

Epigenética de la obesidad infantil y de la diabetes

Adán Valladares-Salgado,^a Fernando Suárez-Sánchez,^a
Ana I. Burguete-García,^b Miguel Cruz^a

Epigenetics of childhood obesity and diabetes

Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) result from sedentary life-style, high-carbohydrate diets and genetic predisposition. Epigenetics is a form of genetic regulation in specialized cells that does not involve changes in the deoxyribonucleic acid (DNA) sequence, but it can be inherited to one or more generations through mitosis or meiosis. Children whose mothers develop gestational diabetes are more likely to become obese and diabetic in adult life. DNA methylation is a major mechanism in the regulation of transcription and gene expression of several genes. High levels of glucose and insulin during pregnancy modify the risk of developing T2DM, suggesting that the expression pattern is modified due to cell memory in a specific tissue. If T2DM is linked to adaptation *in utero*, the obvious primary prevention is to protect the fetal development. Future epidemiological studies need to employ more accurate indicators or markers of development to show the relationship between a specific disease and the exposure to environmental factors. The mechanisms by which malnutrition, and intrauterine growth retardation produce changes in the metabolism of glucose and insulin are worth to explore in order to control obesity and T2DM.

Keywords

Epigenetics

Pediatric obesity

Type 2 diabetes mellitus

Palabras clave

Epigenética

Obesidad pediátrica

Diabetes mellitus tipo 2

Prevalencia de la obesidad en México

La obesidad es un problema de salud en todo el mundo. Desde 1980 se ha duplicado y en algunos países se ha triplicado. En Europa, más de la mitad de la población tiene sobrepeso y el 30 % presenta obesidad.¹

En México la prevalencia de sobrepeso en niños menores de 5 años aumentó 7.8 % entre los años 1998 y 2012, mientras que la obesidad en el mismo periodo se incrementó en 9.7 %. El mayor aumento fue en la región norte (12 %), seguida por el centro, la región sur y el menor aumento se dio en la Ciudad de México (6.9 %). La prevalencia nacional de sobrepeso en niños de entre 5 y 11 años para los años 2006 y 2012 fue de 20.2 y 19.8 %, respectivamente; la obesidad en el mismo periodo (tanto en el año 2006 como en el año 2012) fue de 14.6 %. En adolescentes, la prevalencia de sobrepeso aumentó de 21.3 a 21.6 % mientras que la obesidad de 11.9 a 13.3 % en el mismo periodo de 6 años.²

La obesidad está asociada con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), dislipidemia, cáncer, enfermedad cardiovascular y apnea obstructiva del sueño.³ Para los casos de obesidad y DMT2, los factores proinflamatorios se encuentran intensificados. En este estado metabólico, llamado de glucolipototoxicidad, el exceso de ácidos grasos y glucosa ejerce varios efectos dañinos que conducen a una inflamación sistémica y a transformaciones en las funciones de las células endoteliales que desencadenan alteraciones que llevan al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y al síndrome metabólico (SM).⁴

Los factores de riesgo clásicos que se han asociado al desarrollo de obesidad son el consumo excesivo de calorías junto con un estilo de vida sedentario. Sin embargo, la epidemia de la obesidad en todo el mundo no se explica si se consideran solamente estos factores. Para tratar de entender la etiopatogénesis de estas enfermedades, se están proponiendo nuevas hipótesis, como la influencia del estrés, alteraciones inmunológicas, deficiencia de micronutrientes, la microbiota intestinal y sustancias químicas que alteran el sistema endocrino, lo cual modifica el balance de energía.⁵

Epigenética

La epigenética se define como una forma de regulación génica en células especializadas que no implica cambios en la secuencia del ADN y que puede transmitirse durante una o más generaciones a través de mitosis o meiosis.⁶ El componente hereditario de los procesos multifactoriales y complejos, como la obesidad y la diabetes, no puede ser explicado solo por cambios en la secuencia del ADN. La epigenética

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son consecuencia del sedentarismo, dietas altas en carbohidratos y la predisposición genética. La epigenética se define como una forma de regulación génica en células especializadas que no implica cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) y que puede transmitirse durante una o más generaciones a través de mitosis o meiosis. Los hijos de madres con diabetes gestacional son más propensos a desarrollar obesidad y diabetes en la vida adulta. La metilación del ADN es un mecanismo importante en la regulación de la transcripción y expresión de varios genes. Los niveles altos de glucosa e insulina durante el embarazo influyen en el riesgo de desa-

rrrollo de DMT2, lo cual sugiere que los patrones de expresión a través de la memoria celular en los tejidos específicos se modifican. Si la DMT2 es consecuencia de una adaptación *in utero*, obviamente la prevención primaria consiste en proteger el desarrollo fetal. Los estudios epidemiológicos futuros necesitan emplear indicadores o marcadores del desarrollo más exactos que demuestren la relación entre una enfermedad y la exposición específica a factores medioambientales. Se deben explorar los mecanismos por los que la desnutrición y el retraso del crecimiento *in utero* producen cambios en el metabolismo de la glucosa y la insulina a fin de enfrentar la obesidad y la DMT2.

Resumen

involucra varios tipos de marcas que se agregan al ADN o a la cromatina y que afectan la transcripción de un gen de manera transitoria o persistente. Cada organismo tiene una firma epigenética única que es parcialmente heredada y parcialmente generada *in utero* con cambios en la vida adulta (figura 1).⁷ Estos eventos son dinámicos y los patrones epigenéticos experimentan un proceso de borrado y reprogramación, dos veces durante la vida. El primer evento de borrado y reprogramación se da durante la gametogénesis. En la línea germinal primordial se borran todos los patrones de metilación y posteriormente se restablecen. El segundo evento de borrado y reprogramación ocurre durante la preimplantación, cuando el genoma se desmetila, con la posible excepción de

los genes imprintados y retrotransposones. Después de la implantación, se restauran *de novo* los patrones de metilación del ADN y rápidamente se adquiere el patrón específico para cada linaje celular que conduce a la diferenciación celular. Aquí se establecen los patrones de metilación génica y específica de tejido.⁸

En estos procesos de borrado y reprogramación de los patrones de metilación, el programa epigenético se vuelve vulnerable a las alteraciones generadas por el medio ambiente. Actualmente hay evidencias que muestran la influencia del medio ambiente fetal en la enfermedad del adulto, como la obesidad y la DMT2.⁹ Otro momento potencialmente vulnerable para adquirir alteraciones epigenéticas que pueden afectar el sistema endocrino se presenta en la puber-

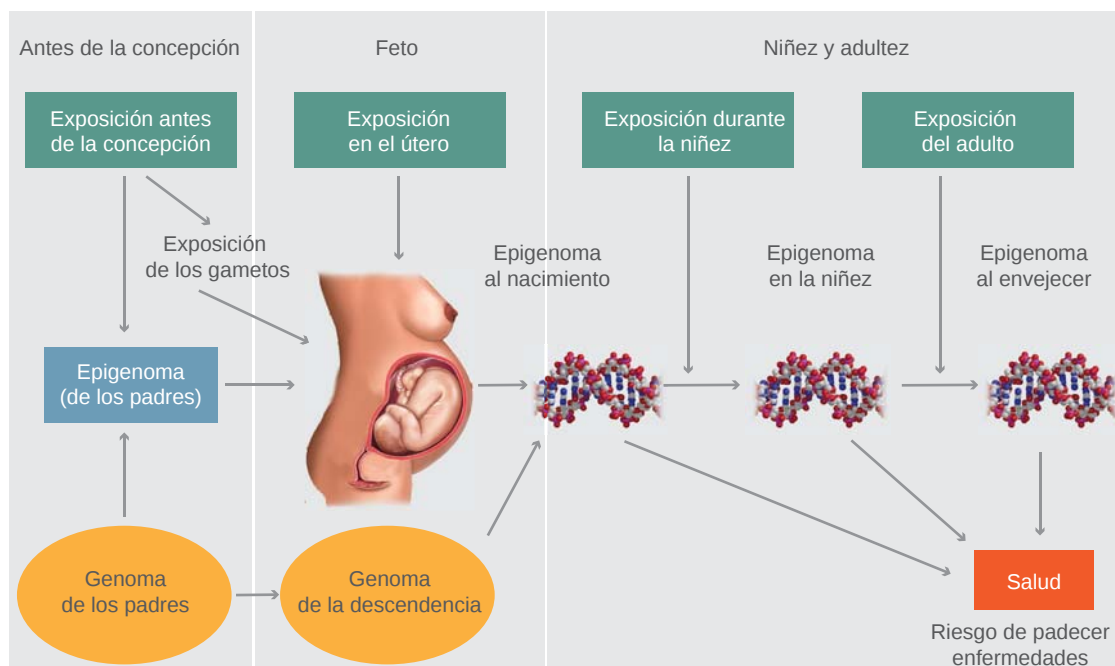


Figura 1 Etapas del desarrollo en las que se pueden presentar alteraciones epigenéticas (adaptado de la referencia 7)

tad, cuando aumenta la síntesis de ADN y el crecimiento celular.¹⁰

Los cambios epigenéticos se generan por metilación de histonas y genes, acetilación de histonas, ubiquitinación, sumoilación, fosforilación, ribosilación, glucosilación y RNA no codificantes. Los dos primeros mecanismos se han estudiado con mayor amplitud. Se ha demostrado que el control epigenético de la expresión génica está mediado por cambios específicos en la estructura de la cromatina, a través de mecanismos como la unión de proteínas cromosómicas específicas, la familia con dominios conservados de unión al ADN metilado (MDB, methyl-CpG-binding domain), dentro de las cuales destacan la MeCp2, la MBD2 y la MBD3. Estas proteínas se unen al ADN y pueden inducir la represión génica a través de la metilación de residuos de lisina 9 en la histona H3.¹¹

Las histonas son proteínas globulares y a su alrededor se empaqueta el ADN para formar la cromatina, estructura dinámica e interactiva que sufre continuos procesos de modificación y remodelación como respuesta a procesos de señalización celular. La metilación consiste en la adición postsíntesis de un grupo metilo en la posición 5' del anillo pirimidínico de la citosina. Con esto se forma desoximetilcitosina en presencia de un sustrato que dona el grupo metilo y la enzima que lleva a cabo la transferencia del grupo metilo procedente de la S-adenosilmetionina (SAM). Es un proceso complejo mediado por grupos de enzimas llamadas ADN metiltransferasas, y comprenden las metiltransferasas *de novo* (Dnmt3a y Dnmt3b, Dnmt3L), que metilan ADN que no estaba metilado; y las metiltransferasas de mantenimiento (Dnmt1, Dnmt1o, Dnmt1p), que conservan la metilación a través de las divisiones.

La disminución en el aporte de donadores de grupos metilo durante el embarazo, como folatos, metionina y colina (junto con el complejo B), se ha asociado a una disminución de la metilación del ADN en el recién nacido.¹² Fryer *et al.* (2011) han demostrado una asociación entre el nivel sanguíneo alto de homocisteína (marcador inverso de folatos) y la hipometilación del gen *LINE-1*.¹³ Otras sustancias llamadas bioactivas, que interfieren con el grado de metilación son el selenio, el bisfenol A, el tocoferol, la genisteína de la soya, el disulfuro dialílico (ajos), los polifenoles del té verde y la betaína.¹⁴

El proceso pasivo de la desmetilación ocurre cuando la Dnmt1 no es capaz de metilar el ADN recién sintetizado, debido a la acción del inhibidor reversible de metilasas 5-azaC, que produce hipometilación.¹¹ La desoximetilcitosina está en los dinucleótidos CpG y se encuentra hasta en 50 % de los genes, frecuentemente en sus promotores y primeros exones, y también hacia su extremo 3'.¹⁵

Metilación del ADN, diabetes y factores ambientales

Como ya se mencionó, el medio ambiente tiene un impacto indiscutible en la salud durante toda la vida. Se ha sugerido que influye en casi el 85 % de todas las enfermedades.¹⁶ Nuestro entorno de vida moderno puede incluso desempeñar un papel dominante en la actual epidemia de obesidad y diabetes.¹⁷ El mayor acceso a alimentos de bajo costo con alto contenido energético, la poca actividad física diaria y una creciente dependencia de la tecnología son algunos aspectos que caracterizan la vida moderna, sobre todo en el medio urbano.¹⁸

Además del papel de la dieta y la actividad física, hay una creciente exposición inevitable a un amplio espectro de sustancias químicas en todos los países, sobre todo en los industrializados. Las exposiciones del agua y la comida a partículas ambientales, y el uso de los productos de cuidado personal pueden estar jugando un papel en el desarrollo de enfermedades.¹⁹ Algunos productos químicos que generan alteraciones endocrinas y que se utilizan frecuentemente en la producción de plásticos y resinas pueden interferir con la acción de la insulina, y la tasa de crecimiento, entre otras funciones fisiológicas.²⁰ Por otra parte, un gran número de estudios en modelos animales han demostrado que la dieta materna puede influir en los patrones de metilación del ADN fetal, que serán heredados a varias generaciones, e influir en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta.^{15,21}

La predisposición genética es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y se ha sugerido que los polimorfismos de un solo nucleótido (los SNP, por sus siglas en inglés) participan sobre todo en la secreción y respuesta a la insulina, y pueden modificar dicha susceptibilidad. Los metaanálisis han mostrado que son pocos los polimorfismos y genes que pueden influir en la incidencia de diabetes.²² Trabajos recientes han demostrado que la obesidad y la diabetes están asociadas con cambios en los niveles de expresión de varios genes.²³ En un modelo murino con diabetes experimental, se observó que la expresión de genes durante la transición de peso normal a obeso y hasta hiperglucemia fue inversa a la observada en la diferenciación de adipocitos.¹³ En estudios similares, se han observado diferencias en la expresión de más de 2000 muestras de ADN en la grasa omental entre individuos no diabéticos obesos y peso normal, contra individuos obesos con DMT2.²⁴ Además, los niveles de expresión de varios genes en respuesta a la insulina fueron casi nulos en los individuos obesos con DMT2, comparados con los individuos de peso normal y los obesos sin DMT2.²⁵

La metilación del ADN es un mecanismo importante en la regulación de la transcripción y expresión de varios genes. Durante la diferenciación celular, se han observado cambios en los patrones de metilación. En individuos con DMT2 y resistencia a la insulina, se ha observado que los niveles de glucosa e insulina durante el embarazo influyen en el riesgo de desarrollo de DMT2 en la vida adulta, y sugieren que se conservan los patrones de expresión a través de la memoria celular en los tejidos que son blanco de la insulina, como el tejido adiposo, el músculo esquelético o el tejido hepático.²⁶ También se sabe que hay metilación diferencial en las regiones promotoras de varios genes asociados al metabolismo de la glucosa, como el transportador-4 de glucosa y la proteína desacopladora-2.²⁷

Recientemente se ha demostrado el origen fetal de la DMT2 en el adulto y su relación con los receptores nucleares (PPAR). Existen evidencias que sugieren que la obesidad o una dieta inapropiada durante el embarazo generan efectos adversos en la salud de la descendencia a largo plazo. Los genes *PPAR* y *RXR* están ampliamente expresados durante el desarrollo del feto y pueden mediar su respuesta de acuerdo con la dieta materna. Los *PPAR* tienen un papel importante en las células granulosa del folículo maduro y después de la fertilización son esenciales en la regulación del implante, desarrollo y modificación de tejidos como el músculo esquelético y células adiposas. El gen *PPAR* está expresado en bajos niveles en el hígado fetal, pero se han reportado cambios en la metilación de su promotor durante el desarrollo. Existe evidencia de que el gen *PPAR β/δ* regula el crecimiento y la diferenciación mientras que *PPAR α* participa en el ajuste del metabolismo de lípidos mediante cambios epigenéticos para optimizar el metabolismo postnatal.²⁸ Ling et al. (2008) demostraron la regulación epigenética del coactivador de *PPAR* (*PPARGC1A*) en islotes pancreáticos y su efecto en la secreción de insulina en individuos con DMT2. El gen *PPARGC1A* es un regulador de los genes mitocondriales y su expresión disminuida está relacionada con fallas en la fosforilación oxidativa en el tejido músculo esquelético; también se ha relacionado con fallas en la secreción de insulina (40 %) y el nivel de metilación del promotor del gen al doble cuando ha sido comparado con islotes de individuos no diabéticos.²⁹

Además, el patrón de metilación del ADN, provocado por los estímulos externos en varios tejidos ha

sido involucrado en diferentes enfermedades, como la DMT2.^{30,31} Se ha sugerido que la S-adenosilmetionina, principal donador fisiológico de grupos metilos, está disminuida en eritrocitos de pacientes con DMT2 y por lo tanto se ha observado hipometilación del ADN asociada con la evolución de la enfermedad.³² Se sabe que la resistencia a la insulina (condición en la que se presenta una falla en el aprovechamiento de la glucosa en el hígado y los tejidos periféricos) presente en los pacientes con obesidad, es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de enfermedades como hígado graso no alcohólico, dislipidemia, hipertensión arterial y complicaciones como la enfermedad cardiovascular y la nefropatía.³³

Existe una asociación entre la edad, el metabolismo de la glucosa y los niveles de transcripción de genes glucolíticos, como el de la glucocinasa en el hígado. En modelos animales, se ha demostrado que la edad aumenta el nivel de metilación de este gen, disminuye su expresión y predispone a resistencia a la insulina y a la DMT2.³⁴ En un estudio reciente, realizado con ADN de cordón umbilical humano, se demostró la asociación entre la hipermetilación del gen *RXRA* con la baja ingesta materna de carbohidratos y después con la adiposidad durante la infancia. El gen *RXRA* influyó en la sensibilidad a la insulina, en la adipogénesis y, junto con el factor de transcripción *PPAR*, en el metabolismo de lípidos.³⁵

En conclusión, los experimentos en modelos animales apoyan la hipótesis del origen fetal de las enfermedades. Si la DMT2 es consecuencia de una adaptación *in utero*, obviamente la prevención primaria consiste en proteger el desarrollo fetal. Los estudios epidemiológicos futuros necesitan emplear indicadores o marcadores del desarrollo más exactos que demuestren la relación entre una enfermedad y la exposición específica a factores medioambientales. Vale la pena explorar los mecanismos mediante los cuales la desnutrición y el retraso del crecimiento *in utero* producen cambios que influyen en el metabolismo de la glucosa y la insulina, a fin de enfrentar la epidemia mundial de la obesidad y la DMT2.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

^bCentro de Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

Comunicación con: Miguel Cruz

Teléfono: 5627 6900, extensión 21780

Correo electrónico: mcruzl@yahoo.com

Referencias

- Directorate General for Health and Consumers. Strategy for Europe on nutrition overweight and obesity related health issues. Implementation progress report; 2010. Disponible en http://ec.europa.eu/health/nutrition_physical_activity/docs/implementation_report_en.pdf
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Avila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
- C. Lubrano, M. Saponara, G. Barbaro, Specchia P, Addessi E, Constantini D, et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome, PLoS ONE. 2012;7(10):e47059.
- Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. J Physiol Biochem. 2012;68(4):701-11.
- Janesick A, Blumberg B. Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. Birth Defects Res C Embryo Today. 2011;93(1):34-50.
- Wolffe AP, Guschin D. Review: chromatin structural features and targets that regulate transcription. J Struct Biol. 2000;129(2-3):102-22.
- Fleisch AF, Wright RO, Baccarelli AA. Environmental epigenetics: a role in endocrine disease? J Mol Endocrinol. 2012; 49(2):R61-R7.
- Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. Reprod Toxicol. 2011;31(3):363-73.
- Stocker CJ, Arch JR, Cawthorne MA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. Proc Nutr Soc. 2005;64(2):143-51.
- Bjornsson HT, Sigurdsson MI, Fallin MD, Irizarry RA, Aspelund T, Cui H, et al. Intra-individual change over time in ADN methylation with familial clustering. JAMA. 2008;299(24):2877-83.
- Rice JC, Allis CD. Code of silence. Nature. 2001;414(6861):258-60.
- Mathers JC, Strathdee G, Relton CL. Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. Adv Genet. 2010;71:3-39.
- Fryer AA, Emes RD, Ismail KM, Haworth KE, Mein C, Carroll WD, et al. Quantitative, high-resolution epigenetic profiling of CpG loci identifies associations with cord blood plasma homocysteine and birth weight in humans. Epigenetics. 2011;6(1):86-94.
- Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: Targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol Cell Biol. 2003;23(15):5293-300.
- Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL. Maternal genistein alters coat color and protects A(vy) mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. Environ Health Perspect. 2006;114(4):567-72.
- Prüss-Ustün A, Corvalán C. How much disease burden can be prevented by environmental interventions? Epidemiology. 2007;18(1):167-78.
- Cohen DA. Obesity and the built environment: changes in environmental cues cause energy imbalances. Int J Obes (Lond). 2008;32(Suppl 7):S137-S42.
- O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. Prog Cardiovasc Dis. 2011;53(6):471-9.
- Koch HM, Calafat AM. Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009;364(1526):2063-78.
- Newbold RR. Impact of environmental endocrine disrupting chemicals on the development of obesity. Hormones (Athens). 2010;9(3):206-17.
- Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Lévy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. Diabetologia. 2005;48(5):849-55.
- Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nat Genet. 2010;42(2):105-16.
- Andreelli F, Laville M, Vega N, Riou JP, Vidal H. Regulation of gene expression during severe caloric restriction: lack of induction of p85 phosphatidylinositol 3-kinase mRNA in skeletal muscle of patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia. 2000;43(3):356-63.
- Corominola H, Conner LJ, Beavers LS, Gadski RA, Johnson D, Caro JF, et al. Identification of novel genes differentially expressed in omental fat of obese subjects and obese type 2 diabetic patients. Diabetes. 2001;50(12):2822-30.
- Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity. Diabetes. 2000;49(12):2208-11.
- Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, Barzilai N, Simmons RA, Greally JM. Experimental Intrauterine Growth Restriction Induces Alterations in ADN Methylation and Gene Expression in Pancreatic Islets of Rats. J Biol Chem. 2010;285(20):15111-8.
- Yokomori N, Tawata M, Onaya T. ADN demethylation during the differentiation of 3T3-L1 cells affects the expression of the mouse GLUT4 gene. Diabetes. 1999;48(4):685-90.
- Rees WD, McNeil CJ, Maloney CA. The Roles of PPARs in the Fetal Origins of Metabolic Health and Disease. PPAR Res. 2008; Article ID 459030, doi:10.1155/2008/459030.
- C. Ling S, Del Guerra S, Lupi R, Rönn T, Granhall H, Luthman P, et al. Epigenetic regulation of PPARG-C1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. Diabetologia. 2008;51(4):615-22.
- Bornman DM, Mathew S, Alsrue J, Herman JG, Gabrielson E. Methylation of the E-cadherin gene in bladder neoplasia and in normal urothelial epithelium from elderly individuals. Am. J. Pathol. 2001;159(3):831-5.

31. Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP, Brentnall TA. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res.* 2001;61(9):3573-7.
32. Poirier LA, Brown AT, Fink LM, Wise CK, Randolph CJ, Delongchamp RR, et al. Blood S-adenosylmethionine concentrations and lymphocyte methylenetetrahydrofolate reductase activity in diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Metabolism.* 2001;50(9):1014-8.
33. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1219-25.
34. Jiang MH, Fei J, Lan MS, Lu ZP, Liu M, Fan WW, et al. Hyper methylation of hepatic Gck promoter in ageing rats contributes to diabetogenic potencial. *Diabetologia*, 2008;51(8):1525-33.
35. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, et al. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes.* 2011;60(5):1528-34.