

Desarrollo de enfermedades endocrinológicas sistémicas en el adulto desde la hipótesis de la programación fetal



Fernando Suárez Obando^a, Ignacio Zarante Montoya^a y Camila Céspedes Salazar^b

^aServicio de Genética Médica. Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. Colombia.

^bServicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de San Ignacio.

El desarrollo de la hipótesis de Barker¹ de la programación fetal ha abierto un extenso campo de investigación en el origen fetal de las enfermedades adultas. La asociación entre retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), que refleja un estado nutricional y metabólico anormal del feto, el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y diversas manifestaciones de la resistencia sistémica a la insulina ha sido confirmada por diversos estudios^{2,3}. En este artículo se discuten los principales argumentos de la hipótesis de Barker, sus posibles explicaciones moleculares y las perspectivas encaminadas a su demostración.

Origen fetal de las enfermedades del adulto: programación

La programación fetal se ha propuesto como el mecanismo por el cual un estímulo dado, en un momento crítico del crecimiento y desarrollo, altera de manera permanente la estructura y la función tisulares, y tiene consecuencias en el resto de la vida del individuo. Esta concepción se ha establecido desde la biología del desarrollo hace más de 100 años, el término programación fetal se ha acuñado a partir de la evidencia de que la impronta genómica en las aves tiene lugar a través de mecanismos ambientales que influyen en el desarrollo embrionario⁴. El traslado de esta hipótesis al desarrollo de enfermedades crónicas en los adultos se debe al profesor David Barker, de la Universidad de Southampton, quien, a partir del estudio comparativo de los datos meticulosamente registrados por la partera Ethel Margaret Burnside de los nacimientos en Hertfordshire (Inglaterra) desde 1911 a 1948, encontró una relación entre el peso y la talla de los recién nacidos con su estado de salud en su vida adulta. Esto le sugirió que el RCIU era un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares¹. La evidencia recogida en diferentes estudios animales y en humanos^{5,6} sugiere que muchas enfermedades de los adultos pueden ser inducidas por la manipulación del ambiente fetal. La importancia relativa de factores ambientales y genéticos es incierta. Se han planteado 2 propuestas principales como las causas de esta programación: la sobreexposición fetal a glucocorticoides⁷ y la desnutrición fetal⁸. La consecuencia de estos estímulos se evidencia como un RCIU y tendría como efecto el desarrollo futuro de enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión que, en conjunto, pueden explicarse por la resistencia tisular a la acción de la insulina⁹. La principal polémica sobre la programación fetal se centra en establecer si la causa de la asociación es genética o ambiental.

Correspondencia: Dr. F. Suárez Obando.
Genética Médica. Instituto de Genética Humana.
Pontificia Universidad Javeriana.
Avda. No Aplica 7, 40. Edificio 32, 4.º piso. Bogotá. Colombia.
Correo electrónico: fernando-suarez@javeriana.edu.co

Recibido el 27-9-2004; aceptado para su publicación el 3-11-2004.

RCIU y la programación fetal

El RCIU se refiere al crecimiento fetal insuficiente, donde el feto en desarrollo o el recién nacido tienen un peso menor que 2 desviaciones estándar o menor que el percentil 3 por debajo de la media esperada para la edad gestacional¹⁰. Para otros autores la definición de RCIU se asigna a los recién nacidos con peso y longitud al nacimiento por debajo del percentil 10 para su edad gestacional², teniendo en cuenta que, en sentido estricto, el RCIU se manifiesta en el momento en que la célula y los tejidos en desarrollo no pueden alcanzar el máximo potencial de crecimiento, aunque lo posean desde la formación del cigoto. Así, los productos afectados por anomalías genéticas pueden tener un peso inferior a lo esperado para la edad gestacional, pero no entran en la definición de RCIU porque tienen un bajo potencial de crecimiento, desde la fecundación o desde la formación del blastocisto¹¹. La incidencia del RCIU varía entre el 2 y el 3% de nacidos vivos⁶ y la importancia de su diagnóstico radica en que los recién nacidos con RCIU tienen una tasa de mortalidad y un riesgo de hipoxia intraparto 7 y 8 veces mayores respectivamente, que los recién nacidos normales. Además se ha descrito un riesgo metabólico mayor asociado a hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia¹². Las principales causas relacionadas con el RCIU se resumen en la tabla 1¹³. Las complicaciones principales de RCIU anteparto son la muerte fetal, generalmente después de la semana 35, oligohidramnios y sufrimiento fetal intraparto¹⁴. Las complicaciones neonatales comprenden broncoaspiración, circulación fetal persistente, encefalopatía hipóxica, hipoglucemia, hipocalcemia e hipotermia¹⁵. Las consecuencias a largo plazo comprenden talla baja, desarrollo psicomotor anómalo y posible desarrollo de trastornos endocrinológicos en la edad adulta³, estos últimos comprendidos en la hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto¹⁶. Las causas del RCIU varían según la fisiopatología de la causa: materna, fetal o placentaria. En el caso de la hipertensión inducida por el embarazo, se ha

TABLA 1

Causas maternas, placentarias y fetales de retraso del crecimiento intrauterino¹³

Maternas	Placentarias	Fetales
Preeclampsia	Placenta previa	Infección fetal (TORCH)
Hipertensión crónica	Rotura de placenta	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad renal crónica	Infarto placentario	Embarazos múltiples
Colagenosis	Placenta <i>circunvalata</i>	
Diabetes con afección vascular	Placenta pequeña en mujer hipertensa	
Anemia grave	Hemangiomas placentarios	
Enfermedades cardíacas	Corioangiomas	
Desnutrición grave	Endovasculitis hemorrágica	
Tabaquismo		
Alcoholismo		
Drogadicción		
Medicamentos: propanolol, cumarínicos		

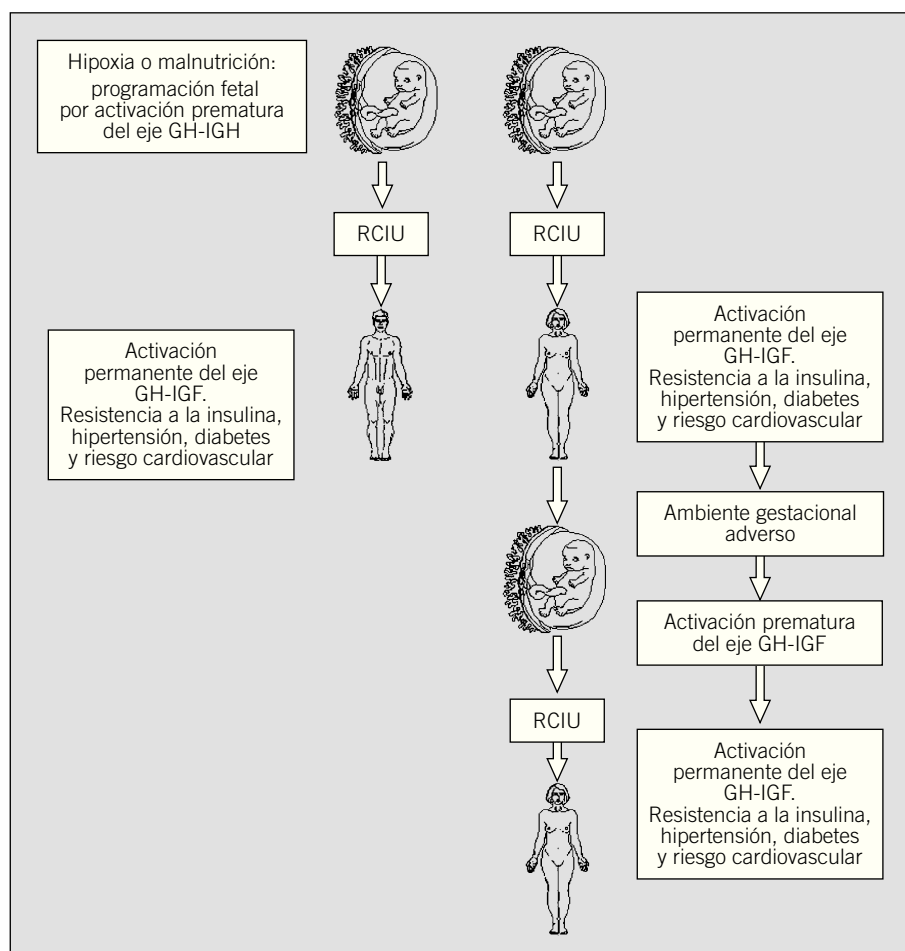


Fig. 1. La agresión inicial genera la activación del eje GH-IGF, que desencadena la programación fetal que tendrá consecuencias en la vida adulta. En la mujer afectada crearán un ambiente adverso al feto en desarrollo que pondrá nuevamente en activación el eje y perpetuará la programación. En el varón sólo se presentarán las consecuencias de la programación. GH-IGF: hormona de crecimiento; factor de crecimiento insulinoide. RCIU: retraso del crecimiento intrauterino.

involucrado al receptor de angiotensina 1A como un subtipo de receptor que predispone a un estado hipertensivo gestacional¹⁷ y una posterior insuficiencia placentaria, con la consecuente carencia de adecuado riego sanguíneo fetal. Para el caso de la relación entre RCIU y diabetes gestacional con afección vascular, se ha implicado a la glucosilación vascular, que desencadena insuficiencia placentaria y déficit del riego sanguíneo¹⁸. El punto de convergencia de las diversas etiologías involucradas en la insuficiencia placentaria (tabaquismo, vasculitis y anemia, entre otros) es la disminución en la presión de oxígeno placentaria, que a su vez es lo que determina los procesos de placentación y regula la transcripción de diversos genes en los que se destaca el factor de crecimiento endotelial (VEGF). La reducción de la presión de oxígeno se relaciona directamente con disminución de la transcripción del VEGF, y restringe la proliferación del citotrofoblasto, la invasión de la decidua y la remodelación de las arterias espirales¹⁹. Esto suscita una placenta insuficiente por carencia de adecuadas estructuras vasculares. El factor ambiental primario que regula el crecimiento feto-placentario es la suplencia de nutrientes. Esta suplencia depende de los valores nutricionales de la madre y del flujo sanguíneo al sitio de implantación²⁰. De manera similar a la deficiencia de oxígeno, la deficiencia nutricional genera un crecimiento anormal por ausencia de nutrientes. La principal consecuencia derivada de la insuficiencia placentaria originada por carencias nutricionales o bajas presiones de oxígeno es el RCIU, pero éste es la manifestación de un trastorno metabólico generalizado del feto. Las enfermedades que el afectado por

RCIU tiene mayor riesgo de presentar están relacionadas, principalmente, con la resistencia a la insulina. La programación fetal del eje hormona del crecimiento-factor de crecimiento insulinoide (GH-IGF) se ha propuesto como principal candidato para explicar la relación entre el retraso y la enfermedad del adulto²¹. Este eje compuesto por la GH, el tipo 1 (IGF-1) y la proteína de unión a IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) se activa prematuramente como consecuencia del estrés hipóxico o nutricional. La expresión prematura de los receptores para el IGF (IGF-IRS) se ha encontrado en las placentas de fetos afectados por RCIU²². Se ha demostrado, además, que en pacientes con diabetes tipo 1 los valores de los componentes del eje están elevados y esa elevación es la causante de la microangiopatía diabética²³. Así, la activación prematura y la elevación de los valores de los factores mencionados tendrían un efecto deletéreo sobre la vasculatura fetal, que se perpetúa por la afección de la microvasculatura con consecuencias en la vida adulta. Se genera así un desequilibrio metabólico, como un círculo vicioso, iniciado en el estrés fetal, que tiene como consecuencia la afección vascular y se perpetúa por la alta presión sanguínea, resistencia a la insulina y activación permanente del eje².

Influencias intergeneracionales

La influencia intergeneracional se define como el conjunto de factores ambientales experimentados por una generación que influyen en la salud, el crecimiento y el desarrollo de la siguiente²⁴. La agresión inicial al feto en desarrollo se

evidencia con RCIU, la activación prematura y permanente del eje GH-IGF, el incremento progresivo de la presión arterial, la resistencia a la insulina y el incremento del riesgo cardiovascular. Si el RCIU se asocia al riesgo cardiovascular, éste puede llevar a una «herencia» de predisposición a bajo peso al nacer en la siguiente generación y el posterior riesgo cardiovascular (fig. 1). Esta programación podría afectar a las siguientes generaciones por diversos mecanismos: *a)* los atributos genéticos se manifiestan de manera similar que en la madre; *b)* las condiciones ambientales extrínsecas persisten a través de varias generaciones; *c)* las experiencias adversas *in utero* pueden afectar permanentemente al desarrollo y crecimiento de la mujer, lo que a su vez genera un ambiente adverso en el feto en desarrollo²⁵. De esto se desprende que el paso entre generaciones, si está exclusivamente relacionado con el ambiente, se perpetúa sólo en caso de fetos femeninos; los fetos masculinos presentarán las consecuencias del ambiente adverso pero no lo transmitirán a la siguiente generación.

Adaptación posnatal

La programación *in utero* no es la única forma propuesta de transmitir la anomalía del desarrollo embrionario y fetal a la vida adulta. La adaptación neonatal de los afectados por RCIU es más lenta que en los niños sin retraso y permanecen en un estado de inmadurez, lo que genera un aumento continuo de cortisol que puede producir hipertensión y aumento de riesgo cardiovascular en los adultos²⁶. Esta programación posnatal también puede tener efectos intergeneracionales. Un ejemplo de este mecanismo sería la sobrenutrición en el período neonatal, que tendría efectos en el metabolismo de la glucosa y la alteración en el desarrollo de un futuro feto²⁷.

Mecanismos epigenéticos

Estos mecanismos se refieren a modificaciones externas al ADN que se transmiten a las siguientes generaciones y tienen un papel relevante en los mecanismo de programación. El control de la expresión de los genes mediante la epigenénesis comprende algunos mecanismos, como la metilación del ADN y la metilación y modificación de la maquinaria de empaquetamiento de la cromatina, a través de acetilación de histonas²⁸. Estas modificaciones influyen en la expresión genética y se establecen temprano en el desarrollo, generan patrones que se mantienen durante toda la vida y afectan al fenotipo sin alterar la secuencia de ADN. La expresión variable de alelos idénticos dentro de una población se debe a modulación epigenética, y no a diferencias genéticas o a influencias ambientales en la vida adulta²⁹.

La programación fetal de origen ambiental tiene su origen en la predisposición genética

La asociación entre el RCIU y el ulterior desarrollo de enfermedades en el adulto está bien documentada, pero el desarrollo de la hipótesis de Barker no se limita únicamente a la resistencia a la insulina, sino que abarca también anomalías hematológicas derivadas de la insuficiencia placentaria³⁰, desarrollo de anomalías inmunológicas³¹ y desarrollo de trastornos psiquiátricos, como depresión en la infancia³². También parece claro que los efectos de la programación fetal no se limitan a la primera generación. De hecho, los efectos intergeneracionales pueden enmascarar una predisposición genética a la enfermedad cardiovascular. Existe también alguna evidencia, a partir de estudios en humanos,

de que acontecimientos no genéticos pueden asociarse a la transmisión intergeneracional de los riesgos de la enfermedad³³. Sin embargo, cualquier impacto de estos efectos intergeneracionales resulta de la interacción de genes con el ambiente prenatal y posnatal, teniendo como base una susceptibilidad genética que puede transmitirse a través de generaciones y verse reflejada en la presencia de enfermedades sistémicas, tipo resistencia a la insulina, en una misma familia. Así, la importancia de cualquier efecto en diferentes poblaciones será variable y de difícil cuantificación.

Prevención proyectada a varias generaciones

La evidencia recogida en diversos modelos animales y estudios epidemiológicos indica que los factores intergeneracionales no genómicos operan produciendo efectos a través de numerosas generaciones. Los efectos intergeneracionales de la programación pueden tener implicaciones importantes en políticas de salud pública³⁴ principalmente en los países en desarrollo³⁵. Las políticas encaminadas a mejorar la salud de una generación, como las dirigidas a mejorar la salud materno-fetal o disminuir la obesidad, verán reflejados sus beneficios en las siguientes generaciones, debido a que, si se aseguran las condiciones adecuadas del desarrollo fetal, se establecerá el posterior desarrollo embrionario normal, que a su vez derivará en una nueva generación reproductivamente sana con una alta probabilidad de originar adultos sanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barker D. The midwife, the coincidence, and the hypothesis. *BMJ*. 2003;20:327:1428-30.
2. Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:150-7.
3. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul*. 2000;34:33-6.
4. Hølemans K, Aerts L, Van Assche FA. Fetal growth restriction and consequences for the offspring in animal models. *J Soc Gynecol Inves*. 2003;10:392-9.
5. Langley SC, Browne RF, Jackson AA. Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets in utero. *Comp Biochem Physiol*. 1994;109:223-9.
6. Ghezzi F, Tibiletti MG, Raio L, Di Naro E, Lischetti B, Taborelli M, et al. Idiopathic fetal intrauterine growth restriction: a possible inheritance pattern. *Prenat Diagn*. 2003;23:259-64.
7. Clark PM. Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the fetal origins of adult disease hypothesis. *Eur J Pediatr*. 1998;157Suppl 1:S7-10.
8. Vonnahme KA, Hess BW, Hansen TR, McCormick RJ, Rule DC, Moss GE, et al. Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol Reprod*. 2003;69:133-40.
9. Gurel D, Ozer E, Altunyurt S, Guclu S, Demir N. Expression of IGR-IR and VEGF and trophoblastic proliferative activity in placentas from pregnancies complicated by IUGR. *Pathol Res Pract*. 2003;199:803-9.
10. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:756-62.
11. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;101:575-83.
12. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1596-9.
13. Botero LF. Teoría y normas para el manejo de entidades Gineco-obstétricas. Tomo 1. Bogotá: CEJA; 1995.
14. Yu CK, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20:535-40.
15. Yunis KA, Beydoun H, Tamim H, National Collaborative Perinatal Neonatal Network. Maternal predictors of small-for-gestational age in uncomplicated births. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79:33-5.

16. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999; 24;319:245-9.
17. Saito T, Ishida J, Takimoto-Ohnishi E, Takamine S, Shimizu T, Sugaya T et al. An essential role for angiotensin II type 1a receptor in pregnancy-associated hypertension with intrauterine growth retardation. *FASEB J*. 2004;18:388-90.
18. Padmanabhan R, Shafiullah M. Intrauterine growth retardation in experimental diabetes: possible role of the placenta. *Arch Physiol Biochem*. 2001;109:260-71.
19. Challier JC, Uzan S. The human placenta and its pathologies: focus on oxygen. *Med Sci (Paris)*. 2003;19:1111-20.
20. Clapp JF 3rd. Maternal carbohydrate intake and pregnancy outcome. *Proc Nutr Soc*. 2002;61:45-50.
21. Holt RI. Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:392-7.
22. Gurel D, Ozer E, Altunyurt S, Guclu S, Demir N. Expression of IGR-IR and VEGF and trophoblastic proliferative activity in placentas from pregnancies complicated by IUGR. *Pathol Res Pract*. 2003;199:803-9.
23. Radetti G, Paganini C, Antoniazzi F, Pasquino B, Valentini R, Gentili Let al. Growth hormone-binding proteins, IGF-I and IGF-binding proteins in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res*. 1997;47:110-5.
24. Emanuel I. Maternal health during childhood and later reproductive performance. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;477:27-39.
25. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genomic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *J Endocrinol*. 2004;180:1-16.
26. Jackson JA, Wailoo MP, Thompson JR, Petersen SA. Early physiological development of infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F46-50.
27. Laychock SG, Vadlamudi S, Patel MS. Neonatal rat dietary carbohydrate affects pancreatic islet insulin secretion in adults and progeny. *Am J Physiol*. 1995;269:E739-44.
28. Rakyen V, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic inheritance. *Curr Biol*. 2003;13:R6.
29. Rakyen VK, Preis J, Morgan HD, Whitelaw E. The marks, mechanisms and memory of epigenetic states in mammals. *Biochem J*. 2001;356:1-10.
30. Baschat AA, Harman CR, Gembruch U. Haematological consequences of placental insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89: F94.
31. Bernard F, Picard C, Cormier-Daire V, Eidenschenk C, Pinto G, Bustamante JC et al. A novel developmental and immunodeficiency syndrome associated with intrauterine growth retardation and a lack of natural killer cells. *Pediatrics*. 2004;113:136-41.
32. Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry*. 2004;184:28-33.
33. Rimal RN. Intergenerational transmission of health: the role of intrapersonal, interpersonal, and communicative factors. *Health Educ Behav*. 2003;30:10-28.
34. Bifulco A, Moran PM, Ball C, Jacobs C, Baines R, Bunn A, Cavagin J. Childhood adversity, parental vulnerability and disorder: examining inter-generational transmission of risk. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43: 1075-86.
35. Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol*. 1999;149: 177-85.