

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **46**

Número
Number **1**

Enero-Febrero
January-February **2003**

Artículo:

La desnutrición y sus consecuencias sobre el metabolismo intermedio

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Monografía

La desnutrición y sus consecuencias sobre el metabolismo intermedio

Leticia Parra-Gámez,¹ Joaquín Reyes Téllez-Girón,¹ Carolina Escobar Briones¹

¹ Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

El desarrollo orgánico del individuo, una vez pasadas la lactancia y la primera niñez, de las condiciones nutritivas que haya tenido durante la vida intrauterina y el periodo posnatal. Efectivamente, los requerimientos nutricionales deficientes durante esas fases críticas de la vida pueden dar origen a graves alteraciones del sistema nervioso central y de otros órganos y tener repercusiones muy serias y definitivas en la vida adulta.

Palabras clave: Nutrición, desarrollo fetal, desnutrición infantil.

Summary

Individual development depends in a direct way on the nutritional conditions present during gestation and post-natal period. Low or deficient levels in dietary requirements during these critical stages in child development can lead to alterations in the development of the central nervous system, as well as in the formation and constitution of various organs, that may persist up to adulthood.

Key words: Nutrition, fetal development, early malnutrition.

Desnutrición y desarrollo

El desarrollo del individuo depende de manera directa, de las condiciones nutricionales durante la gestación y periodo postnatal ya que la baja o deficiente calidad de la dieta en estas etapas críticas del desarrollo infantil puede provocar alteraciones tanto en la organización del sistema nervioso como en la constitución de diversos órganos, que pueden persistir hasta la edad adulta.

Conviene definir como una adecuada nutrición aquella que contiene un balance entre lo que el organismo requiere y lo que gasta por sus actividades; dicho en otras palabras, un balance entre los macronutrientes (proteínas, carbohidratos, y lípidos), los minerales y vitaminas contenidas en la dieta y la energía invertida en el desarrollo de sus actividades. De no cumplirse con esta regla básica, el organismo desarrolla "ajus-

tes" que le permitan continuar por algún tiempo en un estado de equilibrio tanto funcional, metabólico como conductual.

Por lo anterior se entiende por desnutrición a la carencia de alguno o de todos los elementos nutritivos causados por deficiencias en la dieta o bien por alteraciones en la digestión o absorción. La desnutrición resulta de la ingestión insuficiente de nutrientes, lo que desencadena una condición patológica debido a la carencia principalmente de proteínas, de carbohidratos y lípidos o deficiencia de oligoelementos esenciales donde se incluye el yodo, la Vitamina A y el hierro (Fe).¹⁵ La causa de una ingestión deficiente puede depender de la disponibilidad de alimento, de la educación o de costumbres sociales. Los diferentes estudios de salud poblacional refieren al crecimiento corporal del niño como el mejor índice del estado nutricional. El método tradicional para valorar los retrasos del crecimiento asociados a desnutrición en niños se basa en el peso para la edad y se establecen tres categorías de desnutrición de acuerdo a su nivel de gravedad¹¹ (cuadro 1).

Desde el punto de vista clínico existen dos tipos de desnutrición grave, el marasmo y el kwashiorkor o hipoalbuminemia. El marasmo es producto de una dieta pobre en proteínas y calorías, en combinación con muchas otras carencias y se caracteriza por un severo retraso del crecimiento. El niño con marasmo se desarrolla presentando cuadros de infecciones, diarreas, traumas y enfermedades críticas. Se presenta en el 2% de individuos desnutridos; es prevalente en África, Sureste de Asia, América Central y del Sur. El niño con marasmo tiene un aspecto emaciado por la pérdida de grasa subcutánea, intensa atrofia muscular y de otros órganos. Estos niños suelen tener una cara triste, con arrugas, como la de una persona mayor.

Cuadro 1. Clasificación de las deficiencias del crecimiento relacionadas con la gravedad de la desnutrición según Gómez y colaboradores 1956.

Grado	% del peso esperado para su edad	Tipo de desnutrición
I	90-75	Leve
II	75-60	Moderada
III	< 60	Grave

El kwashiorkor cursa con edema de grado variable, desde una forma ligera localizada en pies y tobillos hasta el edema generalizado grave, con párpados hinchados por lo que la órbita se ocluye. El abdomen suele estar distendido y con ascitis. Las alteraciones características de la piel incluyen lesiones pigmentadas secas, con hiperqueratosis, a veces con descamación, frecuentemente en extremidades y cara aunque pueden extenderse al tronco. El pelo se vuelve seco, quebradizo, lacio y pierde color, volviéndose amarillento o blanco. Pese a no ser una manifestación necesaria para el diagnóstico, el retraso del crecimiento suele formar parte del cuadro clínico del kwashiorkor. Fisiológicamente el kwashiorkor es una desnutrición más compleja que el marasmo porque sus efectos son más amplios debido a deficiencias en aminoácidos específicos y su asociación con enfermedades oportunistas, como la tosferina y la tuberculosis.³

Los niños desnutridos padecen retraso del desarrollo motor, trastornos de la coordinación muscular y del lenguaje, disminución en la capacidad cognoscitiva y bajo rendimiento escolar.¹⁷

En los países en desarrollo, la desnutrición infantil alcanza proporciones alarmantes. Para el año 2000 la cifra de niños con desnutrición y retraso del desarrollo fue del 33%, lo cual indica que la desnutrición infantil sigue siendo un problema grave de salud pública; esto supone en números absolutos 206 millones de niños menores de cinco años que sufren retraso en el crecimiento. Igualmente, el 31% presentan insuficiencia ponderal (el peso en relación a la talla y edad) y el 9% están emaciados. Asia es el continente que presenta la prevalencia más elevada de retraso de crecimiento mientras que África muestra una situación intermedia, que varía según las subregiones y Latinoamérica la más baja.¹⁷

En México se tiene reconocido que la prevalencia de niños con desnutrición o que alguna vez la padecieron es de 46.4%; distribuidos en 36.1% en primer grado, 9.0% en segundo y 1.3% en tercer grado.² Los niveles más altos de desnutrición se registran en Guerrero, Yucatán, Campeche, Oaxaca, Puebla y Chiapas, en tanto que la menor prevalencia se registra en estados del norte y centro entre ellos Sonora, Baja California, Baja California Sur, Durango y Jalisco.

Nutrición fetal y su importancia en la vida adulta

Una forma de evaluar cómo se desarrolló el individuo durante la gestación, es considerar la nutrición materna durante el embarazo y el peso al nacimiento del individuo. Si bien es cierto, que el desarrollo del feto tiene determinantes genéticos, el crecimiento fetal muestra fuerte relación con una amplia variedad de factores epigenéticos dependientes del estado nutricional. Éstos incluyen pobre dieta materna, escasas reservas nutricionales en la madre, inadecuado flujo sanguíneo uterino incluyendo defectos en la permeabilidad de nutrientes a través de la placenta, y la influencia hormonal ma-

terna: la talla y el peso al nacimiento reflejan la trayectoria y condición del crecimiento fetal. Lo anterior encuentra apoyo en diversas investigaciones con modelos animales en donde la dieta materna desbalanceada durante períodos tempranos de la gestación provoca bajo peso de la camada al nacimiento, mientras la desnutrición en períodos tardíos de la gestación provoca efectos en la proporción corporal y poco efecto sobre el peso al nacimiento de las crías.¹⁰

Consecuencias de la desnutrición en la edad adulta: “la hipótesis de la programación”

Desde el punto biológico, cada organismo que sobrevive y se reproduce está, por definición, adaptado a su ambiente. Pero una vez adaptado, la estrategia de supervivencia exige condiciones sostenibles para que esta adaptación represente un beneficio real tanto al individuo como a la especie.

El individuo desnutrido se adapta a su ambiente restringido en nutrientes mediante un lento aumento del peso corporal sobre todo en los períodos tempranos del desarrollo, además de ajustar su metabolismo a la deficiente disponibilidad de nutrientes pero es un riesgo. Estudios epidemiológicos demuestran la relación entre deficiencias nutricionales durante el desarrollo temprano con diferentes enfermedades en la vida adulta, principalmente relacionadas con el uso y tolerancia de la glucosa, la resistencia a la insulina^{9,21,23} con hipertensión y daño vascular^{14,18} y otras más vinculadas con el síndrome metabólico.

De estas evidencias ha surgido la hipótesis de “programación de la vida fetal” que propone que la desnutrición fetal desencadena adaptaciones endocrinas que cambian permanentemente la morfología, fisiología y el metabolismo. Esta programación fetal se lleva a cabo durante un periodo sensible o crítico de su desarrollo y tiene un efecto a largo plazo. Las adaptaciones que permiten la supervivencia ante una dieta deficiente, resultan perjudiciales cuando el individuo adulto lleva una dieta rica en nutrientes, principalmente carbohidratos y grasas, predisponiéndolo a enfermedades cardiovasculares, metabólicas y endocrinas (figura 1).^{10,18,22,28}

Otro factor en esta programación es una condición genéticamente determinada de algunos grupos humanos donde la expresión de “genes ahorradores” favorece el almacenamiento de excedentes de energía expresado por ejemplo en forma de grasa abdominal. Este genotipo almacenador de energía en un entorno abundante puede resultar nocivo, propiciando la presencia de diferentes enfermedades como la resistencia a la insulina o la diabetes tipo 2 (no dependiente de insulina). Esta condición constituye sólo un lado de la moneda, ya que existen otros factores epigenéticos, como el bajo peso al nacer, la desnutrición temprana pre y/o posnatal, que a largo plazo favorecen el origen de disfunciones metabólicas y funcionales.¹⁴

Por lo tanto, la teoría de la “programación metabólica” pretende explicar la fisiopatología parcialmente conocida para el

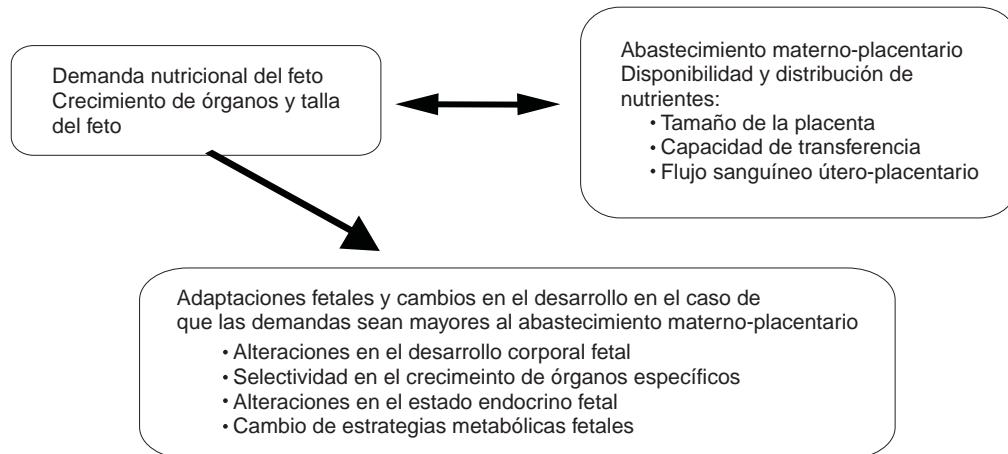


Figura 1. Diagrama que resume la regulación materna durante el desarrollo fetal y la consecuente respuesta fetal de adaptación ante una nutrición deficiente.

síndrome metabólico y se basa en la compleja interacción de genes de alta susceptibilidad que junto con el ambiente perinatal predisponen la condición patológica antes que dicho daño sea evidente.^{8,16,21} Esta susceptibilidad se traduce en la vida adulta como la posibilidad de expresar enfermedades diversas como la diabetes tipo 2, dislipidemias y obesidad, acelerando la presencia temprana de complicaciones cardiovasculares, entre otras.¹²

Aunque los mecanismos por los cuales se logra esta programación son desconocidos existe evidencia en modelos animales y estudios en humanos que sugieren que eventos adversos en la vida fetal pueden influir en el desarrollo neuroendocrino temprano. El resultado a largo plazo es la alteración de la capacidad de regulación de los diferentes ejes hormonales.²¹

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es en esencia la reducción de la sensibilidad a la insulina, que impide que esta hormona disminuya la concentración de la glucosa plasmática por su falta de absorción por tejido periférico además de la sobreproducción de glucosa por el hígado.

La resistencia a la insulina desencadena la diabetes que, a decir de los expertos, afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo.¹³ En la diabetes tipo 2, que se presenta en el 90% de los pacientes diabéticos¹ existe una combinación de resistencia y deficiencia a la acción de la insulina. Ambos defectos contribuyen a mantener la hiperglicemia en pacientes con diabetes tipo 2. En las fases tempranas del proceso de la enfermedad el paciente es hiperinsulinémico aunque no hiperglucémico y la secreción de insulina inicialmente es suficiente para compensar los efectos a la resistencia pero no es posible mantener esto de manera indefinida. Con el tiempo los mecanismos compensatorios fallan y el paciente progresará a una diabetes tipo 2.

Los trastornos metabólicos (resistencia a la insulina e hipertensión compensatoria) responsables de la diabetes

tipo 2, pueden ser detectados años y probablemente décadas, antes de que la enfermedad sea diagnosticada (figura 2).

Así, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden resultar de alguno de los tres factores siguientes:

- 1) de la incapacidad de secretar insulina tanto en forma aguda como de manera sostenida (agotamiento de la reserva pancreática)
- 2) de la incapacidad de la insulina, para inhibir la producción de glucosa hepática y promover el aprovechamiento periférico de la glucosa (resistencia a la insulina)
- 3) de la incapacidad de la glucosa para entrar a las células aun por deficiencia de la insulina.

Para comprender la resistencia a la insulina se ha propuesto la existencia de por lo menos tres niveles de alteración celular a la insulina.²⁶ El primer nivel relaciona estas alteraciones con la actividad del receptor (tirosincinasa y protein cinasa). Los dos siguientes niveles indican defectos intracelulares relacionados con la cascada de fosforilación y desfosforilación de la MAP quinasa (proteína activadora de mitógeno) además de las moléculas transportadoras de la glucosa (GLUT 4) y a las enzimas que intervienen en la vía de síntesis del glucógeno (GSH3) (figura 3).

Evidencia experimental

El desarrollo de modelos animales que tratan de explicar cómo se establece la programación metabólica del individuo en etapas tempranas del desarrollo, abordan como variables el funcionamiento de la placenta, flujo de sangre uterina, hipoxia materna y limitación de la energía y de la proteína materna con el consecuente crecimiento limitado del feto. De estos modelos, la desnutrición materna es el paradigma que más se ha utilizado para inducir alteraciones en el metabolismo.^{4,13} Aunque se han desarrollado modelos en diferentes mamíferos, los

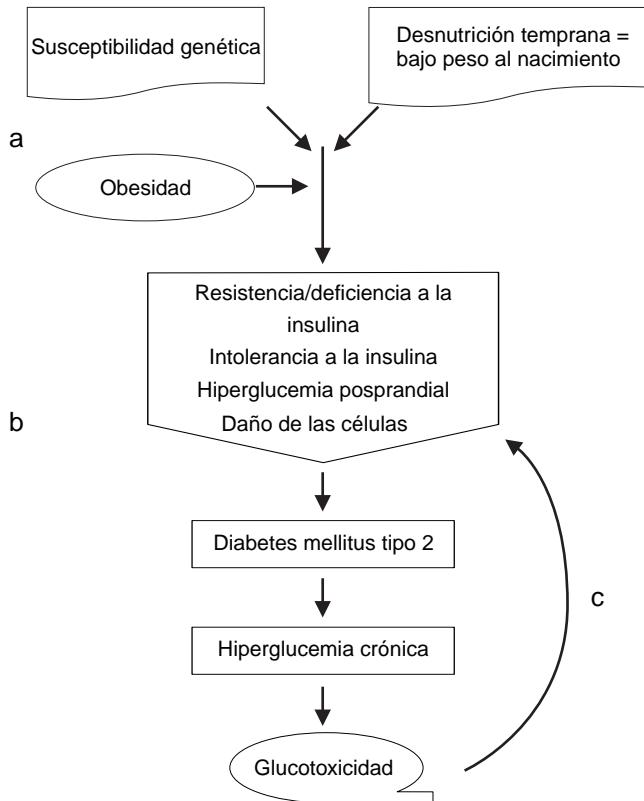


Figura 2. Eventos observados en el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. **a)** El defecto primario que conduce a la resistencia a la insulina está determinado en forma genética y acentuada por la desnutrición temprana y por la obesidad. **b)** Las alteraciones metabólicas que se asocian con la diabetes tipo 2 (hiperglucemía y glucotoxicidad) se agudizan por la disminución en la utilización de glucosa dentro de las células y directamente por la disminución de insulina. **c)** Todos estos procesos producen un deterioro de la célula, lo que incrementa aún más la resistencia a la insulina.

experimentos en rata con dieta baja en proteína son en su mayoría los que han aportado datos de las alteraciones asociadas a la programación fetal del metabolismo. *Cuando la hembra es desnutrida durante la gestación y/o la lactancia*, el desarrollo de las crías sufre un retraso expresado por una disminución significativa del peso corporal al nacimiento, lo cual se acentúa entre menor cantidad de proteína tiene la dieta. La diferencia reportada es del 20 al 40 % de menor peso corporal frente a los animales control bien alimentados.²⁴

Utilizando estos modelos de desnutrición se ha llegado a concluir que una dieta hipoproteínica durante la gestación y la lactancia manifiesta:

- retraso permanente del crecimiento de la camada,⁷
- cambios permanentes y selectivos en el crecimiento de los órganos. Existen órganos esenciales para el individuo como el cerebro y los pulmones y su desarrollo se mantiene casi

- sin alteración a expensas principalmente de órganos viscerales como el hígado, páncreas, músculo y bazo,^{5,31}
- actividad metabólica del hígado permanentemente alterada, en la actividad de enzimas clave de la vía de glucólisis y gluconeogénesis (glucocinasa y fosfo enol piruvato carboxilasa) de lo cual resulta que el hígado funcione en un estado de ayuno permanente,^{4,6}
 - reducción en la proliferación de las células β pancreáticas, en el tamaño del islote y en su vascularización,²⁷
 - en camadas jóvenes se incrementa la tolerancia a la glucosa (menor concentración de glucosa en sangre que los controles en tiempos similares) y la sensibilidad a la insulina (medido en la concentración de insulina en plasma en condiciones de ayuno y comparándola con el grupo control),^{20,30}
 - decremento de la tolerancia a la glucosa con la edad,¹³
 - resistencia selectiva de la acción fisiológica de los receptores de membrana a la insulina en adipositos de animales desnutridos,²⁵
 - en hembras la pérdida de la tolerancia a la glucosa se asocia con pobre secreción de insulina, mientras que en machos se sugiere una resistencia a la insulina,¹³
 - obesidad inducida en hembras desnutridas y rehabilitadas con dieta hipercalórica, con el consecuente decremento a la tolerancia a la glucosa así como hipertrigliceridemia.¹⁹

Propuesta para México

Los datos experimentales confirman que la desnutrición temprana es un factor desencadenante del síndrome metabólico, de la intolerancia a la glucosa y de la diabetes tipo 2. Con estas consideraciones, resulta conveniente el poder identificar en forma temprana a aquellos individuos de riesgo que sufrieron desnutrición pre y/o posnatal y de bajo peso al nacer en donde los cambios permanentes en el sistema endocrino o de su estado metabólico favorecen sobrevivir en un ambiente deficiente de nutrientes. Al identificar esta condición, deberá efectuarse vigilancia epidemiológica de los sujetos susceptibles, mejorando su estilo de vida y controlando su dieta para evitar o retardar la aparición de enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, obesidad central, hipertensión arterial, entre otras.

La información divulgada por la Encuesta Nacional de Alimentación (ENAL 96) indica que en nuestra población infantil existe el 42.7 % de niños menores de 5 años con desnutrición posnatal.² Lo cual refiere un porcentaje considerable de individuos con riesgo a padecer alteraciones metabólicas en su vida adulta.

Estudios futuros deberán avistar que la desnutrición durante la vida temprana es un factor de riesgo así como proponer medidas de prevención específicas, de tratamiento oportuno y de manejo de los principales síndromes asociados, evitando en lo posible complicaciones a través de un control metabólico sostenido.

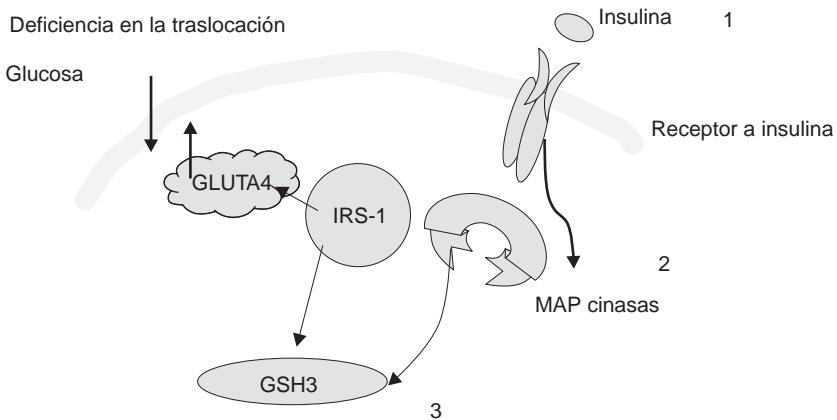


Figura 3. Representación esquemática de los niveles de alteración del señalamiento de la insulina. 1) La actividad del receptor, 2) cascada de fosforilación y desfosforilación intracelular de las MAP cinasas (proteína dependiente de fosfo inositol) y 3) de las moléculas transportadoras de la glucosa (GLUT 4). IRS1 y SHD: proteínas sustrato del receptor; GSH3: enzima vía del glucógeno.

La correcta rehabilitación nutricional así como el control y tratamiento adecuado, deberán considerarse como puntos de referencia que eviten el desarrollo de las complicaciones agudas y crónicas de nuestra población en riesgo.

Referencias

- Alpízar Salazar M. Guía para el manejo integral del paciente diabético. México: Manual Moderno, 2001. p.339.
- Avila-Curiel A, Shamah-Levy T, Galindo-Gómez C, Rodríguez-Hernández G, Barragán-Heredia LM. La desnutrición infantil en el medio rural mexicano. Salud Pública Mex 1998; 40 (2): 150-160.
- Blackburn GL. Pasteur's quadrant and malnutrition. Nature 2001; 409(18): 397-401.
- Claeyssens S, Lavoinne A, Vaillant C, Rakotomanga JA, Bois-Joyeux B, Peret J. Metabolic changes during early starvation in rats fed a low- protein diet in the postweaning growth period. Metabolism 1992 ; 4(7): 722-727.
- Desai M, Crowther NJ, Lucas A, Hales CN. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mother. Br J Nutr 1996; 76(4): 591-603.
- Desai M, Crowther NJ, Ozanne SE, Lucas A, Hales CN. Adult glucose and lipid metabolism may be programmed during fetal life. Biochem Soc Trans 1995; 23: 331-335.
- Desai M, Hales CN. Role of fetal and infant growth in programming metabolism in later life. Biol Rev Camb Philos Soc. 1997; 72(2): 329-48.
- Elbein SC. Obesity: common symptom of diverse gene-based metabolic dysregulations. The genetics of human noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. J Nutr 1997; 127: 1891S-1896S.
- Flanagan DE, Moore VM, Godslan IF, Cockington RA, Robinson JS, Phillips IW. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278: E700- E706.
- Godfrey KM y Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr 2000; 71(suppl): 1344S-52S.
- Gómez F, Ramos-Galván R y col. Mortality in second and third degree malnutrition. J Tropical Pediatrics 1956; 2: 77-73.
- González C A. Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. Rev Mex Card 1999; 10(1): 3-18.
- Hales CN, Desai M, Ozanne SE, Crowther NJ. Fishing in the stream of diabetes: from measuring insulin to the control of fetal organogenesis. Bioch Soc Trans 1996; 24: 341-350.
- Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years?. Diabetic Medicine 1997; 14: 189-195.
- Krause MV, Hunscher MA. Nutrición y dieta en clínica. 5^a edición Interamericana, México. 1983. p 678.
- Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. Nutrition Rev 1999; 57(5): S2-S9.
- Onis M, Frongilio E. A. y Blössner M. ¿Está disminuyendo la malnutrición? Análisis de la evolución del nivel de malnutrición infantil desde 1980. Boletín de la Organización Mundial de la Salud 2001; 4: 100-110.
- Ozanne SE y Hales NC. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism. Procc Nutr Soc 1999; 58: 615-619.
- Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN. Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. Clin Sci (Lond) 1997; 93(2): 147-52.
- Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN. Effects of early protein restriction and adult obesity on rat pancreatic hormone content and glucose tolerance. Horm Metab Res 2000; 32(6): 233-239.
- Phillips D. Birth weight and the future development of diabetes: a review of the evidence. Diabetes Care 1998; 21(2 suppl): 150B-155B.
- Phillips DIW, Barker DJP, Hales CN, Hirst S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. Diabetologia 1994; 37: 150-154.
- Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPJ, Osmond C, Baker DJP, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet 1998; 351 (9097): 173-177.
- Resnick O, Morgane PJ, Hasson R, Miller M. Overt and hidden forms of chronic malnutrition in the rat and their relevance to man. Neuroscience and Biobehavioral Rev 1982; 6: 55-75.
- Shepherd PR, Crowther NJ, Desai M, Hales CN, Ozanne SE. Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats. Br J Nutrition 1997; 78: 121-129.
- Shepherd PR, Withers DJ and Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the switch mechanism in insulin signaling. Bioch J 1998; 333: 471-490.
- Snoeck A, Remacle C, Reusens B, Hoet JJ. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. Biol Neonate 1990; 57: 107-118.
- Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a bioethnic population in the USA. Diabetologia 1994; 37(6): 624-31.
- Waterlow J C. Malnutrición proteico-energética. Ed. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D C, 1996:
- Wilson MR, Hughes SJ. The effect of maternal protein deficiency during pregnancy and lactation on glucose tolerance and pancreatic islet function in adult rat offspring. J Endoc 1997; 154: 177-185.
- Winick M, Noble A. Cell responses in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr 1966; 89: 300-306.