

Jorge Valencia-Ortega, Miranda Molerés-Orduña y Juan Mario Solís-Paredes

El lenguaje secreto del tejido adiposo materno y la programación fetal

Por mucho tiempo se pensó que el tejido adiposo era sólo un almacén de energía en forma de grasa. Hoy día se sabe que posee múltiples e importantes funciones mediante la secreción de hormonas proteínicas conocidas como adipocinas. Parece increíble, pero ¡las adipocinas producidas por el tejido adiposo materno influyen en las características del feto y por lo tanto del nuevo individuo!

Introducción

En el cuerpo humano, los lípidos se almacenan en dos tipos de tejido adiposo: el marrón y el blanco. El tejido adiposo marrón tiene la función de metabolizar lípidos para producir calor y mantener así la temperatura corporal. Por su parte, el tejido adiposo blanco (al cual nos referiremos de aquí en adelante como tejido adiposo en general) destaca como el principal tejido de almacén de energía; sin embargo, tiene otras funciones, como el aislamiento y protección mecánica de algunos órganos y la producción de hormonas. Si bien en la década de 1980 ya se sabía que el tejido adiposo secretaba hormonas esteroides, fue hasta 1994 cuando su actividad endocrina resaltó por el descubrimiento de “la hormona de la saciedad”, la leptina, y desde entonces se han identificado más de 600 moléculas proteínicas secretadas por este tejido, tales como la resistina, omentina, adiponectina, visfatina, apelina, inhibidor del activador del plasminógeno-1, factor de necrosis tumoral alfa, entre otras. Estas moléculas son conocidas en conjunto como adipocinas y las más estudiadas en condiciones de salud y enfermedad, incluso en el embarazo, son la leptina y la adiponectina.

Recientemente, diversos estudios han revelado que las concentraciones maternas de leptina y de adiponectina se relacionan con variables antropométricas del neonato como el peso y la talla, e incluso con el neurodesarrollo en la etapa de la adolescencia. Esto apunta a que las adipocinas maternas pueden influir en



la programación fetal; sin embargo, los mecanismos implicados no han sido completamente dilucidados.

El objetivo de este trabajo es destacar el papel fundamental del tejido adiposo en el embarazo a través de la secreción de adipocinas en la estructura, forma, medidas y composición corporal de la descendencia.

■ **Adipocinas clave en el embarazo**

■ Inicialmente, el estudio del tejido adiposo y las adipocinas se centró en la obesidad y otras enfermedades metabólicas, para después abarcar patologías como el cáncer y las enfermedades mentales. De manera más reciente, se han estudiado en el embarazo y su participación en complicaciones obstétricas. Hoy día sabemos que, en condiciones de salud, la cantidad de tejido adiposo aumenta a lo largo del embarazo, aunque de manera más marcada en la primera mitad de la gestación, mientras que las concentraciones de determinadas adipocinas, como la leptina y adiponectina, van cambiando a lo largo del embarazo. Lo primero se ha explicado como una preparación del cuerpo materno para cumplir con las demandas energéticas de la segunda mitad del embarazo (especialmente del último trimestre de gestación, cuando el crecimiento fetal es mayor) y de la lactancia, mientras que lo segundo es un tema novedoso de investigación.

La leptina promueve la reducción de la ingesta de alimentos al generar la sensación de saciedad. Además, tiene otras funciones como son la modulación de la respuesta inmune, del metabolismo de la glucosa y lípidos, y de procesos reproductivos como la implantación y el desarrollo embrionario. La leptina se produce mayormente en el tejido adiposo, aunque en el embarazo la placenta representa la principal fuente de esta hormona.

Independientemente de si una mujer está embarazada o no, la adiponectina es producida principalmente por el tejido adiposo. Dentro de sus funciones destacan el mejoramiento de la sensibilidad a la insulina (lo cual permite la correcta captura de glucosa por los tejidos, evitando así altas concentraciones de este carbohidrato en la sangre), además de te-

ner efectos antiinflamatorios. Fisiológicamente, las concentraciones de leptina aumentan, mientras que las de adiponectina disminuyen conforme avanza el embarazo.

■ **Las adipocinas maternas influyen en el crecimiento fetal y neonatal**

■ Un nuevo individuo necesita alrededor de 40 semanas intrauterinas para desarrollarse, crecer y estar listo para la vida exterior. Generalmente, una de las primeras preguntas acerca del recién nacido es cuánto pesó y cuánto midió. Y sí, el peso y la talla al nacer son más importantes de lo que pensamos, ya que además de ser las principales medidas que indican si hubo un adecuado crecimiento durante la etapa fetal, nos proporciona información de la salud futura, debido a que se sabe que el peso excesivo o insuficiente es un factor de riesgo para presentar enfermedades metabólicas en la vida adulta. Encontrar maneras de predecir el peso y talla de los neonatos es, por ello, de suma importancia.

El crecimiento fetal está influenciado por distintos factores, entre ellos el estado nutricional de la madre (el cual se determina a través del índice de masa corporal), el porcentaje materno de masa grasa y las concentraciones maternas de glucosa e insulina. En los últimos años, se ha investigado el papel que tienen las adipocinas maternas en el crecimiento fetal. Se ha observado que las madres con mayor concentración de leptina en sangre antes de las 20 semanas de gestación tienden a dar a luz hijos con mayor peso al nacer y una mayor talla durante los tres primeros meses de vida. Además, se ha reportado que las concentraciones maternas de leptina se relacionan negativamente con la circunferencia abdominal neonatal, de manera que se piensa que esta adipocina influye en la distribución de grasa corporal del bebé.

Respecto a la adiponectina, se ha observado que la concentración de esta adipocina en sangre materna durante los tres primeros meses del embarazo se asocia negativamente con un peso mayor al adecuado en el recién nacido. Aunado a esto, se ha reportado que las concentraciones maternas de leptina

y adiponectina están asociadas negativamente a la cantidad de tejido adiposo en los recién nacidos.

En madres con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o diabetes gestacional, las concentraciones de leptina están aumentadas y las de adiponectina disminuidas, y generalmente esto se relaciona con un peso elevado al nacimiento. Estos hallazgos muestran el potencial que tienen las concentraciones maternas de estas adipocinas como predictores del peso, talla y adiposidad de los recién nacidos o infantes.

Mecanismos biológicos de las adipocinas maternas en el desarrollo fetal

Si bien aún se avanza en descifrar los mecanismos biológicos de la conexión entre adipocinas maternas y desarrollo fetal, la evidencia actual sugiere dos vías: la regulación del metabolismo materno y del transporte placentario de nutrientes (véase la **Figura 1**).

Respecto al metabolismo materno, es imprescindible recordar el papel de la insulina. Para que la glucosa en sangre sea utilizada por los tejidos (principalmente el tejido adiposo, el hígado y el músculo

esquelético), es necesario que la insulina en circulación se una a su receptor (los receptores son proteínas a las que se unen sustancias específicas, como las hormonas), lo cual da lugar a que las proteínas transportadoras de glucosa se trasladen a la membrana plasmática y la transporten dentro de la célula. La leptina, al unirse a su receptor Ob-R, disminuye el efecto de la insulina, de manera que los transportadores de glucosa se encuentran en menor cantidad en la membrana plasmática, por lo que la captura de este carbohidrato disminuye en los tejidos. Por su parte, la adiponectina, al unirse a su receptor AdipoR1 en músculo esquelético, favorece la acción de la insulina y, subsecuentemente, la captura de glucosa. Como ya hemos mencionado, las concentraciones de leptina aumentan y las de adiponectina disminuyen durante el embarazo, lo cual permite mayores concentraciones de glucosa en la circulación materna. Esta glucosa queda disponible como energía para el feto debido a que el principal transportador de glucosa en la placenta es independiente de la acción de la insulina.

Para entender los mecanismos placentarios en los que influyen la leptina y la adiponectina, es impor-

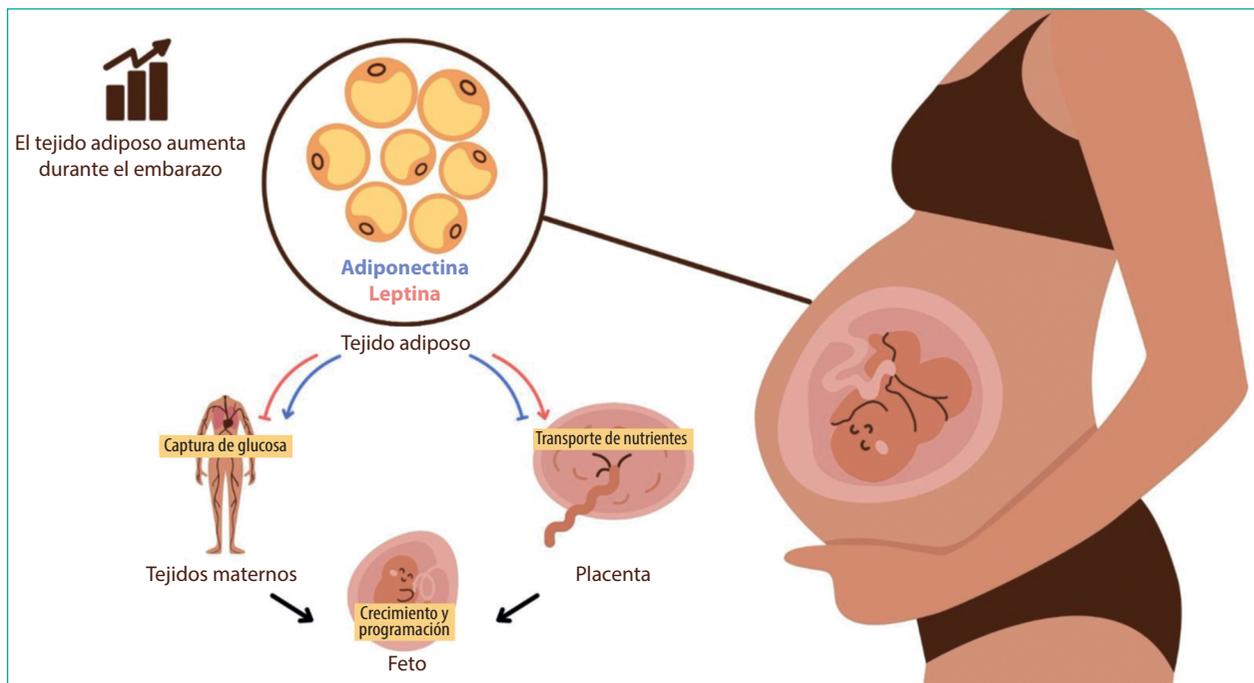


Figura 1. La leptina favorece el transporte placentario de nutrientes, mientras que la adiponectina lo reduce. Las líneas con punta de flecha indican que se favorece el proceso, mientras que aquellas con punta de "T" indican que se inhibe el proceso. Las flechas negras indican que estos procesos regulados por las adipocinas inciden en el desarrollo fetal.

tante mencionar que la placenta es esencial para el crecimiento y desarrollo del feto. Este órgano es multifuncional y actúa en varios procesos: facilita el intercambio de gases, cumple funciones inmunológicas al crear una barrera que protege al feto contra infecciones y permite la absorción y transporte de nutrientes de la madre al feto.

La leptina, al unirse a su receptor en la placenta, aumenta la expresión de transportadores de glucosa y favorece la **biodisponibilidad** de ácidos grasos y aminoácidos para el feto. En el caso de la adiponectina, se ha observado que, al unirse a su receptor en la placenta, interfiere con la señalización de la insulina, lo cual podría resultar en una menor captura de glucosa. También se ha demostrado que la adiponectina disminuye la cantidad de transportadores

de glucosa y aminoácidos (otro tipo de nutrientes esenciales para el desarrollo fetal) en la membrana de células de la placenta, lo que puede restringir la disponibilidad de nutrientes para el feto.

En nuestro grupo de trabajo hemos observado que otras adipocinas maternas, tales como la progranulina y la proteína de unión de ácidos grasos del adipocito (AFABP, por sus siglas en inglés) predicen el peso al nacer y el porcentaje de masa grasa al mes de vida de los neonatos, respectivamente; sin embargo, seguimos investigando los mecanismos biológicos implicados.

En conclusión, en el complejo y delicado proceso del desarrollo de un nuevo individuo, las adipocinas maternas juegan un papel crucial como reguladores del desarrollo fetal. Debido a que estas adipocinas

Biodisponibilidad
Representa qué tan rápido y en qué cantidad un nutriente o un metabolito llega adonde debe actuar para cumplir su función.



están influenciadas en gran parte por el estado nutricional de la madre, un adecuado estilo de vida antes y durante el embarazo ayudará a un crecimiento fetal apropiado, el cual servirá como fundamento para la salud futura.

Jorge Valencia-Ortega

Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, UNAM.
j.valencia.o@hotmail.com

Miranda Molerés-Orduña

Departamento de Investigación en Salud Reproductiva y Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología.
mirandamoleres@gmail.com

Juan Mario Solís-Paredes

Departamento de Investigación en Salud Reproductiva y Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología.
juan.solis@inper.gob.mx

Lecturas recomendadas

- Acosta, M. E. y F. R. Ramos (2015), "Mecanismos bioquímicos de la leptina implicados en el desarrollo de la obesidad", *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 2(15):103-113.
- Kirichenko, T. V., Y. V. Markina, A. I. Bogatyreva, T. V. Tolstik, Y. R. Varaeva y A. V. Starodubova (2022), "The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity", *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23):14982.
- Kramer, A. C., T. Jansson, T. L. Bale y T. L. Powell (2023), "Maternal-fetal cross-talk via the placenta: influence on offspring development and metabolism", *Development*, 150.
- Martínez, J. E. y J. A. Suárez (2019), "Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2", *Medicina Interna de México*, 35(3):389-396.
- Rodríguez-Cortés, Y. M. y H. Mendieta-Zerón (2014), "La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo", *Medicina e Investigación*, 2:28-34.
- Shimada, H., T. L. Powell y T. Jansson (2024), "Regulation of placental amino acid transport in health and disease", *Acta Physiologica*, 240:e14157.