

- of the chick chorioallantoic membrane model as a short-term in vivo system for human skin. *Arch Dermatol Res.* 1999;291(5):290-295.
50. Katoh M, Nakada K, Miyazaki JI. Liver regeneration on chicken chorioallantoic membrane. *Cells Tissues Organs.* 2001;169(2):125-133.
51. Valdes TI, Kreutzer D, Moussy F. The chick chorioallantoic membrane as a novel in vivo model for the testing of biomaterials. *J Biomed Mater Res.* 2002;62(2):273-282.
52. Form DM, Auerbach R. PGE2 and angiogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1983;172(2):214-218.
53. Brooks PC, Montgomery AM, Cheresh DA. Use of the 10-day-old chick embryo model for studying angiogenesis. *Methods Mol Biol.* 1999;129:257-269.
54. Isachenko V, Mallmann P, Petrunkina AM, Rahimi G, Nawroth F, Hancke K, et al. Comparison of in vitro- and chorioallantoic membrane (CAM)-culture systems for cryopreserved medulla-contained human ovarian tissue. *PLoS One.* 2012;7(3):e32549.
55. Brooks PC, Clark RA, Cheresh DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science.* 1994;264(5158):569-571.

Actualización

La obesidad materna y la programación del fenotipo obeso

Maternal obesity and the programming of the obese phenotype

Lic. María Belén Mazzucco y Dra. Verónica White

*Laboratorio de Reproducción y Metabolismo. CEFYBO-CONICET, Buenos Aires, Argentina
Paraguay 2155, piso 17 (1121) CABA - E-mail: vernica73@gmail.com*

Resumen

La prevalencia de la obesidad se ha incrementado y extendido en toda la población sin distinción de edad, sexo, etnia o clase sociocultural. Año a año la cifra de adultos con sobrepeso y obesidad se incrementa, así como la incidencia de la morbilidad asociada. La abundancia de comidas rápidas, hipercalóricas y relativamente económicas, junto con el estilo de vida sedentario, han colaborado con el desarrollo del fenotipo obeso. Por otro lado y de manera alarmante, existe un aumento en la incidencia de la obesidad en niños menores de cinco años. En un intento de hallar la causa de este incremento, se ha estudiado y observado que los hijos de madres obesas presentan mayor incidencia de obesidad y sobrepeso, lo que indica que la obesidad es una alteración metabólica que se transmite de generación en generación. Se ha establecido que la exposición a un entorno metabólico alterado como la obesidad en etapas críticas del desarrollo "programa" alteraciones en los distintos órganos y sistemas que impactarán en el metabolismo del individuo durante el resto de su vida. En esta revisión se analizarán algunos de los diferentes mecanismos que se alteran durante el desarrollo y conforman las bases para el desarrollo del fenotipo obeso en la adultez.

Palabras clave: obesidad, programación perinatal, alteraciones metabólicas, sobrepeso.

Abstract

The prevalence of obesity has extended in to the entire population regardless age, gender, ethnicity or socio-cultural class. Every year, the number of adults suffering from over weight and/or obesity increases, together

with the incidence of associated morbidity. The abundance of fast, hypercaloric and relatively cheap food, as well as a sedentary lifestyle, has contributed to the development of the obese phenotype. Furthermore, and alarmingly, there is an increased incidence of obesity in childhood. Moreover, it has been observed that children from obese mother have higher incidence of obesity, indicating that obesity is a metabolic disorder that is transmitted from one generation to the following. It has been established that the exposure to an altered metabolic environment at critical stages of the development, 'programs' many metabolic alterations in different organs and systems that will impact later in life. In this review we discuss some of these mechanisms that contribute to the development of the obese phenotype.

Key words: obesity, perinatal programming, metabolic alterations, overweight.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad son desórdenes metabólicos muy frecuentes en la actualidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS): "El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud". El índice de masa corporal (IMC) establece el estado energético de un individuo de acuerdo con su altura y peso en kg/m². Según la OMS, los individuos con un IMC igual o superior a 25 son considerados con sobrepeso y por encima de 30, obesos (Tabla I). La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo, 2.600.000 personas a causa de la obesidad o el sobrepeso. Aunque anteriormente se

Existen numerosos trabajos que describen la regulación placental del transporte de nutrientes. La mayor parte de la glucosa es transportada de manera dependiente de través de GLUT-1, 2, 3 y una menor parte de maneras dependientes de través de glutonato de gradiente a través de GLUT-2, 3 y una menor parte de maneras dependientes de través de GLUT-1.

La placenta es el órgano que vincula a la madre con el feto en desarrollo. En la placenta ocurre el intercambio de sustancias entre la sangre materna y fetal, que provee al feto de nutrientes, agua, oxígeno y demás sustancias necesarias para el correcto desarrollo y crecimiento. La regulación del transporte de nutrientes es estrechamente relacionada con el crecimiento fetal y muchas veces causa problemas de salud a la madre. Así, en situaciones normales, placenteras y saludables, las demandas fisiológicas de nutrientes se incrementan al crecimiento fetal y la expresión normal de la placenta es una función activa y eficiente. Sin embargo, se ha observado que la expresión fetal de la placenta es variable y depende de factores ambientales como la edad gestacional, la nutrición materna y las condiciones socioeconómicas. La edad gestacional es un factor importante ya que la expresión fetal de la placenta es menor en las primeras etapas del embarazo y aumenta progresivamente a lo largo del embarazo. La edad gestacional también afecta la expresión fetal de la placenta en términos de tipo y cantidad de proteínas secretadas. Por ejemplo, en las primeras etapas del embarazo, la expresión fetal de la placenta es mayormente de tipo materno, mientras que en las etapas posteriores es mayormente de tipo fetal. La expresión fetal de la placenta es controlada por factores genéticos y ambientales, así como por factores endocrinos y hormonales. Los factores ambientales que más influyen en la expresión fetal de la placenta son la nutrición materna, la exposición a contaminantes y la actividad física. La nutrición materna es fundamental para el correcto desarrollo fetal y la deficiencia nutricional puede causar malformaciones congénitas y problemas de salud a largo plazo. La exposición a contaminantes como plomo, mercurio y dioxina también puede afectar la expresión fetal de la placenta y causar daños permanentes. La actividad física también tiene un efecto importante en la expresión fetal de la placenta, ya que la actividad física regular puede mejorar la salud materna y fetal. La edad gestacional es un factor importante ya que la expresión fetal de la placenta es menor en las primeras etapas del embarazo y aumenta progresivamente a lo largo del embarazo. La edad gestacional también afecta la expresión fetal de la placenta en términos de tipo y cantidad de proteínas secretadas. Por ejemplo, en las primeras etapas del embarazo, la expresión fetal de la placenta es mayormente de tipo materno, mientras que en las etapas posteriores es mayormente de tipo fetal. La expresión fetal de la placenta es controlada por factores genéticos y ambientales, así como por factores endocrinos y hormonales. Los factores ambientales que más influyen en la expresión fetal de la placenta son la nutrición materna, la exposición a contaminantes y la actividad física. La nutrición materna es fundamental para el correcto desarrollo fetal y la deficiencia nutricional puede causar malformaciones congénitas y problemas de salud a largo plazo. La exposición a contaminantes como plomo, mercurio y dioxina también puede afectar la expresión fetal de la placenta y causar daños permanentes. La actividad física también tiene un efecto importante en la expresión fetal de la placenta, ya que la actividad física regular puede mejorar la salud materna y fetal.

Rôle de la Placenta

Este crecimiento exponencial de la incidencia de la obesidad sugiere que la causa no podria ser atribuible únicamente a la transmisiòn genética, sino que certainas causas ambientales las que determinan este incremento. Una nutrición inadequada, con alto contenido de grasas e hidratos de carbono, en conjunto con una vida sedentaria, estarian incluyendo la balanza hacia un fenómeno. Una nutrición inadecuada, con alto contenido de hidratos de carbono, es notorio que la deshidratación hiperoabesa. Sin embargo, es notorio que la deshidratación de madres con obesidad o sobrepeso tiene una mayor incidencia de obesidad, sobre todo si alteraciones metabólicas (1,2). Así como los hijos de mujeres que han dejado diabetes presentan mayor incidencia de alteraciones metabólicas (3), los hijos de madres que tienen diabetes presentan mayor incidencia de alteraciones metabólicas (4). Asimismo, los hijos de madres obesas presentan más nacidos postermaturos que sus hermanos yor índice de alteraciones metabólicas que sus hermanos (4). Los hijos de madres obesas presentan más nacidos prematuros que sus hermanos (5). Esta recuperación de la salud metabólica materna (5).

- Se ganan los últimos informes de la OMS, el so- brepeso y la obesidad causan más muertes que la insufi- ciencia cardíaca general. El 44% de los casos mundiales de enfermedad cardiovascular y el 7-41% de las mujeres eran obesos.
- En 2008, 1400 millones de adultos (de 20 y más años) tienen sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos.
- Y la obesidad. De acuerdo con los informes de la OMS:
- En 2008, 1400 millones de adultos (de 20 y más años) tienen sobrepeso. Dentro de este grupo, más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesos.
- En 2012 se proyecta que para 2015 la cifra de adultos obesos superará los 1500 millones.
- Un dato por demás alarmante es que en 2012 se re- gistraron más de 42 millones de menores de cinco años con sobrepeso.

Tabla 1. Clasificación del IMC.

Insuflaciónica Ponderal	<18,5
Intervalo normal	18,5-24,9
Sobrepeso	>25
Obesidad	>30

Consideraba un problema común a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países de ingresos bajos y medianos.

de GLUT-4 y 12. Los lípidos en circulación se hallan acomplejados a macromoléculas con proteínas que son recepcionadas por receptores específicos en la placenta. Luego, lipasas placentarias como la LPL (lipoproteína lipasa) y EL (lipasa endotelial) hidrolizan las macromoléculas lipídicas a ácidos grasos que son captados por la placenta por difusión o por proteínas transportadoras. Los aminoácidos son transportados por sistemas específicos con gasto energético como el sistema A (SNAT), L (LAT), tau (TAUT) e y+ (Y+AT). Factores mitogénicos como la insulina y los factores de crecimiento similar a insulina estimulan el transporte de aminoácidos (6).

Son muchos los trabajos que relacionan el perfil hormonal materno y fetal con el transporte placentario de nutrientes, y aunque hay muchos estudios sobre el efecto de diferentes hormonas en la expresión y actividad de transportadores placentarios, es difícil discriminar entre los efectos que tienen las hormonas provenientes de circulación materna y los que tienen las provenientes de circulación fetal (9, 12).

La insulina, una de las hormonas que varía con el estado nutricional, incrementa el transporte de lípidos y aminoácidos (6). El tratamiento de explantos placentarios con insulina induce un incremento del transporte de aminoácidos y combinada con hiperglucemia induce un incremento en la actividad de la LPL, adjudicando un rol a la insulina materna (10, 13). La placenta también expresa receptores de insulina en la vasculatura, de cara a la circulación fetal (14). La infusión fetal de insulina en monos genera, además de crecimiento fetal, un incremento en el crecimiento placentario, lo que sugiere un rol para la insulina fetal (15).

Es interesante resaltar que otra hormona ligada a la homeostasis energética, como la leptina, también induce variaciones en el transporte placentario de nutrientes. Se ha observado una inducción del transporte de aminoácidos en placenta humana, lo que establece un rol para la leptina materna. El endotelio placentario también expresa receptor de leptina (16). Se ha observado un incremento de la expresión de LPL posadministración fetal de leptina, lo que le adjudica un rol a la leptina fetal (17).

En las últimas etapas de la gestación, caracterizada por la resistencia fisiológica a insulina, la insulinenia y la leptinemia se encuentran incrementadas, la primera debido a la resistencia a la insulina, y la segunda debido a la mayor producción de leptina por los adipocitos y la placenta. La obesidad eleva aún más los niveles de ambas hormonas, la insulina por la exacerbación de la resistencia a insulina y la leptina, debido a la gran cantidad de masa adipocitaria y al estímulo que induce la insulina en la producción placentaria de leptina. (18-20). La hiperleptinemia, junto con la resistencia a la insulina,

característica de la obesidad, incrementa la disponibilidad de lípidos maternos en circulación (21). Por otra parte, el feto también produce leptina e insulina y sus niveles se incrementan en modelos de obesidad (17, 22). En conjunto, la placenta en gestaciones complicadas por la obesidad, se encuentra inmersa en un ambiente con altas concentraciones de lípidos, leptina e insulina, las que incrementan el transporte de aminoácidos y lípidos hacia el feto en desarrollo, lo que sustentaría el crecimiento fetal y promovería el desarrollo del fenotipo obeso.

El incremento en la afluencia de nutrientes a través de la placenta, especialmente de lípidos, es frecuente en madres obesas y modelos de obesidad. En la placenta de modelos de obesidad se han observado incrementos en la expresión y la actividad de los transportadores placentarios de lípidos, glucosa y aminoácidos, ligados a un incremento del crecimiento fetal y a la hiperlipidemia (17, 22).

En algunos casos, la obesidad o la dieta grasa generan alteraciones en la angiogénesis placentaria. La incorrecta morfogénesis de los vasos placentarios induce alteraciones en el pasaje de sustancias al feto en desarrollo, con efectos nocivos en el crecimiento fetal. En ratas alimentadas con dieta grasa, y ligado al estrés oxidativo, se han encontrado áreas de necrosis placentaria, con la consecuente disminución del peso placentario y fetal (23). En estos casos, la obesidad induce una disminución de la eficiencia placentaria atribuible a alteraciones en la vasculatura de la placenta, que conduce al retraso del crecimiento intrauterino (24).

La evidencia sugiere que la obesidad, en la mayoría de los casos, induce un incremento en el crecimiento fetal ligado a un aumento del tamaño o transporte placentario. Los individuos gestados bajo estas condiciones nacen con peso elevado para la edad gestacional. Sin embargo, en otros casos, cuando la morfogénesis placentaria se altera en perjuicio del flujo sanguíneo placentario, la eficacia placentaria disminuye, el feto no recibe los nutrientes que demanda y se observa restricción del crecimiento intrauterino. Los individuos gestados bajo estas condiciones nacen pequeños para su edad gestacional. Sin embargo, en términos de programación a largo plazo, el recién nacido pequeño y el grande para edad gestacional presentan similares probabilidades de desarrollar el fenotipo obeso. El rápido crecimiento posnatal compensatorio en el individuo pequeño para la edad gestacional programará alteraciones del metabolismo con el mismo resultado que las programadas por el exceso intrauterino de nutrientes (25).

En los párrafos subsiguientes se detallarán algunos de los mecanismos que programan la obesidad en la etapa adulta de aquellos individuos que, expuestos a un ambiente intrauterino de madre obesa, desarrollan peso adecuado o excesivo para la edad gestacional.

Alteraciones hepáticas

Regulación del apetito

Las neuronas del ARC expresan receptor de leptina y receptor de insulina. La respuesta se produce en respuesta a la ingesta de carbohidratos, siendo así un indicador de la biodisponibilidad de glucosa del individuo. Esto es correlacionado con la masa grasa total del de lípidos y se produce en respuesta a la acumulación de grasas en las arterias del sistema endocrino. Esto es importante ya que inhibe la producción de insulina y estimula la liberación de glucocorticosoides, lo que aumenta la resistencia a la insulina. La respuesta a la leptina es más intensa en los individuos con niveles elevados de insulina y menor en aquellos con niveles bajos.

hepáticas en la respuesta a la leptina, indicando que la programación comienza durante la vida fetal (17). Las crías de ratas alimentadas con dieta palatable, que en la vida adulta son alimentadas con dieta estándar presentan también hígado graso indicando que la programación es irreversible para la intervención alimenticia en los modelos estudiados (41).

Estudiando las posibles causas de esta acumulación tóxica de lípidos en el hígado, se ha encontrado que ésta se asocia a la resistencia a la insulina, a la disminución de la expresión de los transportadores de glucosa, y a un incremento en la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esterol (SREBP-1), potente activador de la transcripción de genes interviniéntes en la lipogénesis (45). Las crías de ratas obesas desarrollan hígado graso asociado a un incremento en la expresión de genes interviniéntes en la lipogénesis y en la inflamación, relacionado con la resistencia a la insulina, además de una disminución en la actividad respiratoria mitocondrial (46). El incremento en la lipogénesis y la disminución de la lipólisis han sido observados por varios grupos de trabajo y están ligados al incremento de la expresión de SREBP-1 y a la disminución de la expresión y actividad de PPAR α , (receptor activado por proliferadores peroxisomales alfa), factor de transcripción involucrado en el catabolismo de lípidos (45, 47). Estas alteraciones parecen estar relacionadas en todos los casos con baja respuesta a la insulina evidenciada por índices de insulinoresistencia como el HOMA, hiperinsulinemia y altas concentraciones plasmáticas de lípidos (17, 41, 45). El análisis de los caminos de señalización a insulina muestran una disminución en la expresión de la subunidad β del receptor de insulina, del sustrato del receptor de insulina (IRS-1), de la proteína p-85 α y un incremento de la proteína-quinasa C (48), lo que indica la programación de la desensibilización a insulina en el hígado de la descendencia de rata alimentada con dieta grasa.

Alteraciones en el músculo esquelético

Si bien la descendencia de mujeres con sobrepeso, obesas y de modelos de obesidad o sobrepeso presenta un incremento del IMC, el análisis detallado de la composición corporal revela un incremento del porcentaje de grasa en detrimento de la masa muscular magra (20, 48-50). Las crías de ratas alimentadas con "comida chatarra" presentan un incremento de la infiltración adipocitaria en las fibras musculares, concomitante con una disminución en la sensibilidad a insulina y tolerancia a la glucosa, probablemente debido a una disminución del receptor de insulina en músculo esquelético y de GLUT-4 (51). La ruptura de la cascada de señalización del receptor de insulina se ha observado también en la descendencia de un modelo de obesidad en ovejas.

Los fetos de ovejas obesas presentan un incremento de la infiltración adipocitaria muscular, menor número de fibras musculares, incremento de la adipogénesis y una disminución de la fosforilación de las proteínas blanco del receptor de insulina a pesar de un incremento en la insulinemia fetal (52). De forma congruente, la disminución en la expresión y fosforilación de los componentes de la señalización del receptor de insulina en el músculo se ha observado también en la descendencia de ratones hembra obesas (53). Un incremento en la masa de tejido adiposo infiltrado en el tejido muscular, junto con una disminución del desarrollo de las fibras musculares, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, son denominadores comunes en diferentes modelos de obesidad, junto con un incremento en la adipogénesis en detrimento de la miogénesis (54). Estas características se exacerbaban cuando la cría es expuesta nuevamente a una dieta con alto contenido de grasa (54, 55).

Entonces, la infiltración adipocitaria intramuscular comenzaría durante la vida intrafetal y probablemente, asociada a la producción de citoquinas proinflamatorias, generaría resistencia a la insulina, lo que contribuiría a la programación del fenotipo obeso (52).

Tejido adiposo

El incremento en el peso materno, así como el IMC previo al embarazo, se correlacionan con la aparición de macrosomía y el incremento del IMC en neonatos, niños y adultos en la descendencia. Además, se ha establecido que el incremento del IMC es causado por un aumento de la masa del tejido graso en el humano (20, 50, 56, 57). El tejido adiposo es el único tejido que tiene capacidad indefinida de crecimiento. El incremento inducido por la dieta en la cantidad de adipocitos es irreversible a pesar de la intervención con dieta saludable (58). La descendencia de ratas obesas presenta un incremento en la concentración sérica de lípidos, leptina, insulina y un incremento en el número y tamaño de los adipocitos (49). El exceso de nutrientes, transferido desde la madre durante el desarrollo gestacional o posnatal temprano, induce un incremento en la masa adiposa ya que glucosa y lípidos son almacenados en forma de lípidos en el tejido adiposo. El incremento del tejido adiposo es inducido por genes activadores de la adipogénesis como PPAR γ . Se ha encontrado un incremento en la expresión de este gen y una disminución en la expresión de adrenoreceptores β_2 y β_3 , ambos inductores de la lipólisis en la descendencia de ratas obesas (55). Asimismo, en fetos de oveja alimentada con dieta hipercalórica se encontró un incremento en la expresión de LPL, leptina y PPAR γ (59), genes involucrados en la adipogénesis y/o la lipogénesis. El incremento en la adiposidad y en la expresión de leptina se mantiene de manera posnatal y

Conclusions

Función pancreática

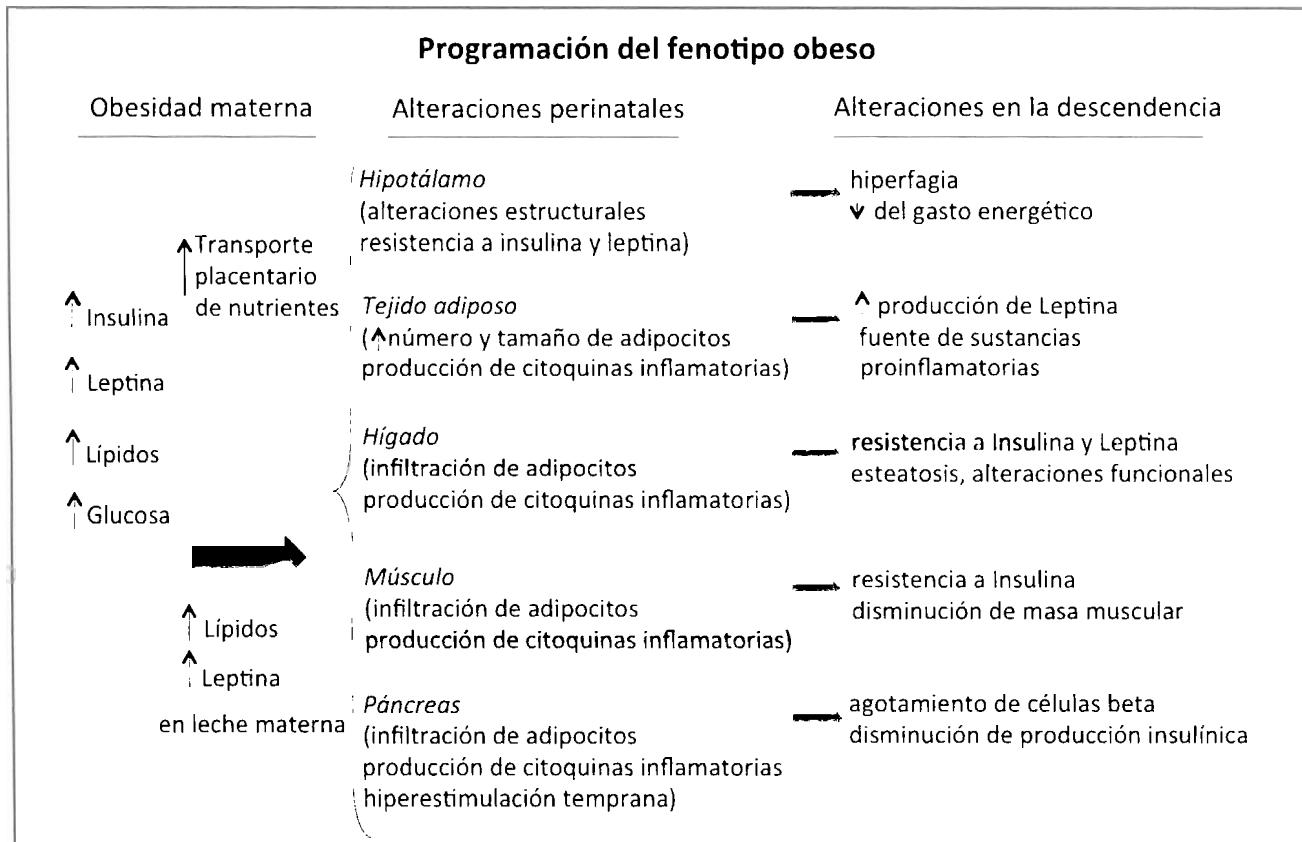


Figura 1. Esquema de los mecanismos interviniéntes y los efectos en la programación del fenotipo obeso.

tejido adiposo, placenta e hígado fetal y neonatal. La hiperleptinemia, junto con la gran producción de citoquinas proinflamatorias, induce resistencia a leptina central y periférica. La hiperleptinemia e hiperinsulinemia impactan en el hipotálamo en formación programando alteraciones que conducirán a la hiperfagia y la disminución del gasto energético. En conjunto, la obesidad materna programa un incremento de la adiposidad, resistencia a la insulina y leptina, alteraciones hepáticas, hiperfagia y disminución del gasto energético, lo que induce el fenotipo obeso en la descendencia (FIGURA 1).

Referencias

1. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Archives of Disease in Childhood*. 1997;77(5):376-81.
2. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(3):287-94.
3. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000;49(12):2208-11.
4. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet*. 2006; 30;368(9542):1164-70.
5. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1644-9.
6. Jones HN, Powell TL, Jansson T. Regulation of placental nutrient transport—a review. *Placenta*. 2007;28(8-9):763-74.
7. Coan PM, Angiolini E, Sandovici I, Burton GJ, Constantia M, Fowden AL. Adaptations in placental nutrient transfer capacity to meet fetal growth demands depend on placental size in mice. *J Physiol*. 2008;15;586(Pt 18):4567-76.
8. Fowden AL, Ward JW, Wooding FP, Forhead AJ, Constantia M. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol*. 2006;1;572(Pt 1):5-15.
9. Jansson N, Nilsson A, Gellerstedt M, Wennergren M, Rossander-Hulthen L, Powell TL, et al. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(6):1743-9.
10. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *Journal of Lipid Research*. 2006;47(11):2551-61.
11. Fowden AL, Moore T. Maternal-fetal resource allocation: co-operation and conflict. *Placenta*. 2012;33 Suppl 2:e11-5.
12. Jansson T, Cetin I, Powell TL, Desoye G, Radaelli T, Ericsson A, et al. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth -- a workshop report. *Placenta*. 2006;27

- RN, Cobelli C, et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. *J Clin Invest*. 1992;62(4 Pt 1):C834-9.
14. Hidén U, Liang J, Ghaffari-Tabariz N, Gauster M, Liang Dohlelinum in normal and diabetic pregnancy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009;7(4):460-6.
15. Susa JB, McCormick KL, Widders JA, Smegor DB, Oh X-like alterations in adult lamb plasma leptin peak. *J Physiol*. 2011;589(Pt 6):1455-62.
16. Akerman F, Lei ZM, Rao CV. Human umbilical cord and胎膜中胰岛素的表达模式。 *Diabetes*. 2002;16(4):299-306.
17. Mazucco MB, Higia R, Capobianco E, Kuritz M, Jawerbaum A, White V. Saturated fat rich diet increases fetal lipids and modulates LPL and OBR expression in rat placenta. *The Journal of Endocrinology*. 2013; 292(3):1503-15.
18. Misra VK, Trudeau S. The influence of overeating and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):416-21.
19. Coya R, Guallilio O, Pineda J, Garcia MC, Busturia MA, Amiel-Qutroga A, et al. Effect of cyclic 3,5'-adenosine overfeeding on leptin secretion in leptin receptor RNA levels and insulin resistance in obese women. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1076-80.
20. Caliamo PM, Presley L, Milium J, Haugue-de Molozon monophosphate, ghrelin, and insulin on leptin mRNA levels and leptin secretion in cultured human trophoblast. *Biol Reprod*. 2001;65(3):814-9.
21. Misra VK, Trudeau S, Pemi U. Maternal serum lipids during pregnancy and insulin resistance in the influence of pregestational BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1476-81.
22. Jones HN, Woollent L, Barbour N, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. High-fat diet before and during pregnancy induces marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57BL/6 mice. *Faseb J*. 2008;30:2000-1.
23. Liang C, DeCourcey K, Prater MR. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vascular pathology in C57BL/6 mice. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2010;59(7):943-50.
24. Hayes EK, Lechowicz A, Petrik JL, Storozuk Y, Paez-Imperial. 2008;28(46):12107-19.
25. Barker DJ, Intrauterine programming of the adult carotid vasculature system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6(1):106-10.
26. Clipp RL, Martin-Groner MS, Ozanne SE, Fetal and maternal programming of appetite. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):1-11.
27. Baumer GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE. Binge meal promotes nonalcoholic fatty liver disease in rats after 2012;7(3):e33370.
28. Long NM, Ford SP, Nathanielsz PW. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *J Physiol*. 2011;589(Pt 6):1455-62.
29. Harder T, Plagemann A, Rothe W, Dörmier G. Syndrome X-like alterations in adult female rats due to neonatal insulin treatment. *Metabolism*. 1998;47(7):853-62.
30. Long NM, Ford SP, Nathanielsz PW. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *J Physiol*. 2002;543(12):4683-92.
31. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittenbeck-Siar M, et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early life-restricted leptin exposure and is associated with obesity. *NeuroReport*. 2007;26:18(5):521-4.
32. Chiu SL, Cline HT. Insulin receptor signaling in the developing brain. *Neurodevelopment*. 2010;15:5:7.
33. Davidowa H, Plagemann A. Insulin resistance of hypotalamic arcuate neurons in neonatally overfed rats. *NeuroReport*. 2002;13(3):1503-15.
34. Misra VK, Trudeau S. The influence of overeating and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):416-21.
35. Krik SL, Samuelson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamaitis T, Posson L, et al. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central protein kinase C activity. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133-42.
36. Bayol SA, Farnigton SJ, Sticikland NC, Amaeshi J, Nivon R, Morens C, Van Assche FA, Jameson E, Posson L, Remacle C, et al. Establishing diet-induced obesity in rats leads to offspring hypothalamic adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133-42.
37. Gupta A, Srivastava M, Thamadilok S, Patel MS, Hyposphaticalemic alterations in fetuses of high fat diet-induced obese female rats. *The Journal of Endocrinology*. 2009;200(3):293-300.
38. Gupta A, Srivastava M, Thamadilok S, Patel MS, Hyposphaticalemic alterations in fetuses of high fat diet-induced obese female rats. *The Journal of Endocrinology*. 2009;200(3):293-300.
39. Chmig GQ, Gayinskaya V, Karatayev O, Lechowicz SF, Matermal high-fat diet and fetal programming: increased risk for obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):12107-19.
40. Open JA, Mouralidharane A, Samuelson AM, Matermal high-fat diet and fetal programming: increased risk for obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):12107-19.
41. Bayol SA, Simbi BH, Fowkes RC, Sticikland NC, Amaeshi J, Nivon R, Morens C, Van Assche FA, Jameson E, Posson L, Remacle C, et al. Establishing diet-induced obesity in rats leads to offspring hypothalamic adiposity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(6):1133-42.
42. Barker DJ, Intrauterine programming of the adult carotid vasculature system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6(1):106-10.
43. Clipp RL, Martin-Groner MS, Ozanne SE, Fetal and maternal programming of appetite. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):1-11.
44. Baumer GD, Foster DM, Porte D, Jr., Kahn SE. Binge meal promotes nonalcoholic fatty liver disease in rats after 2012;7(3):e33370.

- pring. *Endocrinology*. 2010;151(4):1451-61.
42. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC pediatrics*. 2013;25;13(1):40.
 43. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest*. 2009;119(2):323-35.
 44. Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, Anthony FW, Ohri SK, Hanson MA. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *Br J Nutr*. 2009;102(4):514-9.
 45. Gregorio BM, Souza-Mello V, Carvalho JJ, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguilera MB. Maternal high-fat intake predisposes nonalcoholic fatty liver disease in C57BL/6 offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(5):495 e1-8.
 46. Bruce KD, Cagampang FR, Argenton M, Zhang J, Ethirajan PL, Burdge GC, et al. Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009;50(6):1796-808.
 47. Shankar K, Kang P, Harrell A, Zhong Y, Marecki JC, Ronis MJ, et al. Maternal overweight programs insulin and adiponectin signaling in the offspring. *Endocrinology*. 2010;151(6):2577-89.
 48. Buckley AJ, Keseru B, Briody J, Thompson M, Ozanne SE, Thompson CH. Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism*. 2005;54(4):500-7.
 49. Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294(2):R528-38.
 50. Mingrone G, Manco M, Mora ME, Guidone C, Iaconelli A, Gniuli D, et al. Influence of maternal obesity on insulin sensitivity and secretion in offspring. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1872-6.
 51. Bayol SA, Simbi BH, Stickland NC. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol*. 2005;567(Pt 3):951-61.
 52. Yan X, Zhu MJ, Xu W, Tong JF, Ford SP, Nathanielsz PW, et al. Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. *Endocrinology*. 2010;151(1):380-7.
 53. Shelley P, Martin-Gronert MS, Rowlerson A, Poston L, Heales SJ, Hargreaves IP, et al. Altered skeletal muscle insulin signaling and mitochondrial complex II-III linked activity in adult offspring of obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(3):R675-81.
 54. Simar D, Chen H, Lambert K, Mercier J, Morris MJ, In- teraction between maternal obesity and post-natal over-nutrition on skeletal muscle metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(3):269-76.
 55. Samuelsson AM, Matthews PA, Argenton M, Christie MR, McConnell JM, Jansen EH, et al. Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension, and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming. *Hypertension*. 2008;51(2):383-92.
 56. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and pre-pregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):239-44.
 57. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):1100-3.
 58. Faust IM, Johnson PR, Stern JS, Hirsch J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity. *The American Journal of Physiology*. 1978;235(3):E279-86.
 59. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor-gamma, adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology*. 2007;148(2):878-85.
 60. Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition increases leptin expression in peri-renal and subcutaneous adipose tissue in the postnatal lamb. *Endocrinology*. 2007;148(12):6157-63.
 61. Kim JB, Sarraf P, Wright M, Yao KM, Mueller E, Solanes G, et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J Clin Invest*. 1998;101(1):1-9.
 62. Maiorana A, Del Bianco C, Cianfarani S. Adipose Tissue: A Metabolic Regulator. Potential Implications for the Metabolic Outcome of Subjects Born Small for Gestational Age (SGA). *Rev Diabet Stud*. 2007;4(3):134-46.
 63. Massiera F, Barbry P, Guesnet P, Joly A, Luquet S, Morelhon-Brest C, et al. A Western-like fat diet is sufficient to induce a gradual enhancement in fat mass over generations. *Journal of Lipid Research*. 2010;51(8):2352-61.
 64. Carpenter MW, Canick JA, Star J, Carr SR, Burke ME, Shahinian K. Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes. *Obstetrics and Gynecology*. 1996;87(1):89-93.
 65. Srinivasan M, Aalinkeel R, Song F, Mitrani P, Pandya JD, Strutt B, et al. Maternal hyperinsulinemia predisposes rat fetuses for hyperinsulinemia, and adult-onset obesity and maternal mild food restriction reverses this phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(1):E129-E34.
 66. Oben JA, Patel T, Mouralidaran A, Samuelsson AM, Matthews P, Pombo J, et al. Maternal obesity programmes offspring development of non-alcoholic fatty pancreas disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;26:394(1):24-8.
 67. Taylor PD, McConnell J, Khan IY, Holemans K, Lawren-

alrededor de 7 años(5). Y se ha estimado que el retardo en el diagnóstico es de entre el 50-80% de estas pacientes son infertiles(6). Las pacientes con endometriosis se presentan a la consulta generalmente por problemas de infertilidad (dado que muy dolorosas y por que la única manera de obviarlas es mediante una laparoscopia(4)). Existe una población centro que padece una "norma" que las menostauraciones padean acelera como la subdiagnóstica debida a que culturalmente se considera una mujer que no ha tenido hijos una "mujer en la Argentina". Sin embargo, es posible que la población afectada sea mucho mayor por una población de 200 millones de pacientes en el mundo y alrededor de 10-15% de las mujeres en edad reproductiva; existen 10-15% de las mujeres en edad reproductiva que afecta a alrededor del

causa de hospitalización ginecológica(2,3). La endometriosis se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Es una enfermedad ginecológica benigna, inflamatoria y estrogeño-dependiente. Sus principales síntomas son el dolor pélvico agudo previo o inmediatamente y/o dolor crónico y la infertilidad(1). El dolor puede ser tan intenso que lleva a la hospitalización(1). Los síntomas son el dolor pélvico agudo previo o inmediatamente y/o dolor crónico y la infertilidad(1). El dolor puede ser tan intenso que lleva a la hospitalización(1).

Key words: endometriosis, peritoneal liquid, tolerance, macrophages, cytokines.

Also are described the mechanisms by which these changes, not only favor the "immunological tolerance" to endometriotic implants but on the contrary, collaborating in the development of the disease by stimulating the angiogenesis and proliferation and inhibiting the apoptosis of ectopic endometrial tissue.

Vuelta de Obligado 2490 (C1428ADN) CABA, Argentina - E-mail: inésbaranda@ibyme.conicet.gov.ar
Instituto de Biología Experimental CONICET

Resumen

Alteraciones inmunológicas en endometriosis

Immunological abnormalities in endometriosis

Dra. Rosa Inés Baranda

BW, et al. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;297(3):R835-43.
70. Zhang L, Long NM, Häm SM, Ma X, Nahmieles PW, Ford SP. Maternal obesity in ewes results in reduced fetal pancreatic beta-cell numbers in late gestation and decreased circulating insulin concentration at term. Domestic Anim Endocrinology. 2011;40(1):30-9.
70. Zhang L, Long NM, Häm SM, Ma X, Nahmieles PW, Ford SP. Maternal obesity in ewes results in reduced fetal pancreatic beta-cell numbers in late gestation and decreased circulating insulin concentration at term. Domestic Anim Endocrinology. 2011;40(1):30-9.

69. Ford SP, Zhang L, Zhu M, Miller MM, Smith DT, Hess ZH, et al. Impaired glucose homeostasis and other regulatory factors of the immune response, present in patients with endometriosis, are described.

70. In this paper a series of abnormalities in the ectopic endometrial tissue is not eliminated by the immune system? Why in patients with endometriosis the ectopic presence of endometrial tissue outside the uterine cavity estrogen dependent pathology that is defined as the endometriosis is a gynecological inflammatory disease?

Abstract

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones en las distintas poblaciones leucocitarias, citocinas y otros factores solubles reguladores de la respuesta inmunológica presentes en las pacientes con endometriosis. ¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.

En el presente trabajo se describe una serie de alteraciones inmunológicas, citocinas, líquido peritoneal, role-

de inhibir la apoptosis del tejido endometrial ectópico. Si es inhibido al estimular la proliferación y angiogénesis que, por el contrario, colaboran en el desarrollo de la enfermedad al contrario, causan los implantes endometriicos, clínicamente conocidos, no solo favorecen la "tolerancia" a las alteraciones, no describen los mecanismos por los endometriosis.

¿Por qué en las pacientes con endometriosis el líquido endometrial ectópico no es eliminado por el sistema inmunitario?

La endometriosis es una patología ginecológica que se define como la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina.