



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**Caracterización del impacto de una dieta
hipercalórica sobre algunos aspectos
morfométricos y metabólicos de ratas adultas
sometidas a desnutrición perinatal**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

PRESENTA:

BRENDA BERENICE CARRANZA CASTILLO

ASESOR: DR. ISMAEL JIMÉNEZ ESTRADA

LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, ESTADO DE
MÉXICO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la asesoría del Dr. Ismael Jiménez Estrada.

*Cuando muere, todo el mundo debe dejar algo detrás.
Un hijo, un libro, un cuadro, una casa, una pared levantada,
un par de zapatos, un jardín plantado.
Algo que tu mano tocará de un modo especial,
de modo que tu alma tenga algún sitio a donde ir
cuando tú mueras.
Y cuando la gente mire ese árbol que plantaste o ese libro que escribiste
tú estarás allí.*

Ray Bradbury

Agradecimientos

A mis padres, unas personas increíbles, gracias por todo el apoyo que me han brindado, la persona que soy es gracias a ustedes, son mi ejemplo de perseverancia y esfuerzo, ustedes son un reflejo de la persona que pretendo ser en un futuro, no hay palabras para expresar todo el amor y agradecimiento que les tengo, todos mis logros son dedicados para ustedes, gracias por guiarme en este camino y por no dejarme sola, los amo infinitamente.

A mis hermanos, Roberto e Iran, las personas que más amo en la vida, gracias por estar siempre conmigo, por ser mi motivación, por los aprendizajes de cada día y por inspirarme a ser mejor para ustedes.

A mis abuelos, por apoyarme, por creer en mí, por sus enseñanzas, por ser unas grandes y extraordinarias personas y a pesar de que dos de ustedes ya no estén, siempre los recuerdo y guardo en mi corazón.

A mis tíos, tías, primos y primas por su apoyo incondicional, por las maravillosas personas que son, por enseñarme el valor que tiene la familia, porque, aunque haya diferencias, la familia siempre estará presente para cualquier circunstancia.

A mis amigos Jorge, Fernanda, Aldo, Janelly, Diana, Merari y Dafne, que, aunque ya no los pueda ver tan seguido me alegro de que cada uno este eligiendo su camino y estén cumpliendo todo lo que algún día dijeron que harían, gracias por los momentos que hemos compartido, por las risas, por haber hecho que mi trayectoria a lo largo de la escuela fuera especial, por su amistad y por dejarme formar parte de su vida.

A Israel, un ser humano excepcional, gracias por inspirarme y motivarme a ser mejor persona en todos los aspectos, por alentarme a seguir adelante a pesar de los obstáculos que se llegan a presentar, por cruzarse en mi camino, por quedarse conmigo y por su amor.

A mis compañeros de laboratorio por sus consejos y ayuda, especialmente a Vero por su paciencia, por compartirme sus conocimientos y por orientarme en cada paso del proyecto.

A mis sinodales la Dra. Bertha Segura Alegria, el Dr. Jaime Aurelio Barral Caballero, el M en C. Alfonso Reyes Olivera y al M en C. Héctor Marcos Montes Domínguez, por sus opiniones, sus observaciones, por el tiempo que se tomaron para que este fuera un buen trabajo, por sus conocimientos y por su apoyo,

A mi tutor, el Dr, Ismael Jiménez Estrada por la oportunidad que me dio al estar en su laboratorio, por la confianza que me ha dado, por sus conocimientos, por su apoyo, por su paciencia y por creer en mí.

Al CONACyT, por el apoyo económico como Ayudante de Investigador Nacional que recibí durante la fase de escritura de esta tesis, con el numero de convenio I1200/16/2019, Exp. AYTE. 17373.

Finalmente, a mis animales de laboratorio, ratas Wistar, ya que sin ellos nada de esto sería posible, gracias por su valiosa vida.

Índice

| | |
|---|----|
| Lista de abreviaturas | 1 |
| Resumen | 2 |
| I. INTRODUCCION | 4 |
| II. ANTECEDENTES | 5 |
| 1. El peso corporal y su relación con el balance energético | 6 |
| 1.1 Mecanismos a corto y largo plazo del balance energético | 8 |
| 1.2 Integración de la regulación de ingestión y gasto de energía | 10 |
| 1.3 Mecanismos de control del gasto energético | 12 |
| 2. Malnutrición | 16 |
| 3. Causas de la desnutrición | 16 |
| 4. Causas de la obesidad | 17 |
| 5. Etapas críticas en el desarrollo de un individuo | 19 |
| 5.1 Teoría de los periodos críticos durante el desarrollo | 19 |
| 6. Nutrición materna y programación fetal | 20 |
| 6.1 Teoría del fenotipo ahorrador | 22 |
| 7. La malnutrición asociada a enfermedades en la vida adulta | 23 |
| 8. Estudios epidemiológicos y en animales | 24 |
| 9. Efecto de la malnutrición en el crecimiento, órganos y metabolismo | 27 |
| III. JUSTIFICACION | 30 |
| IV. OBJETIVO GENERAL | 31 |
| V. OBJETIVOS PARTICULARES | 31 |
| VI. MATERIAL Y METODOS | 32 |
| VII. RESULTADOS | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 1. Madres | 35 |
| 1.1 Ingesta de alimento e ingesta de calorías | 35 |
| 1.2 Peso corporal | 36 |
| 1.3 Adiposidad | 38 |
| 1.4 Glucemia | 39 |
| 1.5 Número de crías | 40 |
| 2. Crías | 41 |
| 2.1 Peso corporal | 41 |
| 2.2 Talla | 43 |
| 2.3 Peso y tamaño de los distintos órganos | 44 |
| 2.4 Ingesta de alimento y calorías | 46 |
| 2.5 Adiposidad | 48 |
| 2.6 Temperatura y tejido adiposo café (BAT) | 49 |
| 2.7 Glucemia en ayuno y prueba de tolerancia a la glucosa | 50 |
| VIII. DISCUSION | 53 |
| IX. CONCLUSIONES | 60 |
| X. BIBLIOGRAFIA | 62 |

Abreviaturas

| | |
|---------------|--|
| AgRP | Proteína relacionada con el agutí |
| ARC | Núcleo arcuato |
| ATP | Trifosfato de adenosina |
| BAT | Tejido adiposo café |
| CART | Transcrito regulado por cocaína y anfetamina |
| CONT | Grupo control |
| DHC | Dieta hipercalórica/ grupo con dieta hipercalórica |
| DR | Dieta restringida/grupo con dieta restringida |
| DR-DHC | Grupo con dieta restringida perinatalmente. Y cambio a una dieta hipercalórica en el destete |
| GABA | Ácido γ -aminobutírico |
| HMC | Hormona concentradora de melanocitos |
| HT | Hormonas tiroideas |
| IMC | Índice de masa corporal |
| LHA | Hipotálamo lateral |
| MSH | Hormona estimulante de melanocitos |
| NAc | Núcleo accumbens |
| NEAT | Actividad física no voluntaria |
| NTS | Núcleo del tracto solitario |
| NPY | Neuropéptido Y |
| POMC | Proopiomelanocortina |
| PVN | Núcleo paraventricular |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SNS | Sistema nervioso simpático |
| SSA | Sistema simpato adrenal |
| TRH | Hormona liberadora de tirotrópina |
| VTA | Área tegmental ventral |
| WAT | Tejido adiposo blanco |

Resumen

La migración de individuos de localidades pobres a ciudades de mayor poder económico conlleva una serie de problemáticas alimenticias de consideración. Esto es, los individuos pasan de consumir alimentos en escasa cantidad y poco procesados a ingerir alimentos de menor calidad nutricional o hipercalóricos, ricos en grasas saturadas y azúcares refinados, lo que han generado que la población migrante se enfrente a un doble problema de malnutrición que incluye por un lado la desnutrición y por otro la sobrealimentación, que conlleva al sobrepeso y la obesidad. Sumado a ello la dieta y el estatus metabólico materno durante los estadios perinatales son críticos para el adecuado desarrollo de los individuos, por lo que alteraciones alimenticias en tales etapas modifican el balance energético y, en consecuencia, la morfología, la fisiología y el metabolismo de su descendencia. El presente estudio tiene como objetivo caracterizar el impacto de una dieta hipercalórica posdestete sobre algunas características morfométricas y sobre el metabolismo energético de crías de ratas sometidas a desnutrición perinatal. Para ello, se utilizaron 20 ratas hembras que fueron apareadas con machos y divididas en 4 grupos, junto con sus respectivas camadas: a) CONT (control: dieta balanceada *ad libitum*), b) DHC (dieta hipercalórica *ad libitum*). c) DR (dieta restringida al 50% del grupo control), y d) DR-DHC (crías de madres DR alimentadas posdestete con dieta hipercalórica *ad libitum*). Tanto a las madres como las crías de cada grupo, se les midió semanalmente el peso corporal y la talla, así como su ingesta de alimento por día (a las madres se les midió la glucemia durante los períodos de adaptación -4 semanas-, apareamiento -1 semana-, gestación -3 semanas-, lactancia -3 semanas- y post-lactancia -2 semanas-. Y a las crías desde su nacimiento hasta 27 semanas de edad postnatal). Las madres y crías DHC mantuvieron un balance energético positivo y desarrollaron obesidad, mientras que las DR mantuvieron un balance energético negativo, presentando desnutrición.

Durante el desarrollo, las crías del grupo DR-DHC presentaron semejanzas en peso, talla, temperatura e ingesta calórica con los del grupo CONT, pero su ganancia de peso fue menor al del grupo DHC, manteniendo valores de talla y tejido adiposo blanco similares al CONT. En cambio, el peso del tejido adiposo café fue mayor que el de los grupos CONT, DR y DHC, y la glucemia en ayuno y la tolerancia a la glucosa fue similar al del grupo DHC. Nuestros resultados permiten sugerir que a pesar de que las ratas macho desnutridos perinatalmente, pero re-

alimentados posdestete con una dieta alta en carbohidratos, presentan parámetros corporales semejantes a los de los animales control, también presentan alteraciones en los parámetros metabólicos analizados (grasa corporal y glucemia). Lo anterior, abre la necesidad de estudiar este modelo animal (DR-DHC) desde otros puntos de vista, tales como el fisiológico, bioquímico y/o conductual.

INTRODUCCIÓN

La dieta es un factor determinante para la sobrevivencia y salud. Los nutrientes, a lo largo de las distintas etapas perinatales y postnatales ejercen un fuerte impacto en el desarrollo estructural y funcional de los sistemas que conforman a los organismos (Ji 2015; Hoeijmakers, 2015). La cantidad, frecuencia, y calidad de los alimentos que nos aportan energía, están fuertemente influenciadas por factores biológicos, culturales, económicos y familiares (Scaglioni, 2011).

El mantenimiento adecuado de las funciones orgánicas depende directamente del metabolismo energético, el cual es parte del metabolismo celular destinado a almacenar y consumir energía para cubrir constantemente las necesidades energéticas del organismo. El constante suministro de energía está asociado al mantenimiento del balance energético, el cual está determinado por la ingesta y el gasto de energía. Este balance, se consigue a través de mecanismos e interacciones complejas que conducen a respuestas que modulan la ingesta y el gasto energético. No obstante, cuando existe una perturbación constante o un estado patológico y la ingesta supera el gasto de energía (balance energético positivo) como es el caso del sobrepeso u obesidad o el gasto es mayor a la ingesta (balance energético negativo) como la desnutrición, el organismo desarrolla “ajustes” que le permitan continuar por algún tiempo en un estado de equilibrio tanto funcional, metabólico como conductual. Tales ajustes pueden tener la capacidad necesaria para restablecer totalmente el balance perturbado, generando así, cambios en la señalización hormonal, termogénesis, adiposidad, glucemia y finalmente en el peso y talla corporal que se asocian a diferentes enfermedades crónicas (Mataix, 2008).

ANTECEDENTES

La desnutrición resulta de una deficiente ingesta de alimento, la cual no satisface las necesidades energéticas del individuo ya sea por la carencia de alimento o por una deficiente absorción de los nutrientes, en dicha condición es evidente la disminución del peso y talla corporal, producto de un balance energético negativo (FAO, 2012). En contraste, la sobrealimentación es un estado en el que la ingesta de alimentos es superior a las necesidades de energía del individuo, generando un balance energético positivo constante, que provoca sobrepeso u obesidad, la cual se define como una acumulación anormal o excesiva de reservas energéticas en forma de grasa y que se hace evidente por un incremento importante de peso corporal (WHO, 2012).

La ingesta de una dieta deficiente o excesiva de nutrientes tiene como primera manifestación cambios en el peso y talla corporal. Existen distintos métodos para medir desnutrición, sobrepeso u obesidad, entre los cuales el índice de masa corporal (IMC) es el parámetro antropométrico más utilizado. El IMC se define como el peso del individuo en kilogramos dividido por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). De acuerdo con el IMC, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica y establece las siguientes categorías: bajo peso ($\text{IMC} \leq 18.5$), peso normal ($\text{IMC} 18.5-24.9$), sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$), obesidad I ($\text{IMC} \geq 30$), obesidad II o severa ($\text{IMC} \geq 35$) y obesidad III o mórbida ($\text{IMC} \geq 40$) (WHO, 2000; Canizales-Quinteros, 2008).

Por otra parte, se estima que alrededor de 821 millones de personas presentaron distintos grados de desnutrición, en el período 2017-2018. Tal cifra representa el 11% de la población mundial con dicho problema (FAO, 2018) y se calcula que unos 150.8 millones de niños menores de cinco años padecen

desnutrición crónica (estatura demasiado baja para su edad), mientras que 50.5 millones sufren de desnutrición aguda (cuyo peso es demasiado bajo para su estatura). Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad a nivel mundial han incrementado de manera dramática desde 1980 a la fecha, alcanzando a más de 672 millones de adultos (13% de la población mundial) y alrededor de 41 millones de niños con sobrepeso, asociándose dicha prevalencia a una mayor accesibilidad a alimentos industrializados, ricos en sal, grasas saturadas y azúcares refinados (FAO, 2018; Shamah 2015).

Particularmente en México, 1.5 millones de niños padecen desnutrición y un 1.5% de adultos tienen bajo peso, siendo más prevalente en la región sur (19.2%) así como en las zonas con población indígena (Gutiérrez, 2012). Por otra parte, la prevalencia de obesidad en la población, de todas las edades, ha aumentado de manera importante en las últimas dos décadas, aproximadamente 35% de niños y adolescentes padecen dicha condición, siendo México el primer lugar de obesidad en mujeres, de las cuales el 65% se encuentran en edad reproductiva (20-39 años), y el segundo lugar de prevalencia en hombres (27%) (Gutiérrez 2012; Shamah 2015).

El peso corporal y su relación con el balance energético

El peso corporal es un parámetro regulado por diferentes señales como son las digestivas, metabólicas, endocrinas y la actividad coordinada de distintas áreas del sistema nervioso central (SNC), que tienden a mantener un balance de energía equilibrado (Palou y cols., 2000). El hipotálamo es la principal estructura neuroendocrina que integra la mayoría de las señales, dentro de éste se localiza el núcleo arcuato (ARC), el cual ocupa un lugar clave en la integración de la información metabólica. Este núcleo es el área primaria donde llegan las señales

periféricas (procedentes del tracto gastrointestinal y el tejido adiposo), así como señales corticales (información sensorial y cognitiva). El ARC mantiene una estrecha comunicación con otras áreas del SNC, tales como el hipotálamo lateral (LHA), núcleo paraventricular (PVN), el núcleo del tracto solitario (NTS), complejo dorsal del vago, el área tegmental ventral (VTA), núcleo accumbens (NAc), estriado, tálamo y corteza, las cuales son estructuras cerebrales involucradas en el comportamiento alimentario, aumentando o disminuyendo la ingesta de alimento y el gasto de energía (Morton y cols., 2006; Mataix y cols., 2008). Para comprender la etiología de ambas condiciones es importante conocer los mecanismos implicados en la regulación del peso corporal y el mantenimiento del balance energético, y los factores que los modifican.

El balance energético se refiere al equilibrio que debe presentarse entre la energía ingerida y la energía utilizada por los organismos, dicho en otras palabras, un equilibrio entre los macronutrientes (proteínas, carbohidratos, y lípidos), minerales y vitaminas contenidas en los alimentos e ingeridas por los individuos y la energía utilizada en el desempeño de las actividades de estos, tal balance se consigue a través de distintos mecanismos energéticos complejos, que, al interaccionar entre sí, conducen a la modulación de la ingesta alimenticia y el gasto energético, manteniendo el balance de los depósitos energéticos y por tanto el peso corporal, a pesar de alteraciones tanto en la ingesta como en el gasto energético, lo que asegura la ejecución de funciones clave para la supervivencia de los organismos (Bursztein 1989).

El balance energético es dinámico, es decir cualquier cambio que ocurre en él conduciría a modificaciones compensatorias a nivel metabólico y/o conductual, impactando la ingestión, almacenamiento o gasto energético. Teniendo en

consideración que los organismos vivos son sistemas biológicos altamente complejos y que la influencia genética, la edad, el género, el tipo de dieta, los hábitos alimenticios, las condiciones ambientales, el nivel de actividad física, los procesos fisiológicos (crecimiento, embarazo, entre otros) y patológicos afectan dicho balance (Jéquier y Tappy, 1999) (Figura 1).

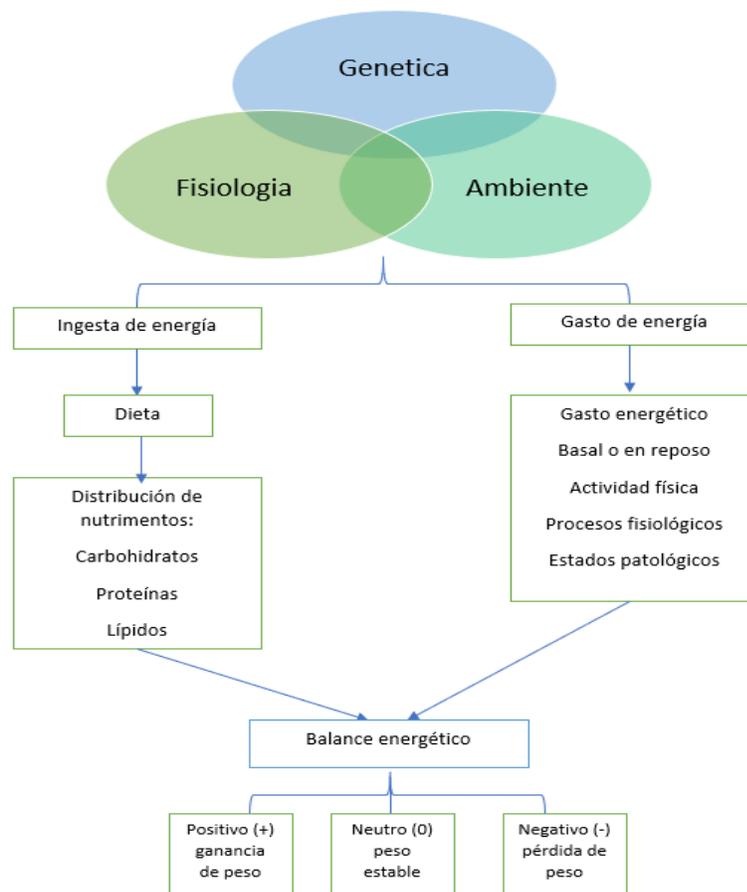


Figura 1. Componentes y factores del balance energético

Mecanismos a corto y largo plazo del balance energético

Los organismos presentan diversos mecanismos que regulan el balance energético, los cuales requieren de información sobre el estado energético del individuo. En el manejo de tal información participan mecanismos a corto y a largo plazo presentes

en diversas regiones encefálicas, para regular la ingestión y el gasto de energía, lo que a su vez mantiene el peso corporal.

Mecanismos a corto plazo

Las hormonas y péptidos juegan un papel de relevancia en la regulación e integración metabólica a corto plazo.

Las principales moléculas que son liberadas del tracto gastrointestinal y que están involucradas en la regulación a corto plazo de las sensaciones de hambre y saciedad son: la colecistocinina se produce en el intestino delgado, pasa a la sangre con el estímulo de las grasas y proteínas de la dieta normal y produce contracciones vigorosas de la vesícula biliar expulsando bilis al duodeno y también produce grandes cantidades de jugo pancreático rico en enzimas, se considera una señal de saciedad a corto plazo (Muurahainen y cols.,1988). El péptido YY se produce en las células endocrinas de la mucosa del íleon, cuando aumentan los niveles sanguíneos de proteínas y grasas transportadas, aumenta la absorción de líquidos y electrolitos en el íleon, inhibe la movilidad del intestino, disminuye la secreción gástrica y pancreática exocrina, así como la contracción de la vesícula biliar. Y la ghrelina que es liberada por las glándulas gástricas y estimula la ingesta de alimentos a corto plazo cuando se administra de manera exógena, es la única hormona producida por el tracto gastrointestinal que al unirse a receptores GHS localizados en el núcleo arcuato y en el núcleo paraventricular del hipotálamo produce un aumento del apetito. (Álvarez-Crespo, 2009).

Mecanismos a largo plazo

Diversas hormonas y otros componentes humorales informan al encéfalo sobre los depósitos de energía y de determinados aspectos metabólicos. En general, la regulación del balance energético a largo plazo se realiza a través de hormonas

como la leptina, adiponectina, resistina e insulina, las cuales son sintetizadas y liberadas en proporción a la cantidad de tejido adiposo blanco (WAT por sus siglas en inglés: White Adipose Tissue), con lo que se regula el consumo de alimentos y el almacenamiento de energía como masa grasa, asociado a su efecto regulador y su acción lipotilica. (Fariñas-Rodríguez 2005).

La acción conjunta de la leptina y la insulina a nivel del sistema nervioso central produce una respuesta que puede inhibir los procesos anabólicos a través del neuropéptido Y (NPY) que se encarga de regulación de la conducta nutricional, modificando el consumo de alimentos, la secreción de insulina, la liberación hepática de glucosa, la actividad de la lipasa lipoproteica y la termogénesis. El péptido relacionado con agouti (AgRP) actúa como un estimulador de la ingesta de alimentos a largo plazo.

La estimulación de los procesos catabólicos se presenta por medio de hormonas proopiomelanocortínicas (POMC) que modifican la regulación energética por numerosos mecanismos: Inhiben la liberación basal de insulina y alteran el metabolismo de carbohidratos probablemente a través de la estimulación del sistema nervioso simpático, y aumentan el consumo celular de oxígeno con el consecuente incremento en la producción de energía. El transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) se expresa en el núcleo arcuato del hipotálamo, y cuando aumenta sus concentraciones ocasiona un decremento en la ingesta de alimentos (Mars, 2005).

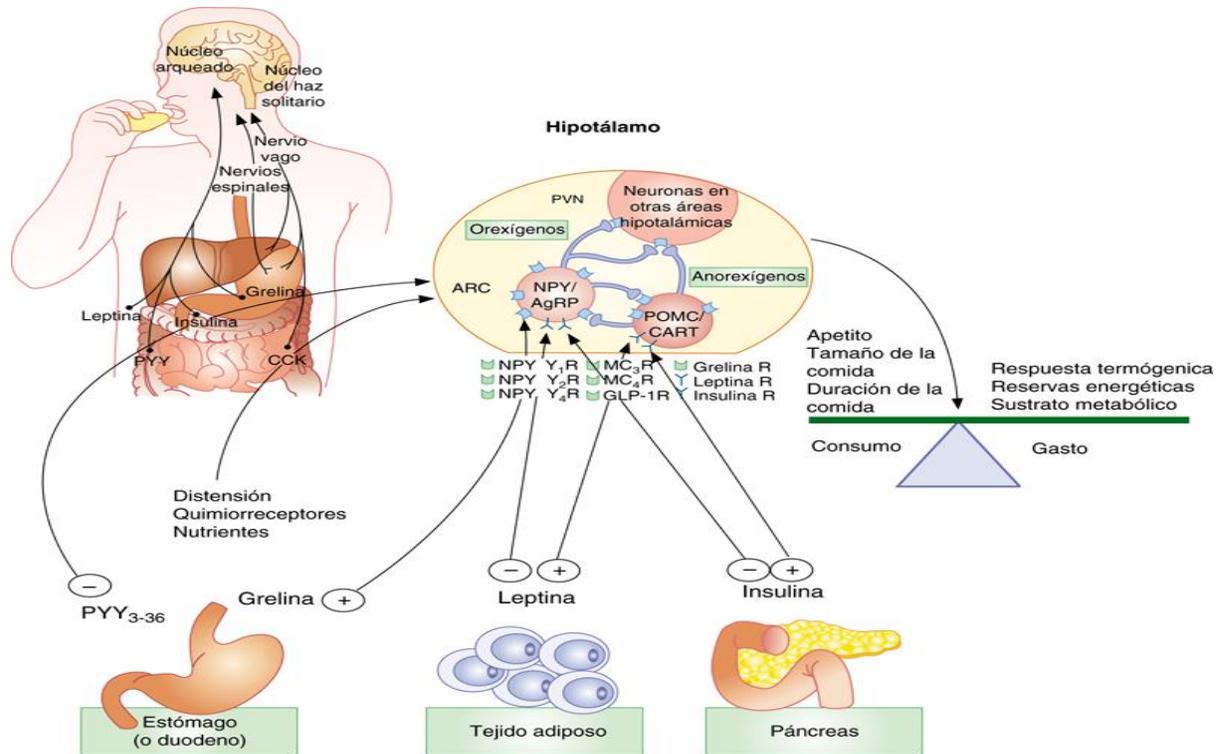
Integración de la regulación de ingestión y gasto de energía

Ambos tipos de señales (a corto y largo plazo) disparan los mecanismos reguladores del balance de energía y comportamiento alimentario. Se ha

demostrado que, las señales periféricas que se originan en los receptores visuales, gustativos y olfativos, así como las señales procedentes del tracto digestivo (hormonas, enzimas y otras sustancias) y las señales de adiposidad (hormonas y adipocinas), determinan el inicio y finalización de la ingestión de alimento por activación de áreas del hipotálamo que afectan la sensación de hambre y saciedad. (Rolls y Hammer, 1995).

En el núcleo arcuato, se diferencian la zona orexígena (aquella que se encarga de estimular el apetito) y la anorexígena (la cual se encarga de suprimir el apetito), cuya activación inicia los comportamientos de ingestión o saciedad. La zona orexígena, es modulada por el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con Agutí (AgRP). Así mismo, los niveles bajos de insulina y leptina inician el proceso de ingestión de alimentos, aumentando la reserva de tejido adiposo. La zona anorexígena es regulada por hormonas proopiomelanocortínicas (POMC) y por la hormona estimuladora de los melanocitos (MSH). (Schwartz, 1999).

El núcleo arcuato, también se relaciona con el núcleo paraventricular del hipotálamo, una zona neurosecretora y con la hipófisis. Las neuronas de esta área utilizan diversos neurotransmisores con actividad anorexígena, activando el sistema nervioso simpático que inerva el tejido adiposo reduciendo la ingestión. (Schwartz, 1999) (Figura 2).



Fuente: Hershel Raff, Michael Levitzky: *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*, www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 2. Integración de la regulación de ingestión y gasto de energía.

Mecanismos de control del gasto energético

Como se mencionó anteriormente, el hipotálamo, es la principal estructura nerviosa involucrada en el control del gasto energético. Realiza una multitud de acciones entre las que se encuentran: regulación del medio interno o mantenimiento de la homeostasis general del organismo y en la regulación de la temperatura corporal (Toni, 2004). Participa en la regulación del apetito, en la ingesta y en las funciones metabólicas (Bagnol, 2004; Harrold, 2004; Park y Bloom, 2005). Recibe una gran cantidad de mensajes químicos por parte de las hormonas circulantes, de las reservas energéticas, del tracto gastrointestinal, entre otras señales relacionadas con el estado nutricional y la actividad del organismo. Actúa como integrador neuroendocrino, capaz de generar una respuesta endocrina a través de la hipófisis, y sobre la actividad simpática, que permite adaptar la actividad hormonal a las

necesidades del organismo, ajustar el metabolismo (tasa metabólica basal) y activar los mecanismos para la producción y pérdida de calor (termogénesis facultativa), y con ello controlar el gasto energético (Mataix y cols., 2008).

Además, cuando existen disfunciones hipotalámicas, se originan trastornos en la regulación térmica, alteraciones del metabolismo energético (obesidad, diabetes, dislipidemias), alteraciones cardiovasculares y malfunciones hormonales (Swaab, 2004).

El gasto energético se ve reflejado por el metabolismo basal, el efecto térmico del alimento, la actividad física y termogénesis adaptativa y facultativa que son regulados a través de mecanismos biológicos complejos, que permiten una respuesta a las modificaciones en el balance energético, la composición corporal y el peso (Palou y cols., 2000; Clapham, 2012).

El mayor componente del gasto energético diario es el metabolismo basal (termogénesis obligada) que constituye un 60-70% de la termogénesis total, es la energía consumida por un individuo en reposo, en ayunas (el cual disminuye, como mecanismo adaptativo a la restricción calórica reduciendo los requerimientos energéticos) y en condiciones de termoneutralidad (cuando la temperatura producida por el metabolismo basal es suficiente para mantener la temperatura corporal sin que participen otros mecanismos), está asociada a reacciones metabólicas esenciales, las cuales producen calor, que resulta de la inevitable pérdida de energía derivada de la ineficiencia de los procesos termodinámicos que naturalmente acompañan a todas las reacciones químicas, acción que además es conveniente porque contribuye al mantenimiento de la temperatura corporal en organismos homeotermos (Bogardus 1986; Silva, 2006). Este metabolismo varía en

situaciones como la fiebre, el embarazo y la menstruación, se afecta por el ejercicio físico, por la acción del sistema nervioso central y por el balance neuroendocrino.

El efecto térmico del alimento representa el 10% del gasto energético, puede disminuir este porcentaje en situaciones de resistencia a la insulina y obesidad, es la termogénesis que acompaña a la digestión, absorción, distribución y almacenamiento de nutrientes regulado por el sistema parasimpático. El efecto térmico de los alimentos es distinto para cada uno, siendo mayor con la ingesta de hidratos de carbono y proteínas que con la de grasas (Obregón, 2007).

La termogénesis asociada a la actividad física varía según el estilo de vida, constituye el 10% del gasto total de energía en individuos sedentarios, y aumenta mucho en deportistas llegando a representar hasta el 50%, ya que la actividad física aumenta el metabolismo basal y oxidación de grasas. Es muy difícil de cuantificar ya que varía dependiendo de la duración y la intensidad del ejercicio, así como de la composición corporal, entre otros procesos. El incremento de sedentarismo en las sociedades modernas ha provocado que haya un aumento en los índices de obesidad. Existe un componente no voluntario en la actividad física denominado actividad física no voluntaria (NEAT: Non Exercise Activity Thermogenesis), en donde se incluye el mantenimiento de la postura, la contracción espontánea, la agitación o inquietud (Levine, 1999; Obregón, 2007).

La termogénesis facultativa o adaptativa, es la temperatura en respuesta a la exposición al frío o a la dieta. Es regulada en gran medida por el Sistema Nervioso Simpático (SNS), ante estos estímulos el hipotálamo activa el SNS para acelerar el gasto energético y aumentar la producción de calor, se ha propuesto como un mecanismo compensatorio que puede evitar el incremento del peso corporal ante una ingesta calórica excesiva, ya que promueve el aumento del gasto de energía y

la disminución de peso corporal (McAninch y Bianco, 2014). La termogénesis adaptativa se lleva a cabo predominantemente en el tejido adiposo marrón (Brown Adipose Tissue o BAT), un tejido especializado que produce calor por el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa con el gradiente de protones en la cadena respiratoria. El desacoplamiento mitocondrial en el BAT permite la aceleración de la oxidación de sustratos sin el aumento paralelo de ATP, de tal manera que la energía se pierde en forma de calor (Bukowiecki, 1982; Bukowiecki, 1986).

Debido a su alta capacidad termogénica las pequeñas cantidades de BAT en el organismo podrían contribuir en un 10-15% al balance energético, lo cual sería suficiente para lograr grandes diferencias en los depósitos de grasa entre individuos con distintos niveles de actividad termogénica. La obesidad puede ser una consecuencia de la baja actividad termogénica del BAT (Ricquier, 1982).

Los mecanismos termogénicos están modulados principalmente por la actividad del SNS y de las hormonas tiroideas (HT). El SNS y la médula suprarrenal se consideran parte de un sistema llamado sistema simpato-adrenal (SSA). El SSA está involucrado en la mayoría de los procesos termogénicos, regula de manera central y responde a los cambios en el medio ambiente, como son el frío y la dieta, generando respuestas termogénicas (Silva, 2006). La mayor contribución del SSA se orienta al ajuste del gasto energético, lo que implica una amplia interacción con las HT para promover termogénesis facultativa. Sin embargo, el SSA está asociado con la actividad física espontánea y también contribuye activando la función del tejido adiposo café (BAT) y el hígado que incrementan el gasto de energía en respuesta a una dieta hipercalórica (Racotta, 2002; Clapham, 2012).

Malnutrición

La malnutrición se define como una condición fisiológica anormal causada por un consumo insuficiente, desequilibrado o excesivo de los macronutrientes que aportan energía alimentaria (hidratos de carbono, proteínas y grasas) y los micronutrientes (vitaminas y minerales) que son esenciales para el crecimiento y el desarrollo físico y cognitivo (FAO, 2014).

El término malnutrición abarca dos grupos amplios de afecciones. Uno es la “desnutrición” que comprende el retraso del crecimiento (estatura inferior a la que corresponde a la edad), la emaciación (peso inferior al que corresponde a la estatura), la insuficiencia ponderal (peso inferior al que corresponde a la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes (falta de vitaminas y minerales importantes). El otro es el del sobrepeso, la obesidad y las enfermedades no transmisibles relacionadas con el régimen alimentario (cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cánceres) (WHO, 2016) (figura 3).

Causas de la desnutrición

La desnutrición resulta de un balance energético negativo, en el cual, el gasto de energía es mayor a la ingesta. Es una de las principales amenazas para la supervivencia, la salud, el crecimiento y el desarrollo de las capacidades físicas e intelectuales de millones de personas que la padecen, así como para el progreso de sus países. Son muchos los factores que provocan que la desnutrición siga siendo una amenaza para la supervivencia y el desarrollo de cientos de millones de personas, entre ellos destacan: la falta de una atención suficiente, el alza en el precio de los alimentos básicos, los conflictos que originan desplazamientos

masivos de población, la sequía, la ausencia de un enfoque de equidad y el círculo de la pobreza, entre muchos otros. (Krause y Hunscher, 1983).

La desnutrición es el resultado de la ingesta insuficiente de alimentos (en cantidad y calidad), la falta de una atención adecuada y la aparición de enfermedades infecciosas. Detrás de estas causas inmediatas, hay otras subyacentes como son la falta de acceso a los alimentos, la falta de atención sanitaria, la utilización de sistemas de agua y saneamiento insalubres, y las prácticas deficientes de cuidado y alimentación. En el origen de todo ello están las causas básicas que incluyen factores sociales, económicos y políticos como la pobreza, la desigualdad o una escasa educación de las mujeres en edad reproductiva. (UNICEF, 2011).

La desnutrición actúa como un círculo vicioso: las mujeres desnutridas tienen bebés con un peso inferior al adecuado, lo que aumenta las posibilidades de desnutrición en las siguientes generaciones. En los países en desarrollo, nacen cada año unos 19 millones de niños con bajo peso (menos de 2.500 gramos) (UNICEF, 2011).

Causas de la obesidad

La obesidad es el resultado directo de un balance positivo y crónico de energía, es decir de una ingestión de energía superior al gasto energético. Sin embargo, las causas del balance positivo de energía son multifactoriales, operan a lo largo del curso de la vida y en distintos niveles del sistema económico, social y cultural (Gardner, 2003). El balance energético está también modulado por factores fisiológicos, genéticos y epigenéticos. A su vez, estas causas inmediatas son influenciadas por causas subyacentes, tales como una alta disponibilidad y accesibilidad y bajo costo de alimentos y bebidas con elevado aporte energético.

Un factor subyacente reconocido es la pérdida de la cultura alimentaria tradicional, causada por diversas razones, incluyendo el tiempo limitado para la compra, selección y preparación de alimentos, la disponibilidad y accesibilidad a alimentos con alto contenido energético y bajo costo, así como la publicidad de alimentos y bebidas procesados que ha acompañado el fenómeno de la globalización (Weinsier, 1998).

Los factores genéticos y metabólicos marcan las diferencias entre los individuos y determinan el almacén y procesamiento de energía. Sin embargo, el estilo de vida, la dieta, la actividad física, aspectos sociales y psicológicos son factores que influyen en el desarrollo y la magnitud de la obesidad (Bouchard, 1989; Bouchard, 2008; WHO, 2000). El conocimiento derivado de los estudios epidemiológicos en humanos y los estudios experimentales en animales ya permiten poner en un contexto diferente el cuidado durante el embarazo y la etapa neonatal temprana, como una manera de promover la salud futura de la población (Sepúlveda-Amor 1990).



Figura 3. Principales impactos negativos de la malnutrición materna en la madre y el feto.

Etapas críticas en el desarrollo de un individuo

Un periodo crítico puede definirse como una fase en el ciclo de la vida de un individuo, durante la cual se presenta un mayor grado de susceptibilidad a estímulos exógenos, los que podrían afectar el desarrollo de este a todo lo largo de su vida.

Durante la gestación y la lactancia se lleva a cabo un rápido crecimiento y desarrollo de los tejidos, en donde se presentan procesos como, migración, proliferación y división celular. Además, durante esas etapas se definen los niveles de regulación metabólica. Los órganos y sistemas durante tales periodos son susceptibles a ser modificados o alterados por diversos factores epigenéticos, entre ellos, la malnutrición, la cual puede alterar sus funciones y dejar secuelas a largo plazo.

Teoría de los periodos críticos durante el desarrollo de los individuos

A partir de los años 60s estudios ontogenéticos en distintas especies animales, describen la existencia de la vulnerabilidad cerebral a factores teratogénicos como una dieta deficiente o exceso de nutrimentos, así como al estrés, alcohol, drogas, entre otros (Dobbing, 1968). Por otro lado, en 1975 se introduce el término “periodos críticos” del desarrollo para otros órganos y no solo para el cerebro (Prescott, 1975). El concepto tiene cuatro características:

1^a. Considera la etapa pre y perinatal. La pubertad, podría considerarse un periodo crítico, por los grandes cambios endocrinos que ocurren durante esta etapa.

2ª. Ocurre durante un periodo de tiempo relativamente corto durante el desarrollo, es posible que sean horas, días, meses, dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, la especie y su longevidad.

3ª. Un estímulo endógeno o exógeno tiene repercusiones a largo plazo en el desarrollo o vida postnatal.

4ª. Dicho estímulo tiene un efecto muy pequeño o no lo tiene cuando el periodo crítico de cada órgano o sistema termina.

Nutrición materna y programación fetal

La doble carga de malnutrición se manifiesta en una mayor proporción de mujeres en edad reproductiva y en niños, lo cual surge a menudo como un problema de estilo de vida familiar asociado a la nutrición materna y la influencia de la madre en la nutrición de su descendencia (Scaglioni., 2011; FAO, 2012). La nutrición materna es un factor crítico durante el desarrollo embrionario y postnatal de los individuos. Un estado nutricional inadecuado de la madre gestante no sólo afecta directamente a la salud de ésta, sino que también afecta el peso del bebé al nacer, así como las fases iniciales del desarrollo infantil e induce efectos perjudiciales en la salud de los individuos a largo plazo (FAO, 2012; Hoeijmakers 2015). La desnutrición materna contribuye al inadecuado desarrollo físico y cognitivo de su descendencia y por el otro lado, el sobrepeso materno, repercute en un mayor peso de las crías al nacer y un aumento de la prevalencia de obesidad infantil, además de mayor riesgo para desarrollar síndrome metabólico (FAO, 2012; Ji, 2015).

El desarrollo del individuo depende de manera directa, de las condiciones nutricionales de la madre durante la gestación y la lactancia, ya que la deficiente calidad de la dieta materna en estas etapas críticas del desarrollo de las crías puede

provocar alteraciones tanto en la organización del sistema nervioso, así como en la constitución de diversos órganos, que pueden persistir hasta la edad adulta.

Basándose en los efectos que produce la malnutrición durante la vida temprana, las repercusiones que tiene a largo plazo sobre el metabolismo y la probabilidad a desarrollar enfermedades metabólicas en la edad adulta. Lucas A. en 1991, planteo la teoría de la “programación” la cual sugiere que una dieta materna desbalanceada o deficiente durante un periodo sensible o crítico del desarrollo de las crías (particularmente durante la gestación) desencadena en estas adaptaciones endocrinas que modifican de manera permanente su morfología, fisiología y metabolismo, las cuales inclusive pueden ser transmitidas de una generación a otra. 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.

Existen 4 principios esenciales en el concepto de programación:

1. Las manipulaciones nutricionales (o no nutricionales) causan distintos efectos en diferentes tiempos de la vida temprana.
2. Los embriones y los neonatos son más vulnerables a manipulaciones epigenéticas debido a que se encuentran en una fase de rápido crecimiento.
3. Una manipulación epigenética en la vida temprana tiene efectos permanentes.
4. Los efectos permanentes incluyen una alteración en la reducción en el número de células, en la estructura y función de los órganos o sistemas, así como en un reinicio de ejes hormonales.

Esta “programación” además, genera el “fenotipo ahorrador” que a largo plazo propicia una mayor acumulación de grasa y propensión a la obesidad.

Teoría del fenotipo ahorrador

En 1992, Hales y Baker proponen la teoría del fenotipo ahorrador, como la explicación a la asociación entre la carencia de nutrimentos durante desarrollo temprano y las enfermedades en la vida adulta, principalmente diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa.

La teoría del fenotipo ahorrador sugiere que cuando el ambiente fetal es carente de suficientes nutrimentos, se presenta una respuesta adaptativa en la que el feto o embrión trata de optimizar los recursos energéticos que dispone para orientarlos hacia algunos órganos vitales, como el cerebro, a expensas de otros como el músculo, hígado o páncreas, dando lugar a las alteraciones metabólicas que se mantienen hasta la adultez. De tal manera que el individuo queda programado para sobrevivir adecuadamente bajo condiciones precarias de alimento. Sin embargo, cuando esas condiciones de carencia de nutrientes cambian, de tal modo que sean adecuadas o más abundantes, tales “adaptaciones” serían perjudiciales para el individuo, dando lugar al desarrollo de patologías metabólicas (Hales y Baker, 1992; Amen-Ra, 2006; Lieberman, 2003).

Esta teoría atribuye un papel importante a los factores epigenéticos para el desarrollo de enfermedades metabólicas, como es el caso del estilo de vida sedentario. Los cuales cada día son más frecuentes en nuestras sociedades, en contraste con la vida activa a la que el ser humano estaba acostumbrado desde sus orígenes hace millones de años. En 1997 se incluye el término “salvamento fetal” que sugiere que la malnutrición desarrolla en el feto resistencia a la insulina

periférica, lo que induce una redistribución de nutrientes, como es la glucosa, favoreciendo a algunos órganos esenciales (cerebro) y desfavoreciendo a otros, provocando una permanente reducción en la masa del músculo esquelético, en el transporte de glucosa y en la función y número de células β (Hofman, 1997).

Por lo tanto, la teoría de la “programación metabólica” pretende explicar la fisiopatología parcialmente conocida para el 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 (Elbein, 1997; Neel, 1999; Phillips, 1998). 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 (González, 1999). Aunque se desconocen los mecanismos por los cuales se logra la programación, 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 (Phillips, 1998).

La malnutrición asociada a enfermedades en la edad adulta

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 sobrevivencia exige condiciones sostenibles para que dicha adaptación represente un beneficio real, tanto al individuo como a la especie (Nuñez-Farfan y Eguiarte, 1999).

El individuo desnutrido se adapta a su ambiente restringido en nutrimentos mediante un aumento lento de su peso corporal, sobre todo en los periodos

tempranos del desarrollo, además de ajustar su metabolismo a la deficiente disponibilidad de nutrientes, pero ello representa 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 a la glucosa, la resistencia a la insulina (Flanagan 2000; Phillips, 1998; Ravelli y cols., 1998), con hipertensión y daño vascular (Hales 1997; Ozanne y Hales, 1999) obesidad, hiperfagia y otras más vinculadas con el síndrome metabólico.

La sobrealimentación durante el crecimiento fetal es también perjudicial para el feto y ha demostrado programar la homeostasis de lípidos y la glucosa en la descendencia (Hartil, 2009). Estudios en animales sugieren que una alimentación alta en grasas durante la gestación y lactancia y después en el destete a una dieta balanceada resulta en el desarrollo de hipercolesterolemia (Chechi y Cheema, 2006), adiposidad, resistencia a la insulina e hipertensión en diferentes etapas de la vida (Samuelsson, 2008).

Estudios epidemiológicos y en animales

En el año 1976, Ravelli y colaboradores realizaron un estudio en donde evaluaron el efecto de la hambruna derivada de la guerra en 30,000 hombres de 19 años entre los años 1944-1945. En su estudio, los investigadores consideraron que la nutrición prenatal y postnatal temprana determinaba la ocurrencia de obesidad. Observaron que la exposición a una deficiente alimentación de la madre durante la primera mitad del embarazo conducía a tasas altas de obesidad. Posteriormente, Forsdahl en 1977 reporta una estrecha relación entre el déficit nutricional en la niñez y la vulnerabilidad a padecer enfermedades coronarias en la vida adulta en el Reino Unido. Subsecuentemente, Hales y colaboradores (1996) reportan que el bajo peso

al nacer se encuentra relacionado con la intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 y que tal relación disminuía progresivamente al incrementarse el peso al nacimiento. Así mismo, proponen que influencias adversas durante el desarrollo temprano, en particular una nutrición pobre, ejerce efectos que pueden dañar permanentemente el tamaño y la estructura de los órganos y tejidos.

En la India, Yajnik (2001, 2004) propone que además del bajo peso al nacer la dieta desbalanceada durante la infancia y el cambio de estilo de vida es el factor desencadenante de las enfermedades metabólicas. En estos estudios, el autor propone que la obesidad es el factor principal que influye en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. La Figura 4 resume los principales efectos que provoca una alimentación inadecuada en cantidad y/o calidad sobre el humano.

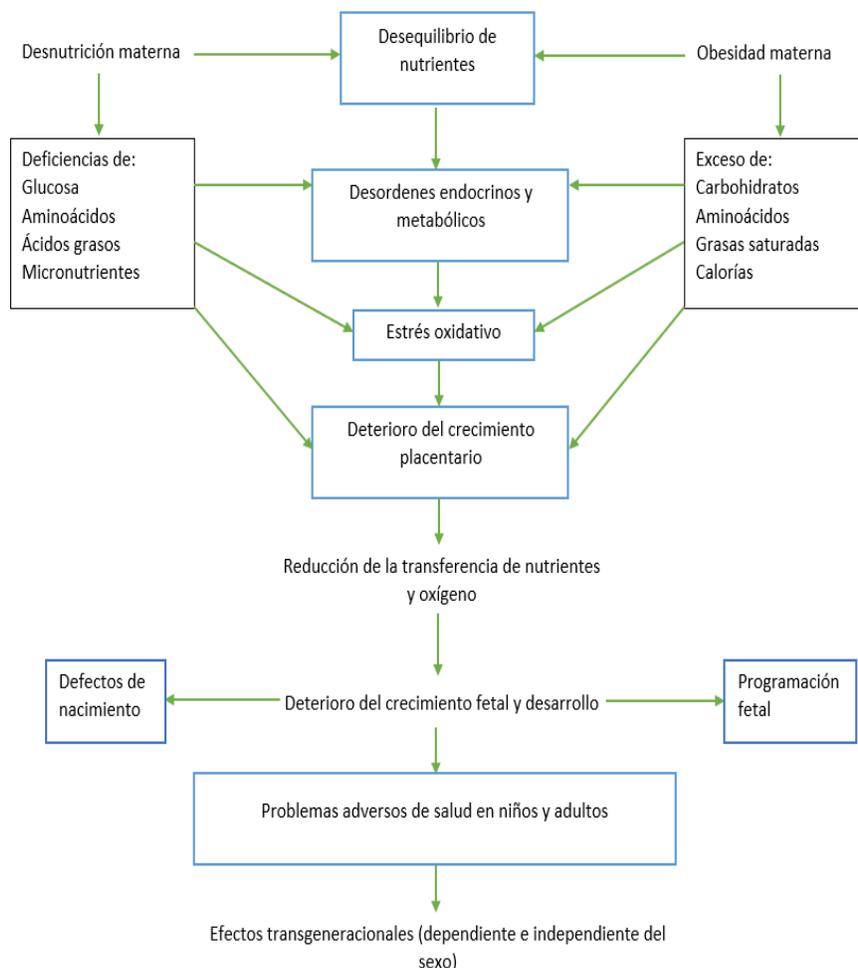


Figura 4. Alteraciones metabólicas producidas por una malnutrición inducida y sus efectos transgeneracionales en humanos. La desnutrición o sobrenutrición materna durante la gestación puede dar lugar a desequilibrio de nutrientes, estrés oxidativo, así como desordenes endocrinos y metabólicos.

La mayoría de la información existente sobre las alteraciones nutricionales se basa en investigaciones realizadas en animales, debido a que en este tipo de estudios es posible mantener de manera controlada las condiciones ambientales y nutricionales de los individuos.

La desnutrición resultante de una reducción de entre el 30-50% de la ingesta total de la madre, durante gestación y/o lactancia, es un modelo muy utilizado para el estudio principalmente de la hipertensión (McMillen y Robison, 2005). En este modelo se induce una disminución en la utilización de la glucosa periférica, así como en el número de islotes de Langerhans y de células β pancreáticas, así como una baja producción de insulina en las crías (Garofano, 1997).

Vickers y colegas en 2000 mostraron que la desnutrición fetal induce una inapropiada hiperfagia en la vida adulta. La nutrición hipercalórica postnatal amplifica las anormalidades metabólicas inducidas por la desnutrición materna, la cual incluye hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipertensión y obesidad.

Diferentes estudios indican que una reducción en la ingesta de nutrientes en la vida temprana interfiere con la tasa de multiplicación celular de varios órganos y que el efecto es proporcionalmente mayor en tejidos con una tasa de multiplicación celular más rápida. Se ha demostrado que una nutrición pobre reprograma permanentemente la estructura y fisiología de diversos órganos y tejidos (Winick y Noble, 1966; Winick y cols., 1968; Winick, 1971).

Por otro lado, en modelos de sobrealimentación, crías de ratas alimentadas con fructosa durante la gestación y lactancia presentaron un incremento en el contenido sanguíneo de insulina en ayuno durante el destete (Rawana, 1993) y en los niveles de leptina y glucosa (Vickers, 2011)

La ingesta de altos niveles de fructuosa durante periodos críticos del desarrollo promueve la ocurrencia de obesidad, en donde el efecto directo de la fructosa se ve reflejado en un incremento en el tejido adiposo, en el desarrollo del hipotálamo y a una posible alteración en la señalización endocrina entre el tejido adiposo y el hipotálamo (Goran, 2013).

La descendencia de madres con dietas hipercalóricas presenta hiperfagia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hipertensión (Nivoit, 2009).

Efecto de la malnutrición sobre el crecimiento corporal, de los órganos y del metabolismo

En general la desnutrición, provoca una disminución importante en el tamaño y en el peso corporal de los individuos, lo que se conoce como retraso en el crecimiento (IUGR).

Estudios anatómicos, han demostrado que, la desnutrición temprana produce cambios negativos en el peso y masa del cerebro, de los pulmones, páncreas, hígado, bazo, corazón, riñones, timo y masa muscular, lo que conduce en consecuencia a una disminución en el peso corporal total. Sin embargo, cuando el peso se evalúa con respecto al peso corporal de estos animales, el cerebro y los pulmones muestran proporcionalmente mayor peso, por lo que se consideran órganos protegidos de los efectos de la desnutrición temprana (Desai, 1996).

A nivel metabólico los órganos también se ven afectados de distintas maneras: En la rata, la malnutrición inducida durante las etapas tempranas de la vida provoca bajo peso y talla corporal en las crías que se mantienen hasta la vida adulta (Resnick 1982). También induce en la rata madre una reducción en la concentración de insulina y aminoácidos circulantes y aumento en la glucosa, que repercute en baja producción de insulina en las crías (Petry, 2001).

En el páncreas se puede observar una reducción en la proliferación de células β , así como reducción en el tamaño y en la vascularización de los islotes de Langerhans (Snoeck, 1990).

Berney y colaboradores en 1997 reportan que las ratas desnutridas, ya sea durante la gestación y la lactancia o durante los dos periodos por separado, el páncreas tiene menor número de islotes y de células beta, con respecto a sus controles. Sin embargo, esta diferencia desaparece si los islotes y las células beta son evaluados en proporción al peso corporal de los animales.

A pesar de que existe una gran variedad de estudios sobre desnutrición y obesidad en donde se demuestra que se presentan alteraciones en el metabolismo energético, las cuales conducen a enfermedades, la mayoría de los estudios clínicos y experimentales (en modelos animales) se centran en el impacto que causan ambas condiciones alimenticias (desnutrición y obesidad), de manera independiente y en diferentes etapas del desarrollo, sin contemplar la historia nutricional completa de los individuos. En este sentido, muy pocos estudios se han implementado para abordar la relevancia de los cambios de dietas generados por la migración de individuos de zonas pobres a zonas urbanizadas, con mayor acceso a dietas obesogénicas. Tampoco existen estudios en la actualidad en los que se establezca un modelo que analice experimentalmente la combinación de ambas afectaciones

nutricionales durante un prolongado periodo de tiempo, en el que se determinen las características principales de los individuos al ser sometidos a un cambio de dieta drástico, por lo que el presente trabajo tiene como propósito establecer un modelo animal de malnutrición que contemple el cambio de régimen nutricional de una dieta restringida en etapa perinatal (desnutrición perinatal severa) a una dieta hipercalórica postdestete, y determinar su impacto sobre algunas características morfológicas y del metabolismo energético en la rata adulta.

JUSTIFICACIÓN

Para comprender las alteraciones que sufren los individuos desnutridos debidos a cambios drásticos en sus hábitos alimenticios (por ingesta de alimentos ricos en grasa y azucares) durante períodos prolongados de tiempo (desde etapas perinatales hasta la adultez), es necesario contar con un modelo animal que permita la evaluación experimental del efecto que produce el consumo de dietas hipercalóricas en individuos con carencias alimenticias severas durante la gestación y lactancia (desnutridos perinatalmente). Por tanto, el presente estudio pretende analizar el impacto de una dieta hipercalórica posdestete, sobre el metabolismo energético de ratas adultas (Var. Wistar) con desnutrición perinatal.

OBJETIVO GENERAL:

- Caracterizar el impacto de una dieta hipercalórica posdestete sobre la morfometría y el metabolismo energético de ratas adultas, sometidas a restricción de alimento (50%) durante la gestación y la lactancia.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Determinar las características morfométricas de crías adultas sometidas pre y posnatalmente a distintas condiciones alimenticias (grupos: control, obeso, desnutrido y desnutrido-obeso).
- Establecer el balance energético mediante la evaluación de variables relacionadas con la ingesta y el gasto de energía: ingesta de alimento, temperatura, glucemia, tolerancia a la glucosa y adiposidad de crías adultas, bajo las distintas condiciones alimenticias.
- Comparar el efecto de las distintas dietas empleadas sobre las características morfométricas y algunos parámetros del metabolismo energético de los grupos de ratas control y experimentales adultas.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron 20 ratas hembras adultas de la cepa Wistar con un peso entre 260 y 300 g (9 semanas de edad), las cuales sirvieron como madres de los grupos de crías control y experimentales. Estas ratas fueron mantenidas en jaulas individuales en un cuarto de bioferio con temperatura regulada ($20^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{ C}$), un ciclo de iluminación 12:12 h (luz: oscuridad) agua y alimento comercial ad libitum (Rodent Formulab Chows, LabDiet5008, Agribrands Purina, E.U.A.). Después de dos semanas de adaptación a dichas condiciones, las ratas hembras fueron divididas de manera aleatoria en cuatro grupos (n=5): a) madres cuyas crías conformaron el grupo control (CONT), b) madres cuyas crías conformaron el grupo obeso (DHC), c) madres cuyas crías correspondieron al grupo desnutrido (DR) y d) madres cuyas crías correspondieron al grupo desnutrido- obeso (DR-DHC). Las madres del grupo CONT fueron alimentadas ad libitum con la dieta comercial balanceada para roedores. Las madres del grupo DHC fueron alimentadas con una dieta hipercalórica compuesta por 23% proteína, 30% grasa saturada de origen animal y 40% de carbohidratos.

Las madres de los grupos DR y DR- DHC se alimentaron con la misma dieta que los animales control, sin embargo, la dieta diaria fue restringida al 50% con relación al consumo del grupo control. El apareamiento de las ratas madre de cada grupo de crías se llevó a cabo, después de 3 semanas con su respectiva dieta. Previo al apareamiento se determinó la etapa del ciclo estral mediante frotis vaginales, las hembras receptivas (fase Proestro y Estro), se colocaron con el macho en una proporción 1:1 durante 5 días. Las hembras preñadas correspondientes a cada grupo se mantuvieron en jaulas individuales, se alimentaron con su respectiva dieta durante el periodo de gestación y lactancia y se les midió el peso corporal, la

ingesta de alimento por semana y la glucemia en ayuno (durante las etapas de inicio, adaptación a la dieta, gestación, lactancia y al destete). Después del nacimiento de las crías, se ajustó el número a 5 machos y 4 hembras por camada. Las crías al llegar a la edad de 30 días se separaron de la madre y se colocaron en cajas individuales.

El grupo CONT, el grupo DHC y el grupo DR, se mantuvieron bajo la misma dieta que la madre, en cambio a los animales del grupo DR-DHC después del destete se les alimento con la dieta hipercalórica (DHC). Cada grupo está conformado de 16 ratas macho (n=16).

Registro de parámetros de las crías

Peso corporal, ingesta de alimento y temperatura corporal

El registro del peso corporal, ingesta de alimento y temperatura se realizó semanalmente a lo largo del tratamiento. La ingesta de alimento se registró por semana en periodos de 24 horas.

Pesos de órganos disecados

Al final de los tratamientos alimenticios los animales fueron decapitados y se les extrajeron y pesaron los siguientes órganos y tejidos: corazón, cerebro, páncreas, riñones e hígado, tejido adiposo perivisceral y el tejido adiposo interescapular (este último mediante una incisión en la región dorsal por debajo del cuello).

Prueba de tolerancia a la glucosa

En la semana 26 del tratamiento (previa al sacrificio de los animales) se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa; para ello, se sometieron los animales a un ayuno de 12 horas previamente a la prueba (iniciando el ayuno a las 8p.m. cuando

se apagan las luces), posteriormente se obtuvo una gota de sangre por punción de la cola y se midió la glucemia basal de cada rata con ayuda de un glucómetro (One Touch, Ultra 2, Johnson-Johnson, USA); esta primera medición correspondió al tiempo cero, posteriormente se administró a cada rata por vía intraperitoneal 3g/kg de peso de una solución de glucosa al 35% y se midió la glucemia a los 15, 30, 60, 120 Y 180 minutos después de la administración.

Los datos de glucemia en ayuno o basal (tiempo cero) se compararon entre grupos, posteriormente se realizó la curva de tolerancia a la glucosa; para ello los datos de glucemia obtenidos durante la prueba (tiempo 0, 15, 20, 30, 60, 120 y 180 min) se graficaron como porcentaje de aumento, considerando como el 100% al valor de glucemia basal, con la finalidad de estandarizar los valores originales de cada individuo.

Análisis estadístico

Los datos fueron promediados, se les obtuvo el error estándar (e.e) y se compararon mediante las pruebas de ANOVA bifactorial de medidas repetidas y pruebas posthoc de Student Holm-Sidak, así como con la prueba t de Student para comparar las medias de cada grupo. Los valores de los pesos de los órganos y tejido adiposo blanco y café obtenidos se expresaron como porcentajes con respecto al peso corporal de los animales. En todos los casos se tomó como diferencia significativa una probabilidad menor a 0.05.

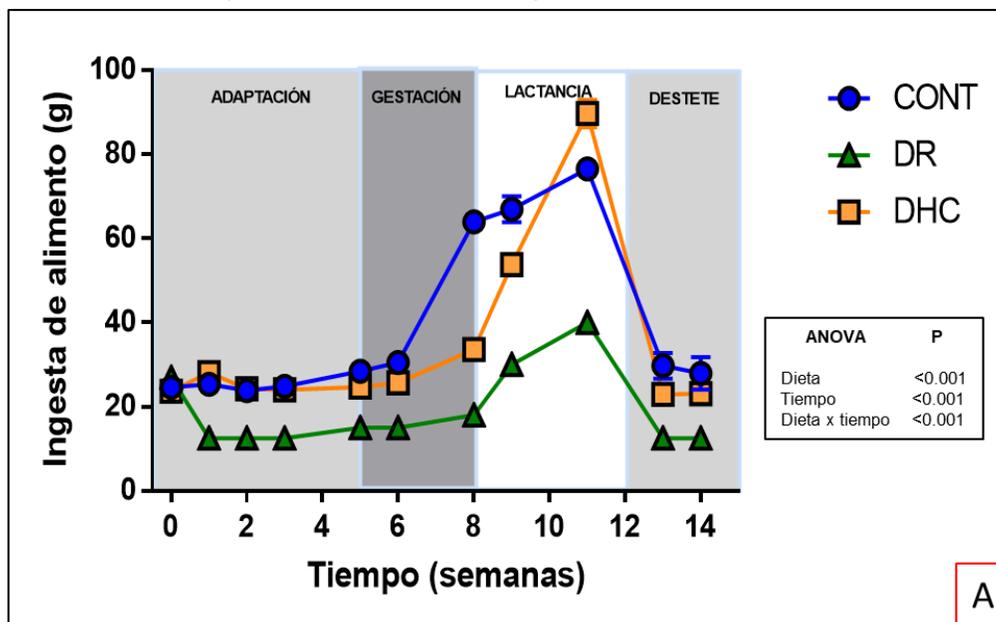
RESULTADOS

1. MADRES

1.1 Ingesta de alimento e ingesta de calorías

La ingesta de alimento diaria de las madres a través de las distintas etapas del tratamiento mantiene una tendencia para cada grupo. El grupo DHC en las etapas de adaptación, gestación y destete consumen menos con respecto al grupo CONT. Las madres DR durante las cuatro etapas tiene una ingesta menor con respecto a los otros dos grupos ($P < 0.001$) (Figura 5A).

El aporte energético estimado de la dieta hipercalórica es de 5.05 cal/g, mientras que la composición de la dieta balanceada aporta 3.19 cal/g. Por tanto, la ingesta de calorías es distinta para los grupos CONT y DHC ya que durante las 4 etapas del tratamiento las madres DHC tienen un consumo mayor con respecto al CONT y en la semana 8, el grupo CONT ingiere más calorías que los demás grupos (Figura 6B). Tanto en consumo de alimento como de calorías, las madres del grupo DR manifestaron menor ingesta ($P < 0.001$) (Figura 5B).



A

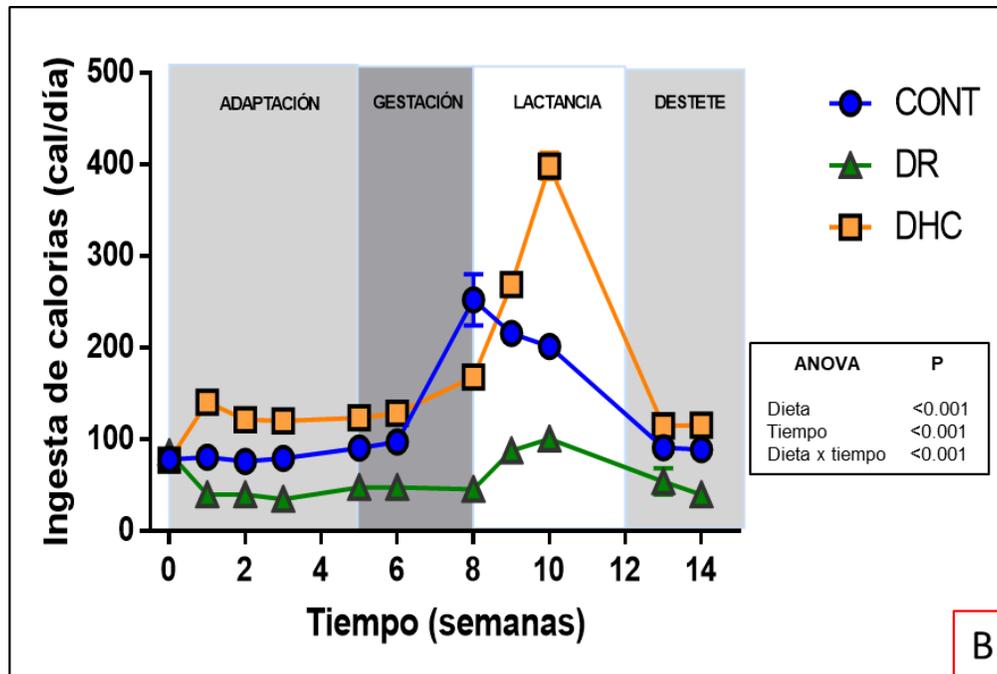


Figura 5. Ingesta de alimento (g/día) (A) e Ingesta de calorías (cal/día) (B) de ratas hembra adultas (madres) alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC) o dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Los datos son medias \pm e.e. (n=5).

1.2 Peso corporal

El peso corporal de las madres fluctuó a lo largo del tratamiento. En el periodo de adaptación al alimento se observan diferencias en el peso corporal en la semana 3, donde el peso de las madres con DR es menor respecto al grupo DHC y CONT, y el peso de las madres DHC es mayor respecto al grupo CONT. Esta tendencia se mantiene durante el periodo de gestación, siendo evidente un incremento gradual de peso en los tres grupos, correspondiente al desarrollo intrauterino de las crías. En la semana 8 en todos los grupos se presenta un descenso en el peso corporal debido al nacimiento de las crías. Durante la lactancia el grupo DR presenta un decremento de peso, a diferencia de las madres DHC y CONT que mantienen pesos similares. Después del destete las ratas DR sigue siendo menor al alcanzado por el grupo DHC y CONT y el grupo DHC alcanza pesos mayores al de los CONT ($P < 0.001$) (Figura 6A).

Al expresar los datos como ganancia de peso se hace evidente la pérdida de peso del grupo de madres DR, previamente a la gestación y posterior al destete, así como la pequeña ganancia de peso que presentan durante la gestación, en comparación con los grupos CONT y DHC. En contraste, las ratas DHC presentan una mayor ganancia de peso antes de la gestación, durante la gestación y después del destete de las crías con respecto a los demás grupos de crías, lo que muestra que la dieta hipercalórica en las ratas DHC indujo un balance energético positivo, mientras que la restricción de la ingesta en las madres DR produjo un balance energético negativo ($P < 0.001$) (Figura 6B).

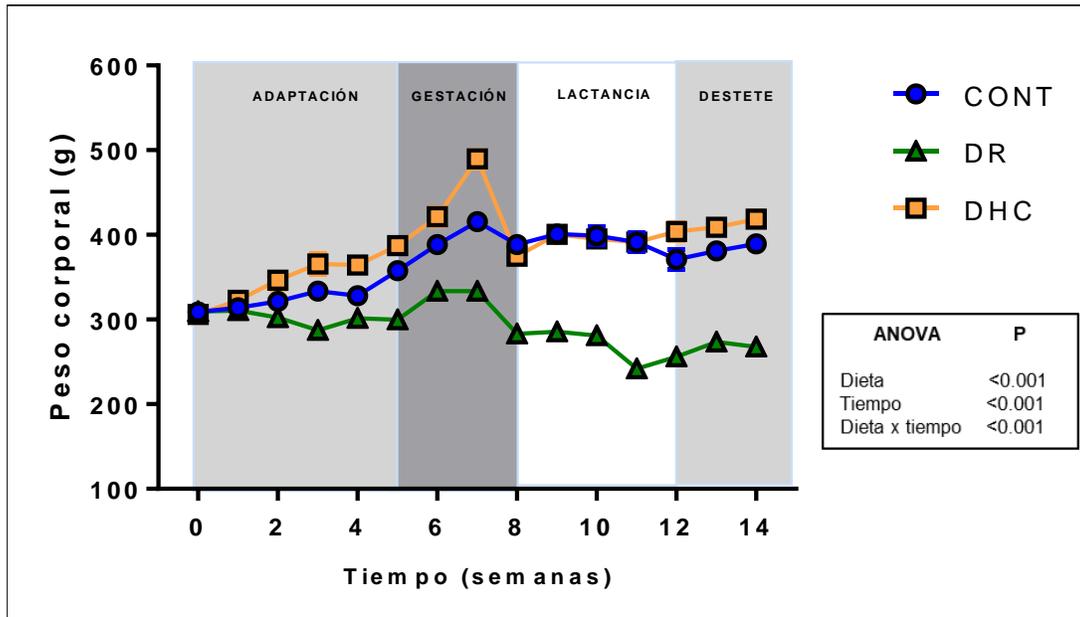


Figura 6. Efecto de la dieta sobre el peso corporal (A) y ganancia de peso (B) de ratas hembra adultas (madres) alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC) o dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Los datos son medias \pm e.e. (n=5).

1.3 Adiposidad

Las madres del grupo DHC presentaron un porcentaje de adiposidad perivisceral significativamente mayor al del grupo DR ($P < 0.002$) pero no significativo con respecto al grupo CONT (Figura 7).

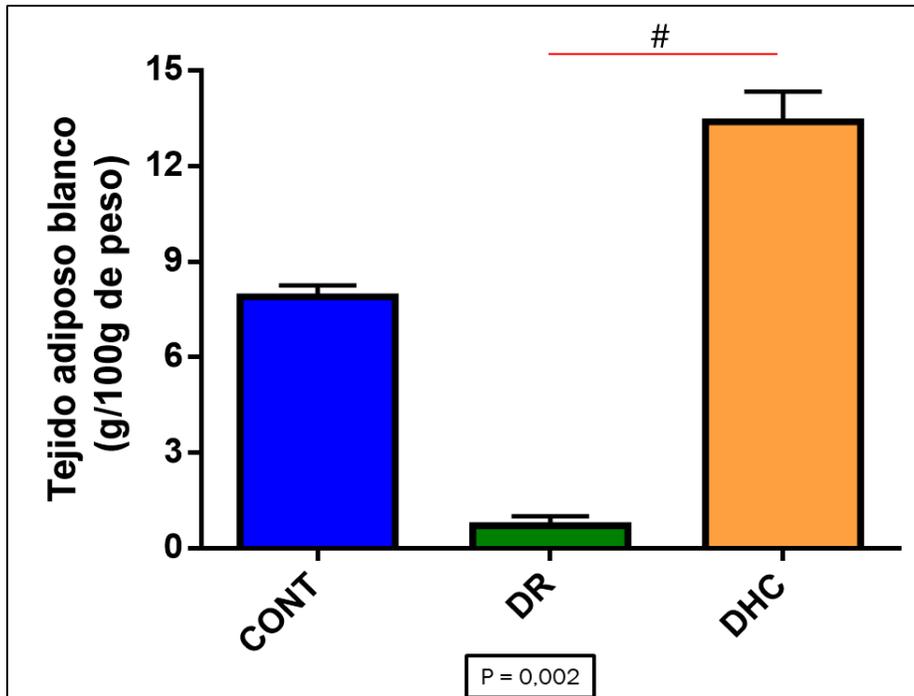


Figura 7. Porcentaje de adiposidad de ratas hembra adultas (madres) alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC) o dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Los datos son medias \pm e.e. ($n=5$). * $P < 0.005$: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT, # $P < 0.005$: diferencia entre los grupos DHC y DR.

El marcado incremento en el peso corporal y en la ingesta de energía en el grupo de ratas DHC, la pérdida de peso corporal y en la ingesta de energía en el grupo DR concuerdan con el mayor y menor porcentaje de adiposidad que se mide en tales grupos de madres, respectivamente.

1.4 Glucemia

Los grupos de madres DR y DHC presentaron diferencias significativas en los valores de glucemia en ayuno durante las etapas de adaptación y lactancia con respecto al grupo CONT ($P < 0.001$) (Figura 8).

En la etapa de adaptación, las madres DR presentaron menor glucemia con respecto a los demás grupos, mientras que la glucemia de las madres DHC y CONT no hubo diferencias. En la etapa de lactancia se presentan diferencias entre todos los grupos, donde la glucemia de DHC es mayor y la glucemia de DR menor con respecto al grupo CONT

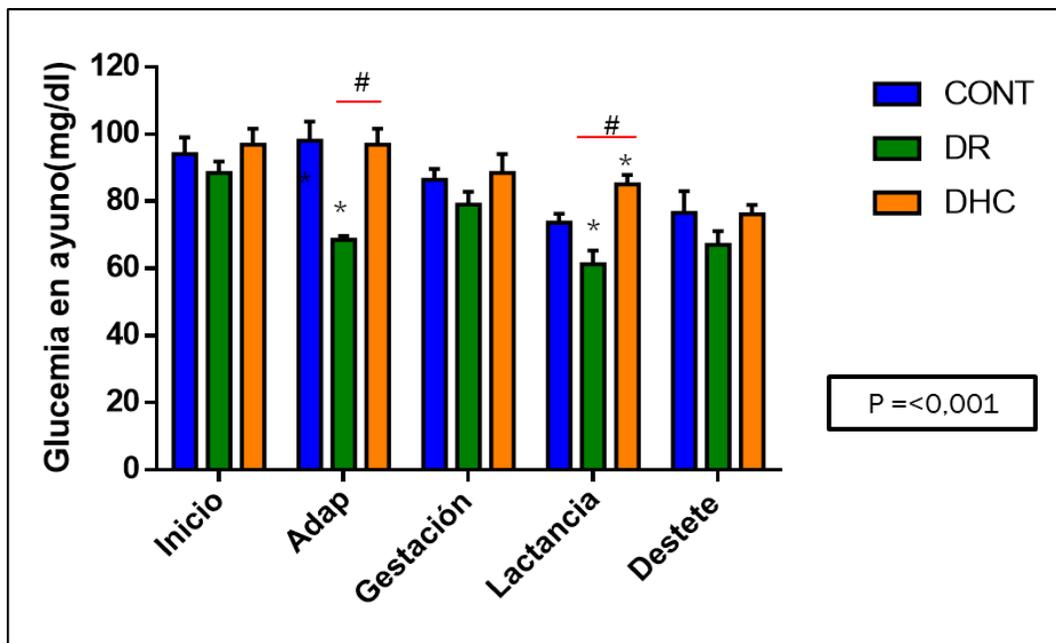


Figura 8. Glucemia en ayuno en las etapas de inicio, adaptación a la dieta, gestación, lactancia y destete de ratas hembra adultas (madres) alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC) o dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Los datos son medias \pm e.e. (n=5). * $P < 0.005$: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT, # $P < 0.005$: diferencia entre los grupos DHC y DR.

1.5 Número de crías

En la Figura 9 se muestra el número promedio de crías que tuvieron las madres de los distintos grupos de madres en estudio. El grupo de madres DHC tuvieron un número significativamente mayor de crías que los grupos CONT y DR y entre éstos últimos no se observan diferencias significativas en el número de crías.

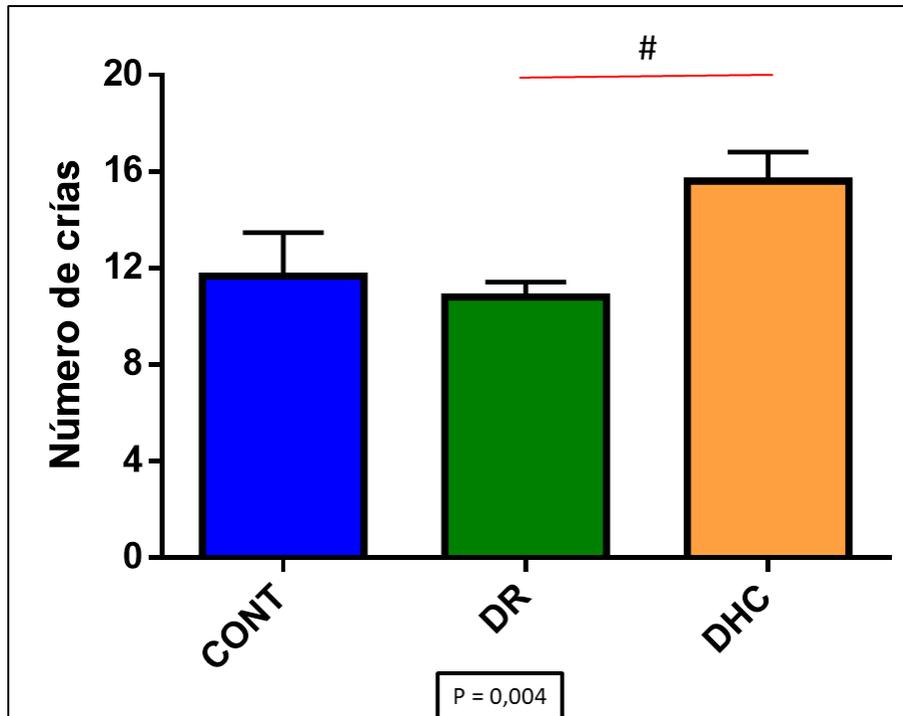


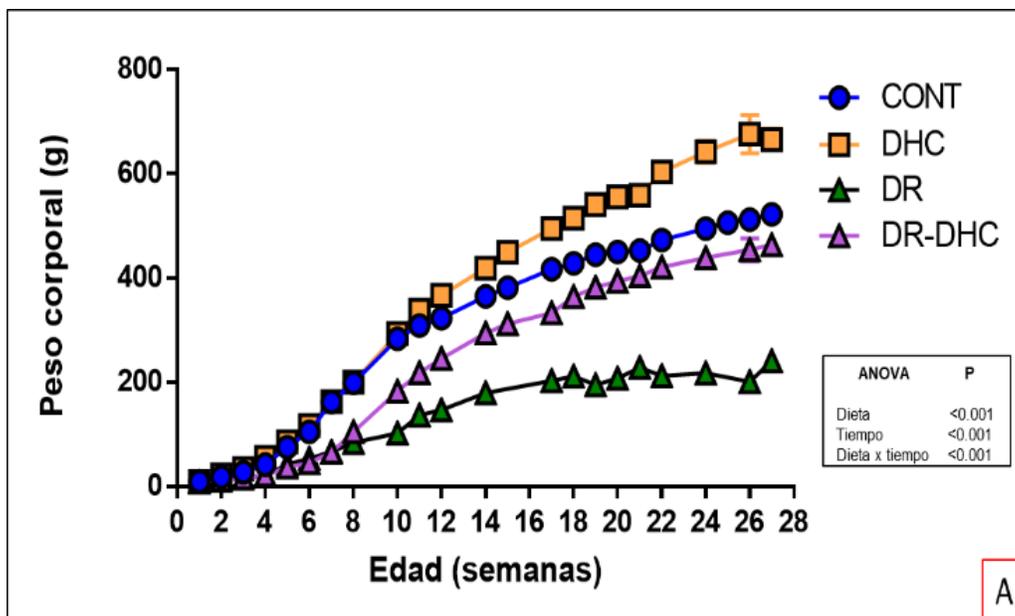
Figura 9. Numero de crías de ratas hembra adultas (madres) alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC) o dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR). Los datos son medias \pm e.e. (n=5). *P<0.005: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT, #P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR.

2. CRÍAS

2.1 Peso corporal

El peso corporal de las crías mostró un incremento gradual con el aumento de la edad. Las crías DR-DHC y DR al nacimiento son ligeramente menos pesadas respecto a los grupos CONT y DHC. Dicha tendencia se hace más evidente con el paso del tiempo ya que la pendiente correspondiente al incremento del peso es menos pronunciada en los grupos DR y DR-DHC, respecto a los CONT y DHC durante todo el tratamiento, sin embargo, a partir de la semana 6 (momento donde se cambió la dieta), la pendiente del grupo DR-DHC aumenta respecto a las crías DR. Al alcanzar la edad de 10 semanas el peso corporal de los grupos experimentales y CONT empiezan a separarse entre ellos ($P < 0.001$) (Figura 10A).

A la semana 27, el grupo DHC tiene mayor peso corporal con respecto a los demás grupos, mientras que el grupo DR es el que presenta el menor peso corporal y el grupo DR-DHC presenta mayor peso que DR, pero menor a los grupos CONT y DHC ($P < 0.001$) (figura 10B).



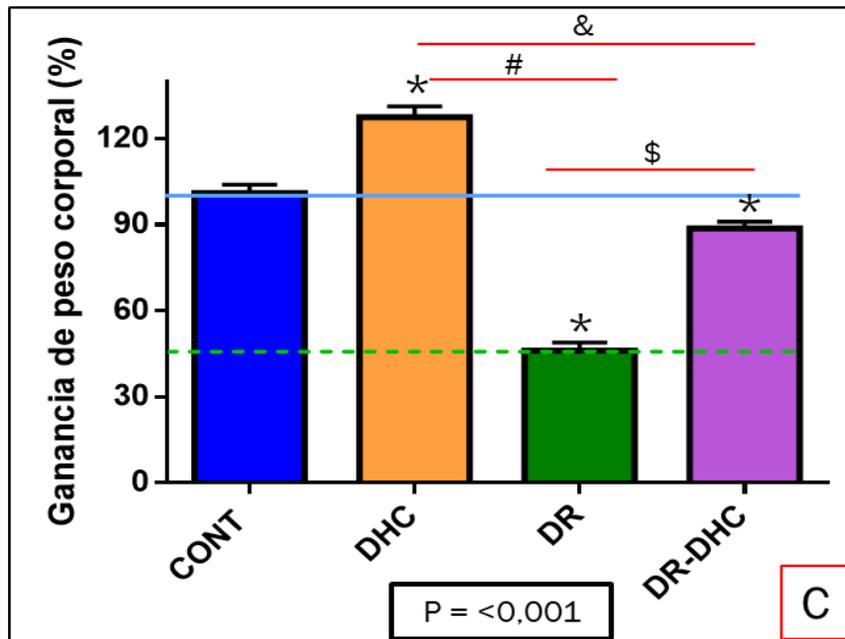
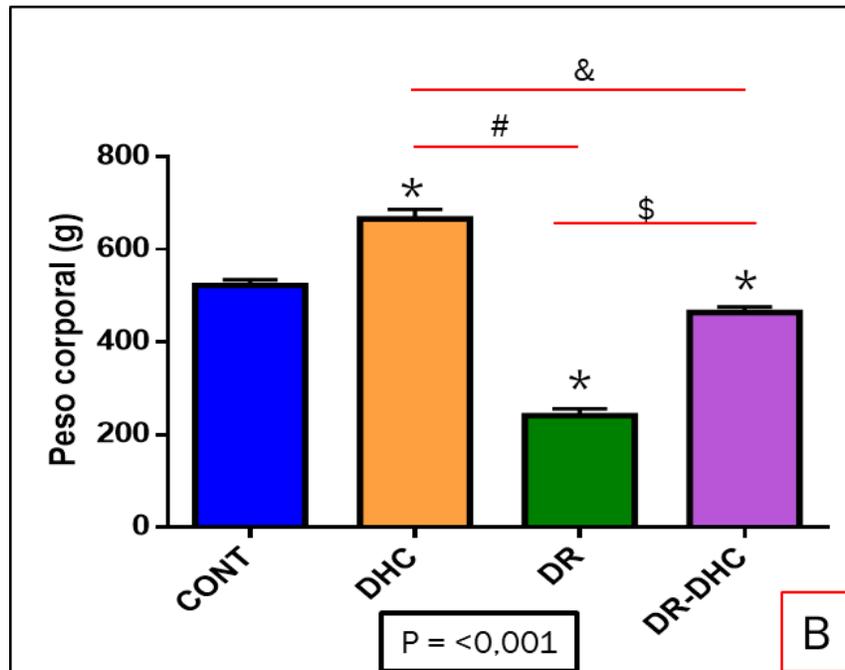
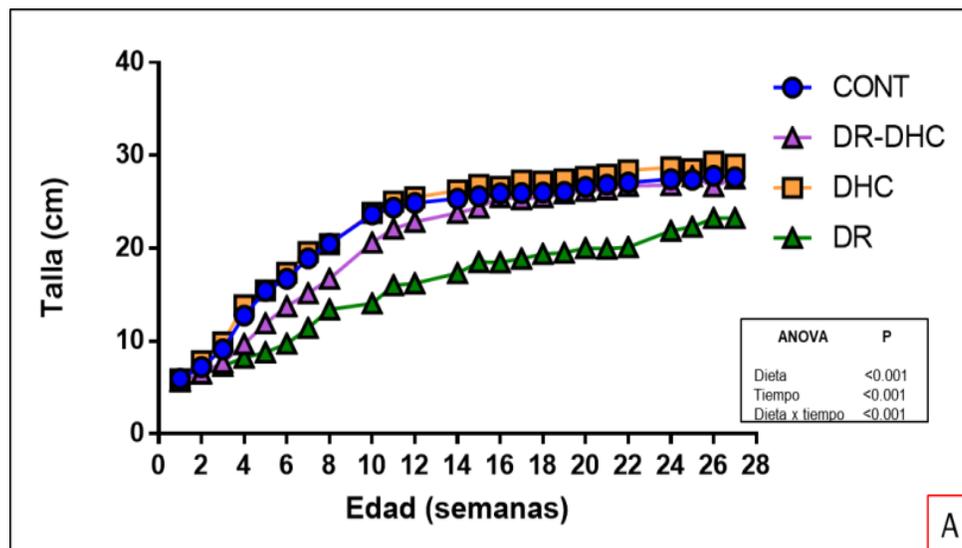


Figura 10. Efecto de la dieta sobre el peso corporal semanal (A), peso corporal final (B) y porcentaje de ganancia de peso (C) de ratas macho alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante la gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a la edad de 27 semanas. Los datos son medias \pm e.e. (n=16). *P<0.005: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT; #P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR; \$P<0.005: diferencia entre los grupos DR y DR-DHC; &P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR-DHC.

Al expresar la ganancia de peso, se presentan diferencias significativas entre los grupos ($P < 0.001$) (Figura 10C). Al final, el grupo DHC tuvo una ganancia de peso del 27.2 %, el grupo DR tuvo una disminución del peso del 53.8% y el grupo DR-DHC tuvo una disminución del 11.2% con respecto al grupo CONT y una ganancia de 46.6% con respecto al grupo DR. Lo cual nos sugiere que los animales DR-DHC son similares morfológicamente a los CONT, pero no son saludables metabólicamente ya que consumieron una dieta rica en grasas y azúcares.

2.2 Talla

La talla de los grupos mostró un aumento progresivo en las primeras 15 semanas de edad para posteriormente estabilizarse. El grupo DR-DHC presenta un incremento parecido al grupo DR desde el nacimiento hasta la semana 4, a partir de la semana 5 el incremento de las crías DR-DHC es mayor respecto a DR, pero menor a los grupos CONT y DHC. A la edad de 15 semanas las DR-DHC casi alcanzan la talla del grupo CONT ($P < 0.001$) (Figura 11A). Al final de las 27 semanas de edad, el grupo DHC presenta una mayor talla, el grupo DR tiene menor talla con respecto a los demás grupos y el grupo DR-DHC es menor a DHC, mayor a DR y similar a CONT. ($P < 0.001$) (Figura 11B).



A

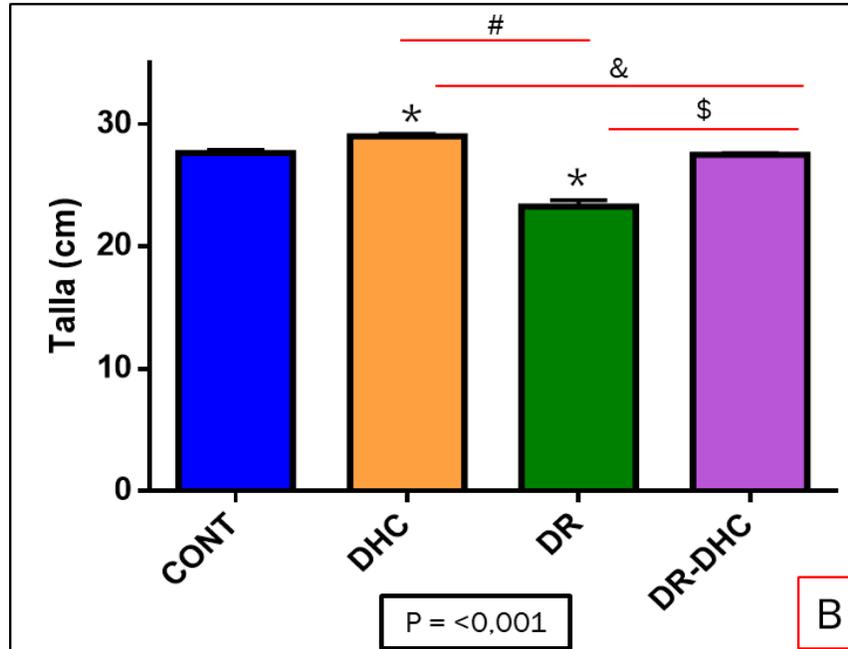


Figura 11. Efecto de la dieta sobre la talla (A) talla final (B) de ratas macho alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante la gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a la edad de 27 semanas. Los datos son medias \pm e.e. (n=16). *P<0.005: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT; #P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR; \$P<0.005: diferencia entre los grupos DR y DR-DHC; &P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR-DHC.

2.3 Peso de los distintos órganos

En la Tabla 1 se muestran los valores promedio (e.e.) del porcentaje del peso de los distintos órganos y tejidos con respecto al peso corporal de las crías. Tal y como se puede observar, se presentan diferencias significativas en el porcentaje relativo del peso del cerebro de los animales DR-DHC con respecto a los CONT; en el porcentaje del peso del páncreas del grupo DHC con respecto a los grupos CONT y DR, y finalmente, en el porcentaje del peso de los riñones de los grupos DHC y DR con respecto al grupo CONT.

Por su parte, el grupo DR-DHC presenta diferencias con respecto al DHC Y DR, pero a excepción del porcentaje del peso de los riñones, no presentan diferencias significativas en la longitud de la cabeza, longitud del cerebro, porcentajes relativos del peso del hígado y del corazón, con respecto a los animales CONT. Nuestros datos hacen evidente que tanto la desnutrición como la obesidad, ejercen efectos diferentes sobre el peso y la longitud de cada uno de los órganos extraídos de las crías, esto es, que en algunos órganos ejercen mayor efecto que en otros (Por ejemplo: el porcentaje del peso del páncreas con respecto al del corazón. Tabla 1) mientras que los animales DR-DHC no difieren de los animales CONT.

| VARIABLE (% con respecto al peso) | GRUPOS | | | | PROBABILIDAD (P) |
|-----------------------------------|------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| | CONT | DHC | DR | DR-DHC | |
| Longitud de la cabeza | 4,4 ± 0,2 | 4,5± 0,2 | 4,3± 0,2 | 4,5± 0,1 | 0,876 |
| Peso del cerebro | 0,3 ± 0,01 | 0,3 ± 0,01 | 0,7 ± 0,06 | * 0,4 ± 0,009 | 0,004 |
| Longitud del cerebro | 2,9 ± 0,04 | 2,8 ± 0,05 | 2,9 ± 0,04 | 2,9 ± 0,04 | 0,319 |
| Peso del hígado | 2,9 ± 0,1 | 2,6 ± 0,03 | 3,2 ± 0,2 | 3± 0,08 | 0,014 |
| Peso del corazón | 0,3 ± 0,01 | 0,3 ± 0,01 | 0,4 ± 0,02 | 0,4± 0,01 | 0,088 |
| Peso del páncreas | 0,4 ± 0,03 | * 0,2 ± 0,01 | # 0,5 ± 0,1 | 0,3 ± 0,02 | 0,004 |
| Peso de riñones | 0,6± 0,02 | * 0,5± 0,01 | # 0,7± 0,008 | & 0,6± 0,02 | <0,001 |

Tabla 1. Porcentaje de peso de diversos órganos con respecto al peso de ratas macho alimentadas con una dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC), dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a lo largo de 27 semanas de edad. Los datos son medias ± e.e. *P<0.005: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT; #P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR; \$P<0.005: diferencia entre los grupos DR y DR-DHC; &P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR-DHC.

2.3 Ingesta de alimento y calorías

Cada grupo de animales mantuvo una ingesta diaria de alimento particular, diferente entre sí. Al inicio del destete (semana 6) el grupo DR-DHC y el grupo DR tienen un consumo ligeramente parecido, a partir de la semana 8, la ingesta en gramos del grupo DR-DHC fue mayor con respecto al grupo DR, pero menor a los grupos CONT y DHC (Figura 12A).

En el caso del grupo DHC, presentó un consumo menor de alimento con respecto al grupo CONT durante todo el tratamiento ($P < 0.001$) (Figura 12A). La ingesta de calorías muestra que las crías DR-DHC presentan un consumo de calorías mayor respecto al grupo DR a partir de la semana 7 y similar al grupo CONT desde la semana 11 a la 15 a pesar de que consumen menor cantidad en gramos.

El grupo DHC consume más calorías a pesar de la disminución en la ingesta en gramos respecto a todos los grupos. Mientras que el grupo DR mantiene un consumo menor y constante tanto en gramos como en calorías respecto a todos los grupos, ya que se suministra una ración constante de alimento. El grupo DR-DHC tiene una ingesta de calorías mayor a los grupos CONT y DR, y menor al grupo DHC hasta las 26 semanas, ya que en la semana 27 su consumo es similar a DHC ($P < 0.001$) (Figura 12B).

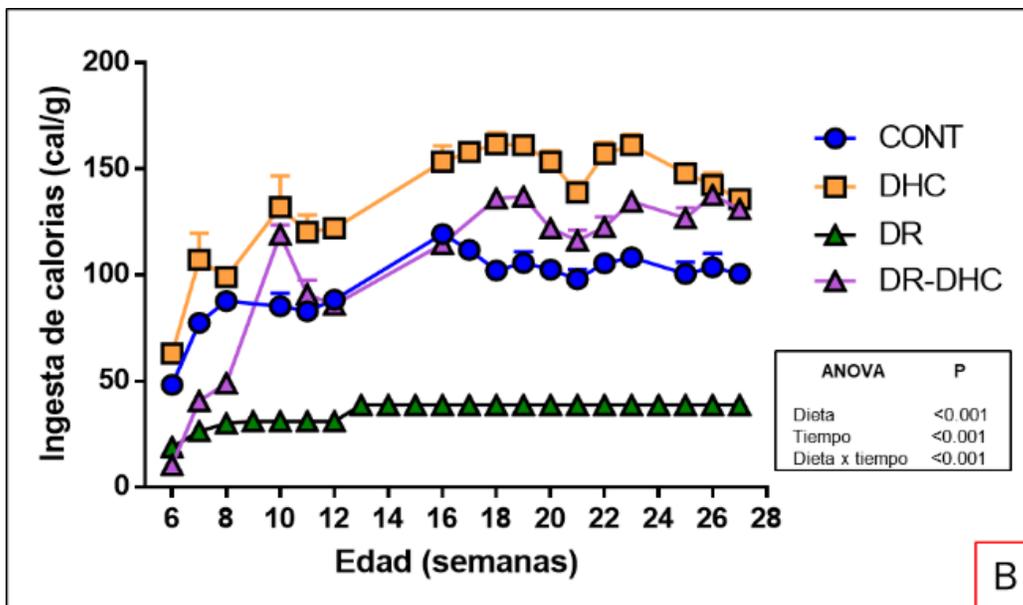
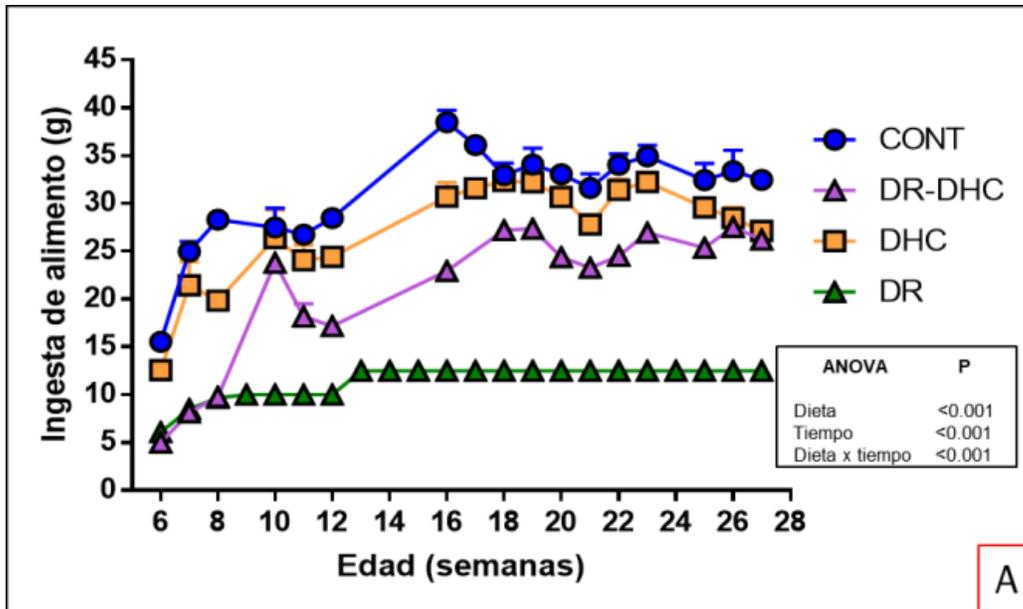


Figura 12. Ingesta de alimento (g/día) (A) e ingesta de calorías (cal/día) de ratos macho alimentadas con dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante la gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a lo largo de 27 semanas de edad. Los datos son medias \pm e.e. (n=16).

2.4 Adiposidad

Las crías del grupo DHC presentaron un porcentaje de adiposidad perivisceral (tejido adiposo blanco) significativamente mayor a la de los demás grupos, mientras que el grupo DR presentó una adiposidad significativamente menor que la de los otros grupos. En cambio, los animales DR-DHC tuvieron mayor adiposidad que el grupo DR, pero menor que la del grupo DHC y similar al grupo CONT ($P < 0.001$) (Figura 13).

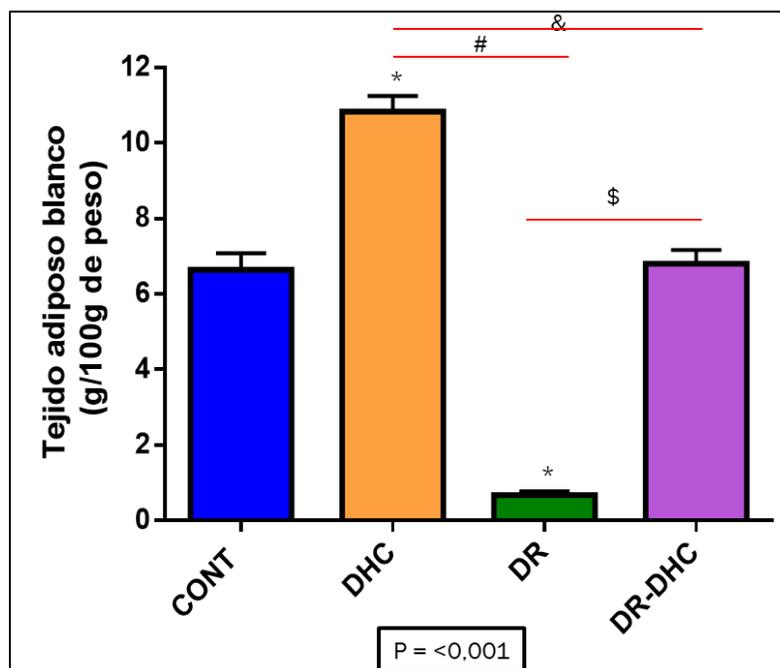
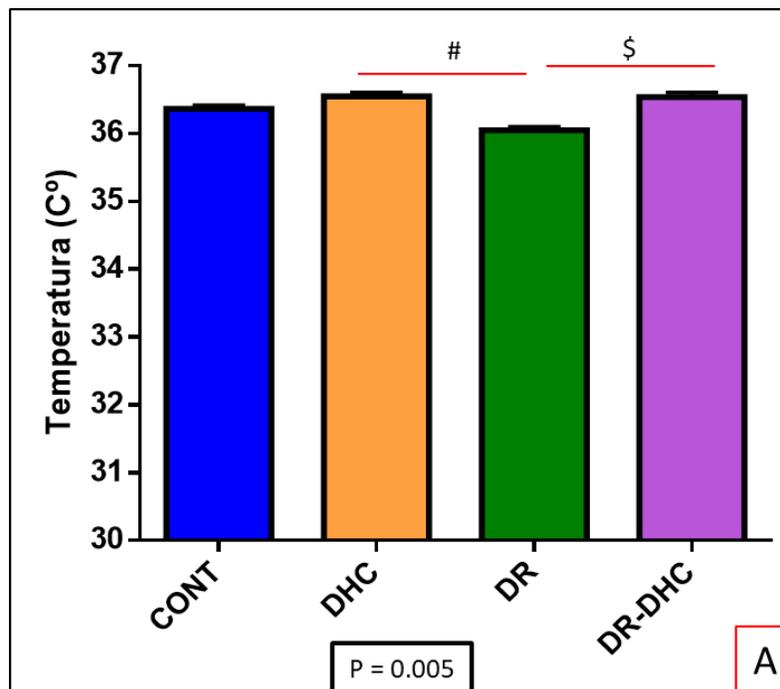


Figura 13. Porcentaje de adiposidad de ratas macho alimentadas con dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante la gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a lo largo de 27 semanas de edad. Los datos son medias \pm e.e. ($n=16$). * $P < 0.005$: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT; # $P < 0.005$: diferencia entre los grupos DHC y DR; \$ $P < 0.005$: diferencia entre los grupos DR y DR-DHC; & $P < 0.005$: diferencia entre los grupos DHC y DR-DHC.

2.5 Temperatura y tejido adiposo café (BAT)

Los animales de los grupos DR-DHC y DHC presentaron mayor temperatura corporal que la del grupo DR, ya que se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ($P = 0.005$) pero similar a la de los grupos CONT. No se observan diferencias entre los grupos CONT y DHC (Figura 14A). Por otra parte, el contenido del tejido adiposo café (g/100g de peso corporal) en el grupo DHC fue similar al del grupo CONT, pero mayor al del grupo DR y menor al del grupo DR-DHC. En cambio, el grupo DR presentó menor contenido de grasa café que el de los otros grupos. El grupo DR-DHC presentó mayor contenido de tejido adiposo café que el de los demás grupos ($P < 0.001$) (Figura 14B). Nuestros resultados sugieren que la dieta hipercalórica administrada después de la desnutrición perinatal promueve la formación del tejido adiposo café.



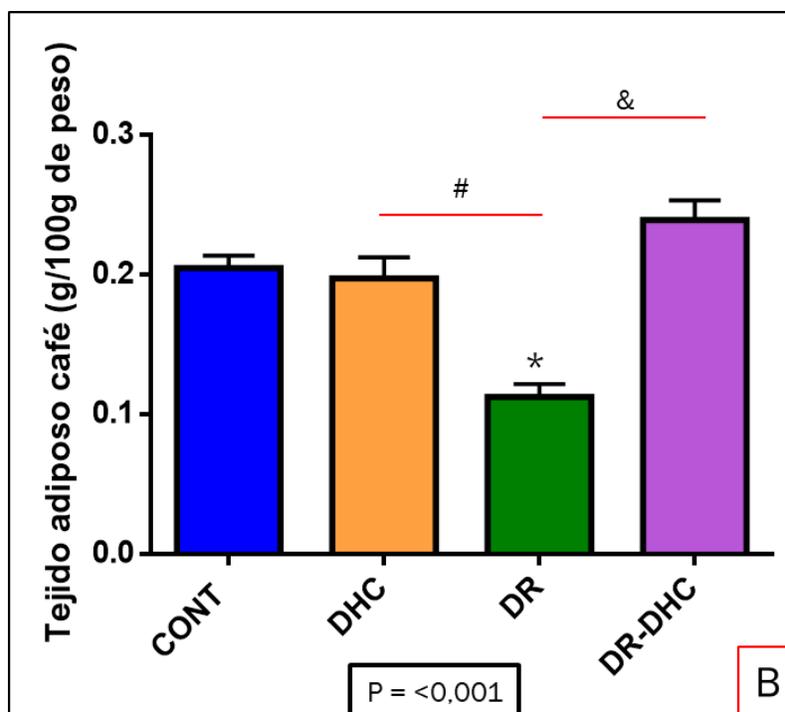


Figura 14. Temperatura (A) y porcentaje de tejido adiposo café (B) de ratas macho alimentadas con dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante la gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a lo largo de 27 semanas de edad. Los datos son medias \pm e.e. (n=16). *P<0.005: diferencia significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT; #P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR; \$P<0.005: diferencia entre los grupos DR y DR-DHC; &P<0.005:

2.6 Glucemia en ayuno y prueba de tolerancia a la glucosa

Los datos obtenidos en la prueba de glucemia en ayuno indican que el grupo DHC presento mayor glucemia que los demás grupos, mientras que la glucemia del grupo DR fue menor. En cambio, la glucemia en ayuno del grupo DR-DHC fue significativamente mayor que la de los grupos CONT y DR ($P < 0.001$) (Figura 15A). De acuerdo con la curva de tolerancia a la glucosa, después de la administración de glucosa exógena, la glucemia en los animales DHC fue mayor y presento menor grado de recuperación que la de los demás grupos. En cambio, la glucemia del grupo DR aumento ligeramente y presento una recuperación rápida.

Mientras que el grupo DR-DHC presento un aumento y recuperación similar al grupo CONT ($P < 0.001$) (Figura 15B).

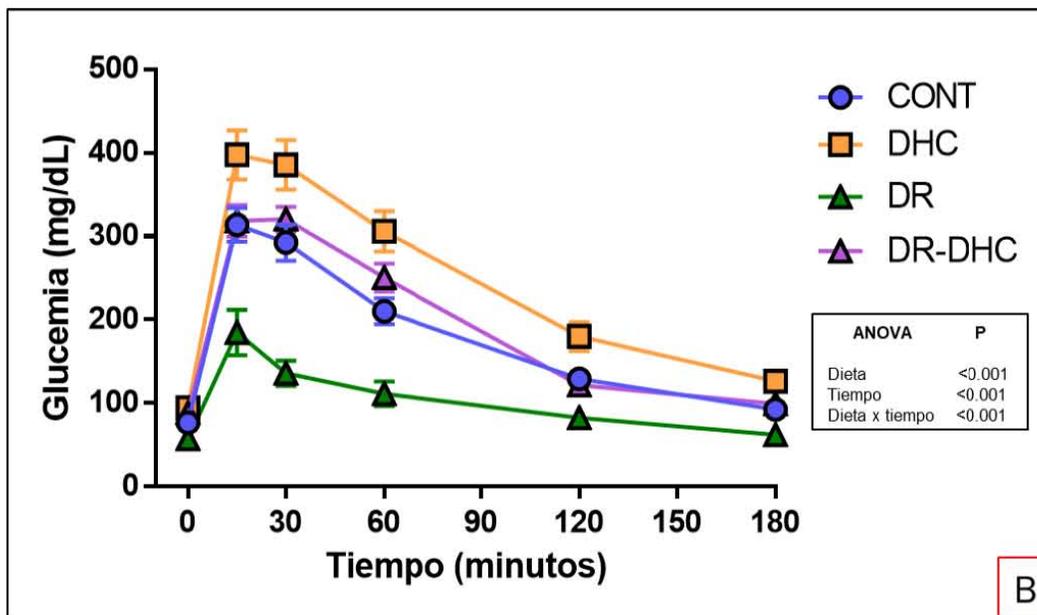
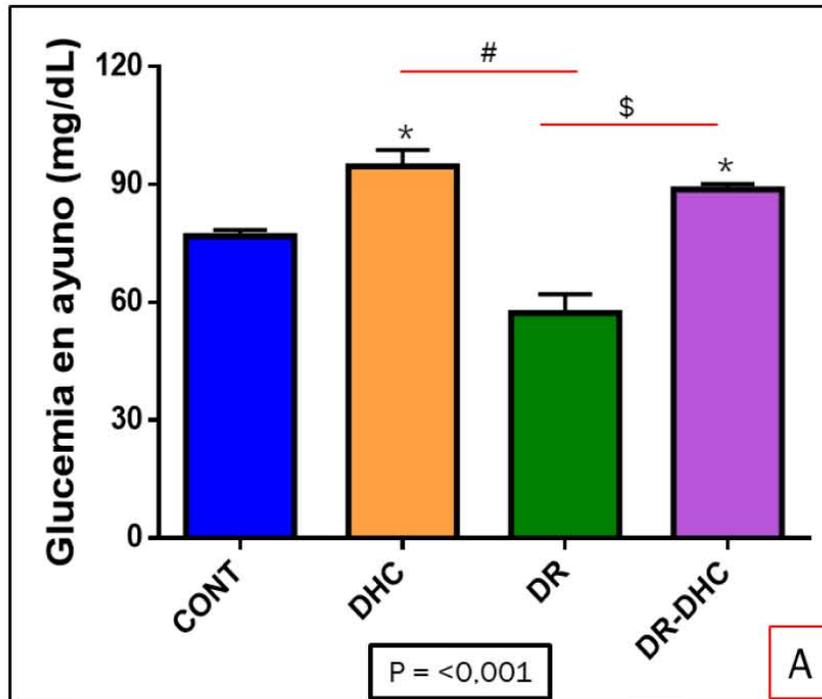


Figura 15. Glucemia en ayuno (A) y prueba de tolerancia a la glucosa (B) de ratas macho alimentadas con dieta balanceada para roedores (CONT); dieta hipercalórica (DHC); dieta restringida (restricción del 50% respecto al consumo del grupo control) (DR) o dieta restringida durante la gestación y lactancia y dieta hipercalórica después del destete (DR-DHC) a lo largo de 27 semanas de edad. Los datos son promedios \pm e.e. ($n=16$). * $P < 0.005$: diferencia

significativa entre los grupos DHC, DR Y DR-DHC con respecto al CONT; #P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR; \$P<0.005: diferencia entre los grupos DR y DR-DHC; &P<0.005: diferencia entre los grupos DHC y DR-DHC.

DISCUSIÓN

La dieta de los individuos está influenciada por una extensa gama de factores, tanto de índole social (estilo de vida) o socioeconómicos (pobreza), como de disponibilidad de alimentos, drogadicción, así como de salud (pobre asimilación de nutrientes). Tales factores modifican la cantidad y calidad de los nutrientes que componen la dieta de los individuos. De presentarse alteraciones en el contenido nutricional de los alimentos pueden conducir a un desequilibrio entre el consumo y el gasto de calorías de los individuos, lo que les generaría un desbalance energético y una pérdida o aumento del peso corporal (desnutrición y obesidad, respectivamente). Tales desbalances energéticos podrían a su vez conducir a la generación de otras patologías, como la diabetes, la hiperglicemia o hipoglicemia, hipertensión, etc.

Con frecuencia, los cambios en la talla y en el peso de los individuos han sido utilizados como indicadores morfométricos de los estados nutricionales de los individuos, particularmente en los humanos, siendo el índice de masa corporal el más utilizado para estimar de manera simple y rápida el grado de obesidad o desnutrición (Mataix, 2008). En este sentido, ambas condiciones alimenticias están asociadas a cambios en el metabolismo energético que se reflejan en la composición corporal y en alteraciones morfológicas y funcionales de los distintos órganos, tejidos y/o sistemas de los organismos (Cogswell y Yip, 1995). En la mayoría de los estudios en donde se han analizado los efectos de la obesidad o la desnutrición, tales condiciones alimenticias se han sido evaluadas de manera independiente (sin embargo, véase Black y cols 2008; Gugusheff y cols., 2013). Ante ello, en el presente estudio se implementó un modelo animal en el que estuviesen combinadas ambas condiciones alimenticias, las cuales consistieron en

restringir el consumo del alimento proporcionado a la rata madre (40-50% del alimento consumido por ratas madre control) durante la gestación y la lactancia y posteriormente al destete, aportar a las crías una dieta hipercalórica (alimento combinado con grasa y azúcares).

Nuestros datos muestran que la disponibilidad de las diferentes dietas genera cambios en el peso corporal materno, lo que conlleva a una disminución importante de éste en el grupo desnutrido (por el consumo restringido del 50% de la ración normal); en cambio en el grupo DHC, nuestros resultados muestran un aumento significativo de peso en las madres, antes y durante la gestación, ello asociado al alto contenido de grasas y azúcares del alimento proporcionado y consumido por tal grupo de ratas, con respecto al grupo control. Lo anterior se ve reflejado además en la ingesta de calorías, ganancia de peso corporal y adiposidad. La evidencia anterior permite suponer que las crías de cada uno de los distintos grupos de ratas madres están sujetas a distintas condiciones intrauterinas, unas con un exceso de nutrimentos y otras, a un aporte limitado de los mismos.

Se ha demostrado que tanto la desnutrición como la obesidad materna contribuyen a generar diferentes condiciones metabólicas en los individuos, tales como síndrome metabólico y enfermedades crónicas. En algunas circunstancias, los fetos de madres con condiciones nutricionales adversas o en exceso, deben adaptarse a un aporte limitado o excesivo de nutrientes, a través de cambios en su fisiología y metabolismo (fenómeno conocido como programación fetal) que podrían ser el origen de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión etc.) que se llegan a presentar a lo largo de la vida de los individuos (Popkin, 2001; Lillycrop y cols, 2009).

La evidencia experimental obtenida en este estudio indica que el peso y la talla de las crías, al momento del nacimiento, fue similar en las crías de los cuatro grupos experimentales. El peso corporal del grupo DR-DHC se comporta de manera similar al grupo DR hasta la semana 6 posnatal (dos semanas posdestete), y presenta un incremento de peso que se puede asociar al cambio de dieta (de una restringida a una con alto contenido de grasas y azúcares) así como a la disponibilidad *ad libitum* de la misma a partir de la semana 7, la cual se mantiene hasta el final del tratamiento, aunque el peso fue menor con respecto a los grupos DHC y CONT. Las ratas DHC presentaron mayor ganancia de peso y mayor peso corporal, así como mayor porcentaje de adiposidad al final del tratamiento. Esta evidencia permite sugerir que existen factores nutricionales que son capaces de programar al organismo y favorecer la acumulación de tejido adiposo, asimismo el aumento excesivo de este tejido es generado por un desbalance energético, donde la entrada excesiva de calorías favorece la acumulación de reservas energéticas en forma de grasa y que gradualmente genera un aumento de peso (Jéquier y Tappy, 1999; Garibay y Miranda, 2008). Por otra parte, los valores de adiposidad del grupo DR-DHC fueron inferiores a los del grupo DHC, a pesar de que a ambos grupos se mantenían con una dieta hipercalórica, pero esta diferencia podría explicarse si se considera que el grupo de crías DR-DHC proviene de una condición de desnutrición predestete (gestacional y lactancia) caracterizada por bajo peso y talla corporal, en donde, la habilidad para almacenar grasa como reserva energética es conferida por los progenitores únicamente como una ventaja de supervivencia en períodos de restricción calórica (Stern, 2000), mientras que las crías del grupo DHC ya tenían antecedentes maternos a la condición de obesidad, por lo que las crías presentaron mayor peso con respecto a los demás grupos. También se puede observar que al someter a los grupos DHC y DR-DHC a la dieta hipercalórica se

presenta una reducción de la ingesta de alimento con respecto al grupo CONT, ello posiblemente debido a la naturaleza de la dieta (alta en grasas y carbohidratos), y se explica a que los individuos no pueden ingerir más de lo que pueden metabolizar (Desai y cols., 1996), además de que existen mecanismos de compensación para mantener el balance energético, aunque, no son del todo eficientes (Jéquier y Tappy, 1999). Nuestros resultados también evidencian diferencias significativas en el peso del cerebro del grupo DR-DHC con respecto a los CONT, en el peso del páncreas del grupo DHC con respecto a los grupos CONT y DR, y finalmente en el peso de los riñones de los grupos DHC y DR con respecto al grupo CONT, y el grupo DR-DHC presenta diferencias con DHC Y DR, pero no con los CONT. Lo anterior permite sugerir que los órganos más afectados en su peso por la alimentación restringida o en exceso de carbohidratos fueron el cerebro, el páncreas y los riñones. Conviene mencionar que se necesitaría realizar otro tipo de estudios en donde se determine si se presentan alteraciones en el funcionamiento de tales órganos.

En cuanto a los datos correspondientes a la talla, los animales del grupo DHC presentan mayor talla, mientras que el grupo DR tiene menor talla con respecto a los demás grupos y el grupo DR-DHC tiene una talla semejante a la del grupo CONT y menor a la del grupo DHC, aunque mayor al del grupo DR. A pesar de lo anterior, tanto el peso como la talla y la adiposidad del grupo DR-DHC no alcanzan los niveles de los grupos CONT Y DHC, lo que sugiere que la dieta hipercalórica posterior al destete no pudo compensar el retraso del crecimiento inducido por la desnutrición perinatal.

Con respecto a la temperatura corporal, este es un parámetro que permite inferir la tasa metabólica basal de los individuos. En diferentes modelos de

sobrealimentación, se han observado respuestas compensadoras que involucran un aumento en la temperatura de los individuos como un mecanismo que les permite aumentar el gasto energético mediante la activación de la termogénesis facultativa mediada por el sistema simpático-adrenal per se, o por la interacción del sistema simpático adrenal y las hormonas tiroideas a nivel del tejido adiposo café, produciendo así un incremento en el gasto energético de los individuos (Landsberg, 1986; Cooling y Blundell, 1998; Weyer 2000). De acuerdo a nuestros resultados, las ratas del grupo DR-DHC aumentaron significativamente su temperatura con respecto al grupo DR, lo que podría indicar que la dieta hipercalórica posdestete (posterior a la desnutrición perinatal), indujo el aumento de temperatura de ese grupo de ratas. De lo anterior, podría suponerse que tal incremento de temperatura es una indicación de que los animales de este grupo tuvieron un mayor gasto calórico.

Nuestros resultados también permiten sugerir que la desnutrición materna, durante la gestación y lactancia, induce la programación fetal de los mecanismos metabólicos de ahorro de energía, los cuales se echan a andar en el momento en que los individuos son expuestos a una sobrenutrición. Ante lo cual, los animales tendrían la predisposición de desarrollar hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hiperleptinemia, además de ser un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, así como a problemas relacionados con la disminución en la sensibilidad a insulina y desarrollo de síndrome metabólico (Rolland-Cachera 2006), características de la obesidad mórbida. En este sentido, los resultados del grupo DR-DHC muestran concentraciones mayores de glucosa en ayuno con respecto al grupo CONT y DR, pero menores al grupo DHC, lo que sugiere que la dieta hipercalórica después de desnutrición perinatal genera cambios en los niveles de glucosa que podrían incrementar e igualar al grupo DHC, aunque

para demostrar que las ratas presentan síndrome metabólico se necesitan hacer mas análisis.

La dieta materna, la habilidad materna de movilizar y transportar nutrientes y la estructura y función placentaria con su flujo de nutrientes hacia el feto, son los que garantizan una adecuada nutrición. Si la madre no puede suplir la demanda, ocurre una malnutrición fetal, que resulta en: 1) una adaptación para disminuir la demanda; 2) prótidos y precursores y finalmente moléculas inadecuados para el crecimiento, lo cual repercute en los siguientes tejidos y órganos: riñones (disminución del número de nefrones), hígado (disminución de la sensibilidad a la insulina y del IGF-1), páncreas (disminución de las células beta y de la secreción de insulina), músculos, grasa y huesos (disminución del tejido muscular y óseo, con aumento de la grasa y disminución de la sensibilidad a la insulina), cerebro (en centros de control del apetito hay una resistencia a la leptina e inclusive puede haber una disminución real de la leptina, en el eje hipotálamo hipofisario-adrenal (aumento de corticoesteroides y aumento de la maduración temprana) (Fall, 2011). Por lo anterior, es conveniente enfatizar la enorme importancia que tiene una adecuada alimentación de las madres durante la gestación y la lactancia, para que las crías tengan las condiciones nutricionales, metabólicas, hormonales y de factores de crecimiento apropiadas para su adecuado desarrollo posnatal.

Finalmente, nuestros resultados también indican que a pesar de que las ratas macho desnutridos perinatalmente, pero re-alimentados posdestete con una dieta alta en grasas y carbohidratos, presentan parámetros corporales semejantes a los de los animales control, también presentan alteraciones en los parámetros metabólicos analizados (grasa corporal y glucemia). Lo anterior, abre la necesidad de estudiar a

este modelo animal (DR-DHC) desde otros puntos de vista, tales como el fisiológico, bioquímico y/o conductual.

CONCLUSIONES

Madres:

- La dieta hipercalórica desarrolla obesidad en las madres ya que induce un balance energético positivo el cual genera un mayor almacenamiento de reservas en forma de grasa y mayor ganancia de peso antes, durante y después de la gestación.
- El modelo materno de desnutrición empleado induce un balance energético negativo que genera una reducción en el almacenamiento de la adiposidad, pérdida acelerada de peso corporal antes, durante y después de la gestación.

Crías:

- Las crías provenientes de madres obesas presentan mayor ingesta de calorías, peso corporal, talla, adiposidad perivisceral, glucemia en ayuno y menor tolerancia en la glucosa.
- Las crías que se mantuvieron con dieta restringida presentan una disminución en la ingesta de calorías, peso corporal, talla, adiposidad perivisceral, temperatura corporal, glucemia en ayuno y mayor tolerancia a la glucosa.
- Las crías provenientes de madres desnutridas y que posteriormente fueron sometidas a una dieta hipercalórica presentan similitudes en las primeras etapas del desarrollo con el grupo desnutrido en peso corporal, talla e ingesta de calorías; y al realizar el cambio de dieta la ingesta calórica es similar al grupo control; y en la etapa adulta similar al grupo obeso.
- Al final del tratamiento (6 meses posnatal) se ven reflejados cambios en el peso corporal, ganancia de peso, talla, tejido adiposo blanco y café,

temperatura corporal y glucemia en ayuno, respecto a las crías de los distintos grupos de tratamiento de esta misma edad.

- Estos resultados sugieren que el proceso de programación materna tiene la capacidad de generar adaptaciones en los mecanismos que permiten mantener el balance energético de una manera eficiente, a pesar de un cambio drástico en la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Crespo, M., Gonzalez-Matias, L., Gil-Lozano, M., Fontans-Paz, S., Romani-Perez, M., Vigo-Gago, E. y Mallo-Ferrer, F. (2009). Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinol Nutr* 56(06): 317-330.
2. Amen-Ra, N. (2006). Humans are evolutionarily adapted to caloric restriction resulting from ecologically dictated dietary deprivation imposed during the Plio-Pleistocene period. *Med Hypothesis*. 66:978-98.
3. Ávila-Curiel A., Shamah-Levy T., Galindo-Gómez C., Rodríguez-Hernández G. y Barragán-Heredia L. (1998). La desnutrición infantil en el medio rural mexicano. *Salud Pública Mex*; 40 (2): 150-160.
4. Bagnol, D. (2004). G protein-coupled receptors in hypothalamic circuits involved in metabolic diseases. *Curr. Opin. Drug Discov. Develop.* 7: 665-682.
5. Berney, D., Desai, M., Palmer, D., Greenwald, S., Brown A., Hales C. y Berry C. (1997). The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat páncreas: major structural changes and their recuperation. *J Pathol*. 183:109-115.
6. Black R., Allen L, Bhutta Z, Caulfield L, de Onis M., Ezzati M., Mathers C. y Rivera J. (2008). Maternal and Child Undernutrition Study Group. *The Lancet*, 371: 243–260.
7. Bowman, B. y Russell, R. (2003). Conocimientos actuales sobre nutrición. EUA. OMS/OPS.
8. Bouchard C. (1989). Genetic factors in obesity. *Med Clin North Am*. 73:67-81.

9. Bouchard C. (2008). Gene-environment interactions in the etiology of obesity: defining the fundamentals. *Obesity (Silver Spring)*16: p. Suppl 3: S5-S10.
10. Bursztein, S., Elwyn, H, Azkanazi, J. y Kinnery, M. (1989). Energy metabolism, indirect calorimetry and nutrition. EUA. Williams & Wilkins p 266.
11. Bukowiecki L., Collet A., Follea N., Guay G., y Jahjah L. (1982). Brown adipose tissue hyperplasia: a fundamental mechanism of adaptation to cold and hyperphagia. *Am J Physiol.* 242: E353-9.
12. Bukowiecki L., Gélöën A. y Collet A. (1986). Proliferation and differentiation of brown adipocytes from interstitial cells during cold acclimation. *Am J Physiol*; 250: C880-7.
13. Canizales-Quinteros S. (2008). Aspectos genéticos de la obesidad humana. *Rev Endocrinol y Nutr.* 9-15.
14. Chechi K. y Cheema S. (2006). Maternal diet rich in saturated fats has deleterious effects on plasma lipids of mice. *Exp Clin Cardiol.* 11:129–35.
15. Clapham J.C. (2012). Central control of thermogenesis. *Neuropharmacol.* 63:111-123.
16. Cogswell, M. y Yip, R. (1995). The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Sem Perinatol.* 19:222-40.
17. Cooling J. y J Blondel. (1998). Differences in energy expenditure and substrate oxidation between habitual high fat and low-fat consumers (phenotypes). *Int J Obes Relat Metab Disord.* 22:612-618.
18. Desai M., Crowther N., Lucas A. y Hales N. (1996). Organ selective growth in offspring of protein restricted mothers. *Brit. J. Nutr.* 76: 591-603.

19. Dobbing J. (1968). Vulnerable periods in developing brain. *Appl neurochemistry*. Philadelphia: F.A. Davis Co. 287-316 p.
20. Elbein S. (1997). Obesity: common symptom of diverse gene-based metabolic dysregulations. The genetics of human noninsulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Nutr*. 127: 1891S-1896S.
21. Fall C. 2011 Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. *Ann Hum Biol*; 38 (4): 410-428.
22. FAO, WFP, IFAD. (2012). The state of food insecurity in the world 2012. Economic growth is necessary but not sufficient to accelerate reduction of hunger and malnutrition. Rome: FAO.
23. FAO. (2014). ¿Por qué la nutrición es importante? Segunda conferencia internacional sobre nutrición. 2014
24. FAO. (2018). El hambre en el mundo sigue aumentando, advierte un nuevo informe de la ONU 2018. Fomentando la resiliencia en aras de la paz y la seguridad alimentaria. Roma, FAO.
25. Fariñas-Rodríguez, L., Melendez-Minobis, M., Martínez, Z., Travieso, Y., Posada, A. y Dujarric, M. (2005). Control de la alimentación y leptina. *Rev Cubana Invest Biome*. 24 (1):47-53.
26. Flanagan D., Moore V., Godsland I., Cockington R., Robinson J. y Phillips I. (2000). Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 278: E700- E706.
27. Forsdahl A. (1977). Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med*. 31; 91-95.

28. García B. y Obregón M. (1997). Norepinephrine potentiates the mitogenic effect of growth factors in quiescent brown preadipocytes: relationship with uncoupling protein messenger ribonucleic acid expression. *Endocrinology*.138: 4227-33.
29. Garibay N y Miranda A. (2008). Impacto de la programación fetal y la nutrición durante el primer año de vida en el desarrollo de la obesidad y de sus complicaciones. *Bol Med Hosp Inf México*; 65:451-467.
30. Garofano, A. Czernichow, P. y Breant B. (1997). In utero undernutrition impairs rat beta- cell development. *Diabetologia*. 49: 2939-2947.
31. González A. (1999). Consenso Mexicano de Resistencia a la Insulina y Síndrome Metabólico. *Rev Mex Card*. 10(1): 3-18.
32. Goran M., Dumke K., Bouret S., Kayser B., Walker R. y Blumberg B. (2013). The obesogenic effect of high fructose exposure during early development. *Nat Rev Endocrinol*. 1-7.
33. Gugusheff J., Vithayathil M., Ong Z. y Muhlhausler B. (2013). The effects of prenatal exposure to a ‘junk food’ diet on offspring food preferences and fat deposition can be mitigated by improved nutrition during lactation. *J Dev Orig Health Dis*. 4:348–57.
34. Gutiérrez J., Rivera-Dommarco J., Shamah-Levy T., Villalpando-Hernández S., Franco A. y Cuevas-Nasu L. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
35. Hales, C. y Barker, D. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35, 595-601.

- 36.Hales, C., Desai, M., Ozanne, S. y Crowther, N. (1996). Fishing in the steam of Diabetes: from measuring Insulin to the control of fetal organogenesis. *Biochemical Society Transactions*. 24: 341-350.
- 37.Hartil K., Vuguin P., Kruse M., Schmucl E., Fiallo A., Vargas C., Matthew J., Warner J., Jelicks L. y Maureen J. (2009). Maternal substrate utilization programs the development of the metabolic syndrome in male mice exposed to high fat in utero. *Pediatr Res*. 66:368–73.
- 38.Harrold, J. (2004): Leptin leads hypothalamic feeding circuits in a new direction. *Bioessays*. 26: 1043-1045.
- 39.Hoeijmakers L., Lucassen P. y Korosi A. (2015). The interplay of early-life stress, nutrition, and immune activation programs adult hippocampal structure and function. *Front Mol Neuroscience*. 7: 103.
- 40.Hofman P., Cutfield W., Robinson E., Bergman R., Menon R., Sperling M. y Gluckman P. (1997). Insulin Resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*; 82:402-406.
- 41.Hulbert A. y Else P. Basal metabolic rate: history, composition, regulation, and usefulness. (2004). *Physiol Biochem Zool*; 77: 869-76.
- 42.Ji Y., Wu Z., Dai Z., Sun K., Wang J. y Wu. G. (2015). Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 27:1-8.
- 43.Jéquier E., Tappy L. (1999). Regulation of body weight in humans. *Physiol Rev*. 79:451-480.
- 44.Landsberg L. (1986). Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. *Q J Med*. 61:1081-1090.

45. Levine J., Eberhardt N. y Jensen M. (1999). Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*. 283: 212-4.
46. Lieberman L. (2003). Dietary, evolutionary, and modernizing influences on the prevalence of type 2 diabetes. *Am Rev Nutr*. 23: 345-377.
47. Lillycrop K., Hanson M y Burdge G., Newman J. Y Ross M (eds). (2009). Early life origins of human health and disease. Basel Karger, USA, 11-20pp.
48. Lucas A. (1991). Programming by early nutrition in man. *Ciba found Symp*. 156: 38-50.
49. McAninch E. y Bianco A. (2014). Thyroid hormone signaling in energy homeostasis and energy metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 1311:77-87.
50. Mars, M., De Graaf, C., De Groot, L. y Kok, F. (2005). Decreases in fasting leptin and insulin concentrations after acute energy restriction and subsequent compensation in food intake. *Am J Clin Nutr*. 81:570-7.
51. Mataix V. (2008). Nutrición y alimentación humana “II. Situaciones fisiológicas y patológicas. Tomo II. Editorial Ergon, Madrid pp: 753.
52. Mataix V., Echevarría E., Martínez de Victoria E. y Rodríguez G. (2008). Regulación del balance de energía corporal. En: Mataix V.J. (Ed.), Nutrición y alimentación. (pp 889-906). España: Oceano.
53. McMillen, C. y Robinson J. (2005). Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev*. 85: 571-633.
54. Morton G., Cummings D., Baskin D., Barsh G. y Schwartz M. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 443:289-295.

55. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. (1988). Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav*; 44:645-9.
56. Neel J. (1999). The “thrifty genotype” in 1998. *Nutrition Rew.* 57(5): S2-S9.
57. Nivoit P., Morens C., Van Assche F., Jansen E., Poston L., Remacle C. y Reusens B. (2009). Established diet-induced obesity in female rats leads to offspring hyperphagia, adiposity and insulin resistance. *Diabetologia.* 52:1133-42
58. Nuñez-Farfan J. y Eguiarte E. (1999). La evolución biológica. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias, Instituto de Ecología, CONABIO, Editorial y Litografía Regina de los Angeles, S.A. México, D.F. 457 p.
59. Obregón, M. (2007). Obesidad, termogenesis y hormonas tiroideas. *Rev Esp Obes.* 5 (1): 27-38.
60. Palou A., Serra F., Bonet M.L., Picó C. (2000). Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr.* 39:127-144.
61. Park, A. y Bloom, S. (2005): Neuroendocrine control of food intake. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 21: 228-233.
62. Petry, C., Ozanne, S. y Hales, C. 2001. Programming of intermediary metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 185: 81-91.
63. Phillips D. (1998). Birth weight and the future development of diabetes: a review of the evidence. *Diabetes Care*; 21(2 suppl): 150B-155B.
64. Popkin B. (2001). Nutrition in transition: The changing global nutrition challenge. *Asia Pac J Clin Nutr*; 10: S13-S18.

- 65.Prescott J., Read, M. y Coursin D. (1975). Brain function and malnutrition. Neuropsychological methods assesment. New York, USA. John Wiley and sons. 103-112 p.
- 66.Racotta P.R. (2002). Obesidad. En: Racotta P.R. Metabolismo energético en el humano un enfoque cuantitativo. México: Instituto Politécnico Nacional. 127-151
- 67.Ravelli, G., Stein, Z. y Susser, M. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England Journal of Medicine* 295, 349-353.
- 68.Ravelli A., van der Meulen J., Michels J., Osmond C., Baker D., Hales C. y Bleker O. (1998). Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet*. 351 (9097): 173-177.
- 69.Ravussin E., Lillioja S., Knowler W., Christin L., Freymond D. y Abbott W. (1988). Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*. 318: 467-72.
- 70.Rawana S., Clark K., Zhong S., Buison, Chackunkal S. y Jen KL. (1993). Low dose fructose ingestion during gestation and lactation affects carbohydrate metabolism in rat dams and their offspring. *J Nutr*; 123:2158–65.
- 71.Resnick, O., Morgane, P., Hasson, R. y Miller M. (1982). Overt and hidden forms of chronic malnutrition in the rat and their relevance to man. *Neurosci Biobehav Rev*. 6: 55-75.
- 72.Ricquier, D., Nechad, M. y Mory, G. (1982). Ultrastructural and biochemical characterization of human brown adipose tissue in pheochromocytoma. *J Clin Endocr Metabol*. 54: 803-7.

73. Rolland-Cachera M., M. Deheeger, M. Maillot y F. Bellisle. (2006). Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *Int J Obes*; S4: S11-17.
74. Rolls, J. y Hammer A. (1995). Fat, carbohydrate, and the regulation of energy intake. *Am J Clin Nutr*. 62(suppl):1086s-95s.
75. Samuelsson A., Matthews P., Argenton M., Christie M., McConnell J. y Jansen E. (2008). Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 51:383–92.
76. Scaglioni S., C. Arrizza, F. Vecchi, S. Tedeschi. (2011). Determinants of children's eating behavior. 6 Suppl):2006S-2011S.
77. Schwartz, W., Baskin G., Kaiyala J. y Woods C. (1999). Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr*. 69:584-96.
78. Sepúlveda-Amor J., Ángel Lezana M., Tapia-Conyer R., Luis Valdespino J., Madrigal H., Kumate J. (1990). Nutritional status of preschool children and women in Mexico: results of a probabilistic national survey. (Spanish). *Gaceta Médica de México*. 126 (3): 207-224.
79. Shamah T., M. Amaya, A. Castellanos y L. Cuevas. (2015). Desnutrición y obesidad: doble carga en México. *Revista digital universitaria*. 5:1-17.
80. Silva J.E. (2006). Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*. 86:435-464.
81. Snoeck, A., Remacle, C., Reusens, B. y Hoet, J. (1990). Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine páncreas. *Biol Neonate*. 57; 107-118.

82. Stern M., M. Bartley, R. Duggirala y B. Bradshaw. 2000. Birth weight and the metabolic syndrome: Thrifty phenotype or thrifty genotype? *Diabetes Metab Rev*;16: 88-93.
83. Swaab, D. (2004): Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int. Rev. Cytol.* 240: 305-355.
84. Toni, R.; Malaguti, A.; Benfenati, F., Martini, L. (2004): The human hypothalamus: a morpho-functional perspective. *J Endocrinol. Invest.* 27 (Supl. 6): 73-94.
85. Vickers, M., Breier, B., Cutfield, W., Hofman, P. y Gluckman, P. (2000). Fetal origins of hyperphagia, obesity and hypertension and its postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol.* 279: E83–E87
86. Vickers M., Clayton Z., Yap C y Sloboda D. (2011). Maternal fructose intake during pregnancy and lactation alters placental growth and leads to sex-specific changes in fetal and neonatal endocrine function. *Endocrinology*; 152:1378–87.
87. Weinsier R., Hunter G., Heini A., Goran M. y Sell S. (1998). The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med.* 105 (2): 145-150.
88. Weyer C., R. Pratley, D. Salbe, C. Bogardus, E. Ravussin y A. Tataranni. (2000). Energy expenditure, fat oxidation, and body weight regulation: a study of metabolic adaptation to long-term weight change. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:1087-1094.
89. Winick, M. y Noble, A. (1966). Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *Journal of Nutrition.* 89, 300-306.
90. Winick, M., Fish, I. y Rosso, P. (1968). Cellular recovery in rat tissues after a brief period of neonatal malnutrition. *Journal of Nutrition.* 95, 623-626.

91. Winick, M. (1971). Cellular changes during placental and fetal growth. *American Journal of Obstetrics Gynecology* 109, 166-176.
92. World Health Organization. (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. WHO Obesity Technical Report Series 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
93. World Health Organization (WHO). (2009). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra,
94. World Health Organization. World Health Organization (WHO). (2012). Obesidad y sobrepeso. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
95. World Health Organization (WHO). (2016). ¿Qué es la malnutrición? <https://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>
96. Yajnik C. y Chittaranjan S. (2001). The insulin resistance epidemic in India: fetal origins, later lifestyle, or both? *Nun Rev.* 59: 1-9.
97. Yajnik C. (2004). Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nun.* 134: 205-210.