

La 'programación metabólica' ha revolucionado los conocimientos sobre la prevención de la obesidad infantil

La modificación de la alimentación del lactante durante los primeros meses ofrece una potencial estrategia para la prevención de la obesidad.

El Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV) es el centro que gestiona la investigación biomédica y sanitaria en la provincia de Tarragona. Una de sus áreas estratégicas de investigación es la de Nutrición y Metabolismo, desarrollada por la Unidad de Investigación en Pediatría, Nutrición y Desarrollo Humano (URPNDH) del IISPV y de la Universitat Rovira i Virgili. Dirigida por los doctores **Ricardo Closa**, jefe de Servicio de Pediatría y de las UCIs Neonatal y Pediátrica del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, y **Joaquín Escribano**, jefe de Servicio especialista en Pediatría y Nefrología infantil del Hospital Universitario Sant Joan de Reus, la URPNDH centra su actividad investigadora en los efectos de la ingesta temprana sobre la obesidad infantil. Closa afirma que "los estudios en los que ha participado la URPNDH han investigado, en particular, el efecto de la ingesta proteica en el lactante sobre el riesgo al sobrepeso y/o la obesidad posterior".

Closa añade que "en la comunidad científica existe un amplio consenso en que la obesidad, tanto en el adulto como en el niño, es uno de los principales problemas de salud en los países desarrollados, por la multitud y gravedad de las comorbilidades asociadas". El doctor Escribano explica que "su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas de forma alarmante hasta el punto de ser actualmente considerada una epidemia a nivel mundial". Ambos investigadores concurren en que las causas finales de esta patología son ampliamente conocidas desde hace muchos años y se corresponden con un desequilibrio entre la energía ingerida y el gasto energético. "Este desequilibrio ocasiona un aumento de peso, principalmente por acumulación de grasa corporal, que es la que define propiamente el concepto de obesidad. Aunque esta sea la causa final, existen varios factores que confieren un mayor riesgo a desarrollar obesidad o alguna de las patologías asociadas, como por ejemplo la resistencia a la insulina", afirma Closa.

La 'programación metabólica'

Aunque entre los factores de riesgo habituales son bien conocidos los genéticos, "en las dos últimas décadas se han descubierto nuevos factores de riesgo que tienen que ver con la 'programación metabólica'", prosigue Escribano. Este concepto, que surgió a finales de los 90 y que ha revolucionado los conocimientos sobre la prevención de varias patologías, sostiene que existen períodos tempranos del desarrollo denominados 'ventanas críticas' donde un estímulo, agresión o factor ambiental concreto puede producir cambios estructurales o funcionales que tendrán una repercusión a medio y/o largo plazo en la fisiología, función, salud y riesgo de enfermedad. "Estas 'ventanas críticas' se distribuyen a lo largo del desarrollo desde la gestación hasta la primera infancia", indica Closa. Uno de los factores con capacidad de influir en la programación metabólica es la dieta, tanto de la madre durante la gestación como durante el periodo perinatal, hasta los primeros años de vida. "Se ha constatado la existencia de una asociación entre el riesgo de padecer ciertas patologías, como por ejemplo la obesidad, y la dieta durante los primeros años de vida", afirma Escribano. Así, por ejemplo, uno de los factores de riesgo de padecer obesidad en la infancia es "haber tenido un crecimiento rápido durante los primeros meses de vida". De hecho, "se ha observado que una dieta que induzca un crecimiento rápido del lactante puede suponer

umentar por tres o por cuatro las probabilidades de ser obesos durante la infancia", asevera Closa. También se ha demostrado que "un aumento elevado del peso durante el primer año es un factor de riesgo de padecer obesidad en la edad adulta", prosigue el investigador. "Estos conocimientos ofrecen una potencial estrategia para la prevención de la obesidad, puesto que la modificación de la alimentación del lactante durante los primeros meses, cuando los malos hábitos alimentarios que favorecen la aparición de obesidad aún no han sido instaurados". Ambos investigadores convienen en que una estrategia tal se perfilaría como una oportunidad de intervención menos costosa, tanto para el paciente como para sus familias.

Ingesta de leche durante las primeras semanas

A diferencia de la de periodos posteriores, la alimentación del lactante se caracteriza por constar exclusivamente de la ingesta de leche. "Su composición, ya sea materna o una fórmula artificial, tiene más importancia de la que se le podría otorgar si se la considerara simplemente un alimento", afirma Closa. Escribano continúa indicando que la lactancia es un sistema de programación específica de los mamíferos, en el que la molécula mTOR juega un importante papel. "La leche humana tiene una composición específica que actúa como un mecanismo de señalización endocrino, regulando múltiples aspectos del crecimiento y del metabolismo, como por ejemplo la síntesis y secreción de insulina y la activación del eje IGF-1", indica el investigador, añadiendo que "numerosos estudios han identificado la lactancia materna como un factor protector, capaz de reducir el riesgo de padecer obesidad entre un 15 y un 22%". Los mecanismos mediante los cuales la lactancia

En los últimos años han sido descubiertos nuevos factores de riesgo relacionados con la 'programación metabólica'

materna ejerce este efecto protector son diversos e incluirían, por ejemplo, la presencia de hormonas que pueden contribuir a la autorregulación del apetito del bebé, así como la menor cantidad de proteínas que la leche humana contiene en comparación con las fórmulas infantiles. "La ingesta de proteínas ha sido asociada a un aumento del índice de masa corporal (IMC), de la síntesis y secreción de insulina y a una estimulación del eje IGF-1, constituyendo uno de los mecanismos de la 'programación metabólica'", asegura Closa. "Tanto los aminoácidos contenidos en la leche, específicamente los de cadena ramificada, como la insulina o el IGF-1 que se secretan por la acción de los nutrientes, activan mTORC1, vía que promueve la adipogénesis en el tejido adiposo" prosigue Escribano. "Un exceso de activación de esta vía resultaría en una deposición excesiva de grasa, habiéndose observado que una ingesta dietética alta en proteínas produce este efecto activador", indican ambos investi-

gadores. Considerando estos datos se estableció la 'hipótesis de la proteína temprana', que considera que la ingesta temprana elevada en proteínas produce un incremento mayor de peso y una activación de la adipogénesis, lo cual aumentaría el riesgo de padecer obesidad posteriormente. "El menor contenido proteico de la leche humana comparado con el de las fórmulas infantiles estaría detrás del efecto protector observado en la lactancia materna", aseveran los científicos.

Estudios clínicos

Para comprobar esta hipótesis, la URPNDH ha participado en el estudio *EU Childhood Obesity Project* (EU CHOP), un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego que reclutó a más de 1.600 lactantes sanos que fueron alimentados, o bien con lactancia materna durante al menos los primeros cuatro meses de vida, o bien con dos fórmulas infantiles durante el primer año de vida, con un contenido proteico mayor o menor (siempre en el rango establecido por la normativa europea vigente sobre composición de fórmulas infantiles). Comentando los resultados de este estudio, el doctor Closa afirma que "a los dos años de edad, los niños que habían sido alimentados con una fórmula infantil con un contenido proteico más bajo, mostraron un IMC menor, mientras que la talla no

se vio afectada". Escribano prosigue indicando que "además, el EU CHOP demostró los diferentes pasos del mecanismo propuesto por la 'hipótesis de la proteína temprana': Los bebés alimentados con la fórmula infantil con un contenido más alto en proteínas presentaron niveles superiores de aminoácidos específicos, IGF-1 y un aumento de peso más rápido a los seis meses de vida, lo que se asoció a mayor masa grasa pero no a mayor masa magra". Escribano afirma que "estas observaciones sugieren un incremento de la adipogénesis en este grupo". Los niños del estudio EU-CHOP se siguieron hasta los seis años de edad, observándose entre los alimentados con la fórmula con el menor contenido proteico una disminución tanto del IMC como del riesgo a padecer obesidad. Closa indica que, "la prevalencia de la obesidad en este grupo fue más parecida a la del grupo alimentado con lactancia materna". Ambos investigadores coinciden en que "hasta la fecha, el EU CHOP es el único estudio que

La URPNDH cuenta con amplia experiencia en el estudio de la composición corporal



ha podido comprobar la hipótesis de la proteína temprana". Como consecuencia de los resultados de este estudio, las principales industrias productoras de fórmula infantil disminuyeron el contenido proteico en sus productos, que anteriormente se acercaban más al rango alto establecido por las normativas. En conjunción con el equipo alemán del EU CHOP, la URPNDH está llevando a cabo actualmente un nuevo estudio que pretende investigar la misma hipótesis en niños un poco mayores. Los doctores Closa y Escribano afirman que este estudio, denominado TOMI, "investiga el efecto protector de la ingesta de una fórmula infantil con menor contenido proteico durante el segundo año de vida (de los 12 a los 24 meses)", para poder establecer si este periodo está también comprendido dentro de una ventana crítica que pueda influenciar el riesgo a padecer obesidad a medio y/o largo plazo.

Ambos investigadores están de acuerdo en que "los conocimientos derivados de los estudios EU CHOP y TOMI son de gran utilidad para el desarrollo de nuevas estrategias en la prevención de la obesidad infantil". El interés de la URPNDH en esta patología es grande, puesto que España es uno de los países europeos con una mayor tasa de obesidad infanto-juvenil, llegando a alcanzar valores de alrededor del 15% en la población adolescente. Por ello, además de investigar opciones para la prevención, la URPNDH ha desarrollado también estudios científicos encaminados a mejorar su tratamiento.

Obesidad y adolescencia

Closa indica que "el abordaje del adolescente obeso desde la pediatría resulta una tarea difícil". Aunque el tratamiento de la obesidad infantil se basa en sencillos cambios de estilos de vida que afectan a la alimentación y la actividad física, el 85% de los pediatras manifiestan que la principal barrera para que dichos cambios se produzcan en la adolescencia es la falta de motivación y casi el 80% de los pediatras muestran frustración sobre el impacto de sus intervenciones. Por ello, hace unos años la URPNDH inició un estudio basado en el uso de la entrevista motivacional como herramienta para conseguir cambios de comportamiento, necesarios para el tratamiento efectivo de la obesidad infantil de manera análoga a la que ya ha sido usada con éxito en otras situaciones de dificultad especial, como el alcoholismo u otras adicciones. Según indica Escribano, este estudio, denominado OBEMAT, "obtuvo muy buenos resultados, con una disminución del IMC superior a muchos otros métodos publicados, y también una mejora de los parámetros relacionados con factores de riesgo asociados a la obesidad, tales como el perfil lipídico, la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico". Actualmente, la URPNDH, en colaboración con los centros de asistencia pediátrica primaria del área de Tarragona, está llevando a cabo una segunda fase del estudio OBEMAT, con el objetivo de implantar esta metodología en los centros de Atención Primaria. "Esto proporcionaría un abordaje coordinado con la atención hospitalaria especializada ambulatoria, permitiendo un acceso masivo de los pacientes pediátricos obesos al tratamiento", sentencia Escribano. Actualmente el OBEMAT 2.0 se encuentra en la fase final del trabajo de campo, con todos los pacientes necesarios reclutados y llegando al final de su periodo de seguimiento. El investigador añade que, "de obtenerse los resultados esperados, la implantación de la metodología podría ser de gran interés, puesto que no existen actualmente protocolos estructurados y estandarizados que hayan obtenido resultados tan satisfactorios como los que se obtuvieron en la primera fase de este estudio".

Los doctores Closa y Escribano concluyen subrayando la importancia de diferenciar entre exceso de grasa corporal y peso excesivo. "Esta apreciación no es menor, sobre todo considerando que el abordaje tradicional de la obesidad desde la Atención Primaria no cuenta actualmente con los recursos y la experiencia necesaria para poder distinguir la masa grasa de la masa magra en los casos de un peso excesivo". Closa añade que, "sin duda, una buena valoración de la masa grasa en los pacientes que se consideran obesos mediante los mecanismos habituales de diagnóstico es de gran interés tanto desde un punto de vista clínico como investigador". En este sentido, la URPNDH cuenta con amplia experiencia en el estudio de la composición corporal y actualmente combina el uso de diversas técnicas de estudio como la antropometría, la bioimpedancia, el agua marcada o la pletismografía por desplazamiento de aire. La realización de estas técnicas es compleja y pocos equipos de investigación cuentan con la experiencia e infraestructura necesarias para desarrollarlas apropiadamente. +

Los doctores Closa y Escribano concluyen subrayando la importancia de diferenciar entre exceso de grasa corporal y peso excesivo. "Esta apreciación no es menor, sobre todo considerando que el abordaje tradicional de la obesidad desde la Atención Primaria no cuenta actualmente con los recursos y la experiencia necesaria para poder distinguir la masa grasa de la masa magra en los casos de un peso excesivo". Closa añade que, "sin duda, una buena valoración de la masa grasa en los pacientes que se consideran obesos mediante los mecanismos habituales de diagnóstico es de gran interés tanto desde un punto de vista clínico como investigador". En este sentido, la URPNDH cuenta con amplia experiencia en el estudio de la composición corporal y actualmente combina el uso de diversas técnicas de estudio como la antropometría, la bioimpedancia, el agua marcada o la pletismografía por desplazamiento de aire. La realización de estas técnicas es compleja y pocos equipos de investigación cuentan con la experiencia e infraestructura necesarias para desarrollarlas apropiadamente. +

La dieta durante la gestación y en el periodo perinatal puede influir en el riesgo de obesidad infantil

