± 0.5 , $p=0.02$), mejor perfil de lípidos (colesterol/colesterol HDL 2.96 ± 0.11 vs 3.4 ± 0.18 , $p=0.03$, colesterol HDL 1.5 ± 0.05 vs 1.35 ± 0.05 mmol/L, $p=0.04$), menor proteína C reactiva (0.88 ± 0.17 vs 2.00 ± 0.34 µg/mL, $p=0.004$) y leptina (11.5 ± 1.5 vs 19.7 ± 2.5 ng/mL, $p=0.005$) y mayor incremento de grelina (1.28 ± 0.06 vs 1.03 ± 0.06 ng/mL, $p=0.005$) que el grupo de descendientes de madres antes de la cirugía y descenso de peso. El análisis del grupo de hijos pre y postcirugía de una misma madre (25 de 49 madres) evidenció las mismas diferencias que el grupo total. Dado el amplio rango de edades y el tamaño de la muestra, no fue posible realizar un análisis estratificado a partir de estas variables.

Conclusiones: El estudio muestra que los hijos de 2.5 a 26 años de edad nacidos después de la cirugía antiobesidad en sus madres presentan menor frecuencia de obesidad y mejores marcadores cardiometabólicos, probablemente atribuible a cambios en el ambiente intrauterino.

Comentario

La obesidad pregravidéz de la madre, por sí sola, parece ser un factor de riesgo para obesidad fetal, incluso en ausencia de diabetes mellitus gestacional.¹ El riesgo de tener un índice de masa corporal > Pc 95 a los 2-4 años de edad es 2.5 veces mayor en hijos de madres obesas.² Durante

el embarazo se presentan cambios en las citocinas circulantes, sobre todo de origen placentario, por lo que la gestación es un estado que favorece la insulino-resistencia. Una mujer obesa embarazada, incluso con tolerancia normal a la glucosa, es aún más insulino-resistente que una mujer con peso adecuado, lo que podría resultar en mayor disponibilidad de sustratos para el feto. La forma en que se

* Jefa del Departamento de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS

traduce la información genética del feto, de acuerdo al medio ambiente intrauterino o epigenética, refleja cambios adaptativos que sufre el feto en un medio intrauterino adverso, que pueden ser de desnutrición,^{3,4} o sobrenutrición.⁵ Según la hipótesis del 'fenotipo ahorrador', estos cambios adaptativos en la sensibilidad de los tejidos insulino-dependientes, puede explicar condiciones adversas que se presentan en estos sujetos en la vida extrauterina,⁶ sobre todo al exponerse a características sociodemográficas que se acompañan de retos nutricionales, o la resistencia a insulina ser el evento primario con retraso en el crecimiento intrauterino como reflejo del mismo.⁷ La modificación del DNA durante el desarrollo parece alterar la expresión genética a nivel central y periférico y afectar la saciedad, gasto energético, preferencia, actividad espontánea y almacenamiento vs oxidación del sustrato.⁸

En la aparición de la obesidad, se conoce la influencia de factores adquiridos, como el sedentarismo y el incremento en el consumo de comida chatarra, así como de factores genéticos que se reflejan en la agregación familiar y étnica. Es decir, un niño o adolescente con sobrepeso u obesidad generalmente proviene de una familia con ciertos estilos de vida y uno o varios miembros afectados por la sobrenutrición.

Se ha reportado la presencia de factores de riesgo cardiovascular asociados con obesidad y/o resistencia a la insulina desde la infancia en forma aislada o agrupada en lo que se conoce como síndrome cardiometabólico.⁹⁻¹² La enfermedad cardiovascular en la infancia es rara, pero estudios de autopsia han mostrado que la aterosclerosis temprana de la aorta y coronarias se asocia directamente con el nivel de lípidos, presión arterial y obesidad en niños y adolescentes.^{13,14} Si consideramos que las primeras causas de muerte en nuestro país están relacionadas con la diabetes mellitus, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular y cerebral, está clara la importancia de cualquier intervención que modifique la presentación de resistencia a la insulina y su asociación clínica más común, que es el sobrepeso o la obesidad.

Este estudio tiene como fortaleza la disponibilidad de estudiar a los hijos de una cohorte de mujeres obesas antes y/o después de que lograron un descenso de peso significativo. Si bien todas ellas fueron sometidas a cirugía bariátrica por la magnitud de su obesidad, esto no excluye que una intervención nutricional no quirúrgica, que reduzca significativamente el peso de las mujeres, produzca resultados semejantes, incluso sin llegar a la normalización del peso, como se evidenció en este estudio (el IMC de las madres postcirugía y al embarazo fue de $30.7 \pm 0.9 \text{ kg/m}^2$). El hecho de presentar una menor frecuencia de macrosomía y complicaciones perinatales apoya de entrada el efecto benéfico del descenso ponderal de las madres y parece razo-

nable atribuir la mejoría en los parámetros bioquímicos de los hijos al mejor ambiente intrauterino, con menor peso al nacer y mejor perfil metabólico. No se puede descartar que además del cambio en el ambiente intrauterino, se hayan modificado los hábitos de alimentación y estilos de vida de la familia bajo la influencia de la madre, posterior a la cirugía. En el estudio, esto se buscó intencionadamente en el interrogatorio, pero existe la posibilidad de sesgo sobre todo con la recolección retrospectiva del dato. Aun así, no se documentó diferencia en la distribución de los hijos con peso normal, bajo o elevado en relación con la proporción de su vida transcurrida postcirugía materna, lo que apoya el hecho de que, en caso de haberse modificado los hábitos de alimentación y estilos de vida posterior a la cirugía materna, esto no influyó en la evolución.

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición,¹⁵ el 32% de los adolescentes mexicanos presentan sobrepeso u obesidad. Tan sólo para el grupo de mujeres entre 20 y 29 años de edad, el 17.8% tiene obesidad y 36.6 tiene sobrepeso y según la evidencia mostrada en éste y otros estudios, potencialmente pueden procrear hijos más insulino-resistentes. Si bien el peso materno y el ambiente intrauterino parecen explicar sólo parcialmente la variación del peso al nacer y la sensibilidad a la insulina, los estilos de vida actuales de nuestra población pediátrica, el origen étnico y la alta agregación familiar, explica la elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes mexicanos.¹⁶

¿Significa esto que las potenciales madres obesas deben ser sometidas a cirugía bariátrica? Para ello existen indicaciones específicas. Lo que queda claro es que si en realidad queremos hacer prevención primaria del sobrepeso/obesidad y la resistencia a la insulina, nuestro papel además de mantener el peso adecuado desde los primeros años de vida, debe incluir intencionadamente el estado nutricional de las madres potenciales. Aún no podemos intervenir sobre los factores genéticos, pero al parecer sí se puede modificar la forma en que éstos se expresan. El médico debe vigilar que la mujer mantenga un peso adecuado, no sólo para disminuir las complicaciones perinatales, sino con una visión a más largo plazo.

Bibliografía

1. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short-and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG* 2006; 113: 1126-1133.
2. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics* 2004; 114: e29-36.

3. Ravelli GP, Stein ZA, Susse MW. Obesity in young men after famine exposure *in utero* and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-353.
4. Brianna D, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 337-347.
5. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 2287-2292.
6. Hales CN, Barjer DJ. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.
7. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1789-1792.
8. Shankar K, Marrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the off-spring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R 528-38.
9. Sorof JM, Laid D, Turner J et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 475-482.
10. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 1995; 126: 690-695.
11. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486-492.
12. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996; 93: 54-59.
13. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE et al. Pathobiological determinants of atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002; 105: 2012-2018.
14. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102: 374-379.
15. www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf
16. Rodríguez-Morán M, Salazar-Vázquez B, Violante R, Guerrero-Romero F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. *Diabetes Care* 2004; 27: 2516-2517.

Correspondencia:
 Dra. Elisa Nishimura-Meguro
 Correo electrónico: erinishimura@prodigy.net.mx