



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**LA INTERVENCIÓN CON EJERCICIO EN LA MADRE
OBESA PREVIENE LOS DAÑOS EN EL METABOLISMO DE
LÍPIDOS DE LA CRÍA RATA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

ANA MAGALY VÁZQUEZ MARTÍNEZ



MÉXICO, D.F. JUNIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: LAURA ELIZABETH PENICHE VILLALPANDO

VOCAL: LUCIA CORNEJO BARRERA

SECRETARIO: ELENA ZAMBRANO GONZÁLEZ

1ER. SUPLENTE: IGNACIO CAMACHO ARROYO

2° SUPLENTE LIDYA SUMIKO MORIMOTO MARTÍNEZ

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN
Y CIENCIAS MÉDICAS “SALVADOR ZUBIRÁN” (INNCMSZ)**

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

ASESOR DEL TEMA:

DRA. ELENA ZAMBRANO GONZÁLEZ

SUSTENTANTE:

ANA MAGALY VÁZQUEZ MARTÍNEZ

ÍNDICE

1	RESUMEN	6
2	INTRODUCCIÓN	7
3	MARCO TEÓRICO	9
3.1	Obesidad.....	9
3.2	Obesidad Materna	11
3.3	Programación del Desarrollo	15
3.4	Ejercicio físico y obesidad materna	18
3.5	Metabolismo de Lípidos	22
3.6	Leptina	25
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
5	HIPÓTESIS	31
6	OBJETIVOS	32
7	DISEÑO EXPERIMENTAL	33
7.1	Animales experimentales.....	33
7.2	Dieta experimental	33
7.3	Madres experimentales F0.....	35
7.4	Medición de peso corporal de hembras F0.....	37

7.5 Ejercicio en rueda para roedor	37
7.6 Crías F1	40
7.7 Eutanasia y disección de los animales experimentales	40
7.8 Histología del tejido adiposo	41
7.9 Química Sanguínea	42
7.10 Determinación de hormonas	45
7.11 DISEÑO ESTADÍSTICO	46
8 RESULTADOS	48
8.1 Madres experimentales F0	48
8.1.1 Peso corporal	48
8.1.2 Química sanguínea previo a la gestación	49
8.2 Parámetros maternos obtenidos durante la gestación y lactancia	49
8.2.1 Peso corporal materno durante la gestación y lactancia	49
8.2.1 Ejercicio físico durante la gestación	50
8.2.2. Química sanguínea al final de la lactancia	51
8.3 Parámetros obtenidos en las crías F1	52
8.3.1 Curva de crecimiento de peso corporal de las crías F1 hasta los 21 días	52
8.4 Parámetros en crías F1 obtenidos a los 110 días	54
8.4.1 Peso corporal	54
8.4.2 Química Sanguínea	54
8.4.3 Grasa Total	55
8.4.4 Distribución de Grasa por Regiones	56
8.4.5 Tamaño del Adipocito	57
8.4.6 Distribución del adipocito	59
9 DISCUSIÓN	62

10	CONCLUSIÓN	78
11	PERSPECTIVAS	79
12	LITERATURA CITADA.....	80

1 RESUMEN

La obesidad materna programa la fisiología de la progenie. Se ha demostrado en modelos experimentales que los descendientes de madres obesas presentan alteraciones metabólicas en la vida posnatal como dislipidemia, mayor acumulación de tejido adiposo, entre otras. Sin embargo, existe poca información acerca de cómo se producen los cambios fisiopatológicos asociados a la obesidad en la progenie en respuesta a la alimentación materna y si la intervención con ejercicio previa y durante el embarazo puede prevenir dichas alteraciones. El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos del ejercicio físico en la obesidad materna previo y durante la gestación sobre algunos parámetros bioquímicos, hormonales y tisulares de la progenie vinculados con el metabolismo energético. Para ello se emplearon hembras Wistar como madres experimentales (F0), alimentadas desde el destete con dieta comercial para roedor (5% de grasa) como grupo Control (C) o con dieta alta en grasa (25% de grasa) para formar al grupo de Obesidad Materna (OM), dichas hembras fueron apareadas a los 120 días (d) con machos no experimentales. Un mes previo al apareamiento y hasta el final de la gestación, la mitad de los grupos maternos fueron intervenidos con un esquema de ejercicio voluntario de 30 min/día, 5 veces a la semana en rueda para roedor, formando así los grupos Control con Ejercicio (C+E) y el de Obesidad Materna + Ejercicio (OM+E). Una vez que nacieron las crías (F1), se asignaron al mismo grupo de la madre, con la que permanecieron hasta la lactancia. Después del destete a los 21 días, las crías fueron alimentadas con dieta control hasta el final del experimento (110 días).

Al analizar las madres F0 un mes previo al embarazo se observó que la distancia recorrida por sesión de 30 min no fue diferente entre los grupos experimentales, sin embargo a partir del día 16 al 21 de gestación el grupo OM recorrió mayor distancia que el grupo C.

A los 110 d tanto en las crías hembras como machos F1 se observó que el grupo OM presentó mayor concentración de triglicéridos, leptina, así como incremento en la grasa total, índice de adiposidad y tamaño del adipocito, sin cambio en el peso corporal y el colesterol respecto al grupo C. La intervención materna con ejercicio previno en las crías machos F1 del grupo OM+E el incremento de la grasa total, índice de adiposidad y el tamaño del adipocito, sin embargo en las hembras solamente previno la concentración de triglicéridos, leptina y el tamaño de la célula adipocitaria.

En conclusión la obesidad materna impacta negativamente en el metabolismo de lípidos de las crías. Sin embargo, la intervención materna con ejercicio previo y durante el embarazo, previno parcial o totalmente algunos de los parámetros cuantificados, sin que hubiera diferencia en términos de peso, de donde surge la importancia de determinar el fenotipo metabólico. La intervención con ejercicio en la madre obesa es benéfica como medida preventiva del desarrollo de enfermedades metabólicas en la progenie.

2 INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo existen casi 1.5 millones de personas con sobrepeso (Índice de Masa Corporal $IMC > 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^2$) y obesidad ($IMC > 30 \text{ Kg} \cdot \text{m}^2$) (Nguyen and Lau 2012). El alcance mundial del problema se refleja en los informes de diversos países, incluidos México, Estados Unidos, Bangladesh, Nepal, Brasil, Inglaterra y Ghana (Zambrano and Nathanielsz 2013). Donde los datos indican que esta epidemia afecta al 30% de las mujeres en edad reproductiva. Además las mujeres que tienen sobrepeso u obesidad en el embarazo, son más propensas a desarrollar complicaciones como hipertensión, diabetes gestacional o trombosis, así como a complicaciones obstétricas (preclamsia), tener hijos macrosómicos y muerte al nacimiento (Akyol, Langley-Evans et al. 2009), además del riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la descendencia (Suzuki, Daisuke et al. 2011)

Cuando el individuo presenta algún desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, ocurre el aumento en los depósitos de grasa corporal y por lo tanto ganancia de peso que al combinarse con una escasa actividad física predispone a un fenotipo de alteraciones metabólicas en la vida adulta.

En modelos de experimentación animal, se han obtenido evidencias que ponen de manifiesto que las crías descendientes de madres con obesidad experimental poseen predisposición a enfermedades metabólicas en la vida adulta (Armitage, Taylor et al. 2005), además se ha demostrado que la alimentación alta en grasa o azúcar, tiene como resultado crías hiperfágicas, hipertensas e intolerantes a la glucosa en la edad

adulto (Samuelsson, Matthews et al. 2008), destacando un aumento en la cantidad de tejido adiposo y la concentración de leptina e insulina .

Otros reportes experimentales con ratas de laboratorio han elucidado los mecanismos por los cuales un cambio en la dieta materna (Applegate and Stern 1984; Zambrano, Martinez-Samayoa et al. 2010; Nathanielsz, Ford et al. 2013) o el ejercicio físico pueden actuar para mejorar el fenotipo tanto materno como de la descendencia (Vega, Reyes-Castro et al. 2013).

Aunque la mayor parte de las investigaciones en el campo de la programación del desarrollo se han centrado en los trastornos metabólicos y cardiovasculares, se ha prestado poca atención a los efectos en descendientes de madres obesas intervenidas con ejercicio.

Son muchas las razones por las cuales se necesitan estudios de intervención con animales, ya que estas resultan ser mejor monitoreables que si se hicieran en humanos, el abordaje es una forma paralela en que se pueden plantear dichas hipótesis si se hicieran en humanos. La reproducibilidad y la confirmación independiente, son requisitos indispensables de la certeza científica, también son generalmente más fáciles de lograr en estudios con animales.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 Obesidad

La obesidad es un padecimiento que se desarrolla cuando la ingesta alimentaria supera al gasto energético. Con frecuencia es causado debido a la ingestión de dietas con alta densidad energética y bajo contenido en fibra, en combinación con una escasa actividad física, por lo que tiene como consecuencia que el número de células de grasa puedan aumentar a lo largo de la vida (Prins and O’Rahilly, 1997). El aumento de la obesidad, la diabetes y los trastornos relacionados se han atribuido principalmente a los cambios en el estilo de vida y la dieta; el aumento de la ingesta de alimentos y la reducción del gasto energético han provocado que se almacene un exceso de energía en forma de grasa (Alfaradhi and Ozanne 2011).

La mayoría de los casos de obesidad son de origen multifactorial; se reconocen factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos y ambientales. Sin embargo, la obesidad exógena o por sobrealimentación constituye la principal causa. Entre los factores ambientales destacan tanto el aumento de la ingesta de alimento como la reducción de la actividad física. Los trastornos psicológicos provocados por el mundo moderno, así como el sedentarismo, la presión social y comercial para ingerir alimentos excesivamente calóricos parecen ser los factores más importantes en la etiología de la obesidad hoy en día (L, Munar et al. 2001)

La Organización Mundial de la Salud (OMS 2012), ha definido a la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Según esta definición, el indicador idóneo para definirla es el IMC, este nos da la

relación entre el peso y la talla que es utilizada frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en el individuo.

La obesidad es una patología común en el ser humano, la cual está presente desde la antigüedad y se ha ido incrementando con el paso del tiempo, convirtiéndose en un serio problema de salud pública a nivel mundial en la actualidad (Scull 2003).

Es un hecho que en los últimos 30 años, el ser humano ha modificado sus hábitos alimenticios, aumentando el consumo de grasas saturadas y de hidratos de carbono refinados. Dentro de las causas de mayor ingesta calórica podríamos mencionar: incremento en las raciones de alimento, aumento en la frecuencia de comidas fuera de casa, lo que lleva a mayor ingesta de grasas saturadas y disminución en fibra. También se suma el incremento en el consumo de refrescos o bebidas ricas en azúcares refinados, reportándose en algunos casos un promedio de 4 a 5 refrescos al día en niños y adultos (Chiprut R, Castellanos-Urdaybay et al. 2001).

El segundo factor ambiental que influye en la regulación del peso corporal y que ha cambiado de manera significativa desde finales del siglo XX es el nivel de actividad física. Los cambios en el estilo de vida moderna, con el advenimiento y proliferación de electrodomésticos, el abuso de los vehículos, ascensores, escaleras eléctricas y controles remotos, así como mayor tiempo frente al televisor, videojuegos o computadora (L, Munar et al. 2001). De igual forma, en los ámbitos laborales los procesos se han mecanizado de tal manera que, las personas pasan mayor tiempo sentadas o en posición de pie pero sin realizar desplazamiento. También en los niños y adolescentes, se ha modificado el estilo de vida, en el pasado las actividades de

entretenimiento implicaban un alto gasto energético, pero en la actualidad se han sustituido por videojuegos, televisión e internet, (exposiciones de dos a tres horas diarias), de manera que se fomenta el crecimiento y desarrollo de manera sedentaria crecen y se desarrollan sedentariamente (Ponce de León and al 2010).

3.2 Obesidad Materna

Alrededor del mundo, cerca de 1.5 billones de personas tienen sobrepeso y la distribución entre países es amplia. Por ejemplo, en México, 32% de las mujeres en edad reproductiva son obesas (Gutiérrez 2012), en Estados Unidos, 35% de las mujeres en edad reproductiva son obesas, en Brasil, 50% de la población tiene sobrepeso o son obesa, en el Reino Unido, 33% de las mujeres embarazadas tienen sobrepeso u obesidad, en la India, 26% de las mujeres en edad reproductiva tienen sobrepeso y el 8% son obesas, en China 16% de las mujeres tienen sobrepeso o son obesas y en Ghana, 64.7% de las mujeres tienen sobrepeso u obesidad (Nathanielsz, Ford et al. 2013) La Organización Mundial de la Salud ha declarado a la obesidad el primer factor de riesgo para desarrollo de enfermedades en el mundo y el primero de los países desarrollados.

El desarrollo orgánico del individuo depende de las condiciones nutritivas que haya tenido durante la vida uterina y el periodo postnatal.

Numerosos factores interactúan para determinar el progreso y el resultado del embarazo, es conocido que el estado nutricional de la mujer embarazada afecta el directamente el resultado de su embarazo.

Dado el aumento de la obesidad, la obesidad materna y en consecuencia la diabetes gestacional, en los años recientes se han llevado a cabo numerosos estudios enfocados en la detección de los posibles efectos perjudiciales de la sobrealimentación fetal, algunos de estos resultados obtenidos hasta el momento han puesto de manifiesto que existe relación entre la obesidad materna y la aparición del síndrome metabólico en la descendencia. En otros casos, algunos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el IMC materno y la diabetes gestacional se correlaciona con aumento de la adiposidad en la descendencia (Ross and Bradshaw 2009). Una posible explicación para la mayor incidencia de sobrepeso y obesidad materna es que estas mujeres transmitirán a su descendencia genes de susceptibilidad a la obesidad en comparación con mujeres de peso normal (Alfaradhi and Ozanne 2011).

Aunque los conocimientos actuales respecto del aumento de peso durante la gestación en modelos animales son limitados, algunos estudios han explorado el efecto de la aparición de la obesidad materna en los periodos antes de la concepción y durante la lactancia (Frasier, Tilling et al. 2010).

La obesidad materna y la dieta materna tienen efectos en el crecimiento del feto durante la gestación (Akyol, Langley-Evans et al. 2009), así como la exposición a la dieta de cafetería¹ ya sea antes de la gestación o durante ésta se incrementa la grasa intra-abdominal, triglicéridos e hiperglucemia, además que se aumenta el contenido de

¹ Modelo experimental de alimentación densamente energética, muy agradable al paladar que incluye componentes de la dieta de las sociedades occidentales comúnmente asociados a la pandemia de obesidad.

lípidos intramusculares y el aumento de tejido adiposo por hipertrofia del adipocito, pero no se ve hiperplasia en el mismo (Mc Donald, S. D., Pesarchuk, & et al., 2011., Bayol, Simbi, & et al., 2005), sin embargo, en estudios con animales se ha confirmado que tanto la baja como la sobre nutrición durante el embarazo pueden promover síndrome metabólico en la vida adulta de la cría (Samuelsson, Matthews et al. 2008). Dichos estudios han demostrado que estos factores en la vida temprana contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina, hipertensión y disfunción del endotelio (Stettler, Tershakovec et al. 2000).

La evidencia epidemiológica sugiere que el aumento del peso de la madre, es la causa del aumento significativamente en el riesgo de bebés grandes para la edad gestacional y la obesidad infantil, independientemente del IMC materno o la tolerancia a la glucosa (Cnattingius 1998). En mujeres obesas se aumenta el peso gestacional y por ende tienen más probabilidades de tener hijos con mayor adiposidad y riesgos metabólicos asociados (Frasier, Tilling et al. 2010).

El embarazo es uno de los periodos de mayor vulnerabilidad nutricional; el bajo peso materno o la deficiencia de nutrientes (calcio, ácidos grasos omega-3, hierro, zinc, ácido fólico, entre otros) influyen en forma significativa en la evolución del embarazo, parto y del recién nacido (Cnattingius 1998).

Estas razones han motivado a realizar diversas estrategias de intervención durante la gestación para reducir el riesgo asociado a un déficit nutricional, incluyendo consejos nutricionales, suplementos de nutrientes o programas de distribución de alimentos fortificados (Allen 2003). En años más recientes, la preocupación se ha centrado en la

obesidad materna debido a que numerosos estudios han demostrado un aumento significativo del riesgo de diversas patologías del embarazo, cesáreas y una mayor mortalidad perinatal vinculada a exceso en el peso materno (Galtier-Dereure, Boegner et al. 2000).

La obesidad pregestacional y la ganancia de peso gestacional excesiva han sido implicadas en el denominado círculo vicioso transgeneracional de la obesidad. Este proceso consiste en que las embarazadas con sobrepeso u obesidad tienen mayor probabilidad de dar a luz a hijos macrosómicos, es decir, que son más propensos a ser obesos. La ganancia de peso gestacional y el peso al nacer están directamente relacionados con el IMC y el riesgo de obesidad en la adolescencia (Oken and Taveras 2007). Los hijos de mujeres obesas, así como aquellos niños que nacen de embarazos complicados con diabetes gestacional son los más propensos a desarrollar resistencia a la insulina en la vida adulta (Dabelea and Crume 2011).

Las mujeres cuya ganancia de peso gestacional es mayor que la recomendada, tienen más probabilidades de tener descendencia con mayores valores de IMC, perímetro de cintura, adiposidad, presión arterial sistólica elevada, concentraciones elevadas de leptina, proteína C-reactiva, Interleucina-6; además de concentraciones reducidas de colesterol HDL y apolipoproteína A (Cheverry , Ortega et al. 2009.) También se ha demostrado que dicha ganancia de peso gestacional se asocia de forma independiente con el nivel de adiposidad y con una mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular en los niños.

3.3 Programación del Desarrollo

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (*DOHaD*, por sus siglas en inglés), antes conocida como programación del desarrollo, propone que los cambios durante las primeras etapas de vida del organismo provoca una respuesta fisiológica persistente en la cría. Los principales agentes de la programación intrauterina o del desarrollo son los factores de crecimiento, nutrientes y hormonales; suplementos nutricionales y el crecimiento fetal están directamente ligados y son consecuencia de la salud y nutrición materna, así como del flujo sanguíneo uterino, incluyendo la función placentaria y el estado del sistema endócrino (Figura 1). La influencia nutricional durante el embarazo está considerada como causa dominante de la programación fetal (Gluckman 2001).

El enfoque del DOHaD surgió como resultado de: a) estudios epidemiológicos que demuestran la asociación entre el ambiente a edades tempranas y el riesgo de enfermedad a lo largo de la vida, b) la investigación en animales experimentales que demuestran que la perturbación en el desarrollo puede producir cambios fisiopatológicos y cambios epigenéticos en los descendientes en la edad adulta y c) el trabajo teórico que une los enfoques del desarrollo, los evolucionistas y los de la historia de vida de un individuo (Knobil and Neil 2006).

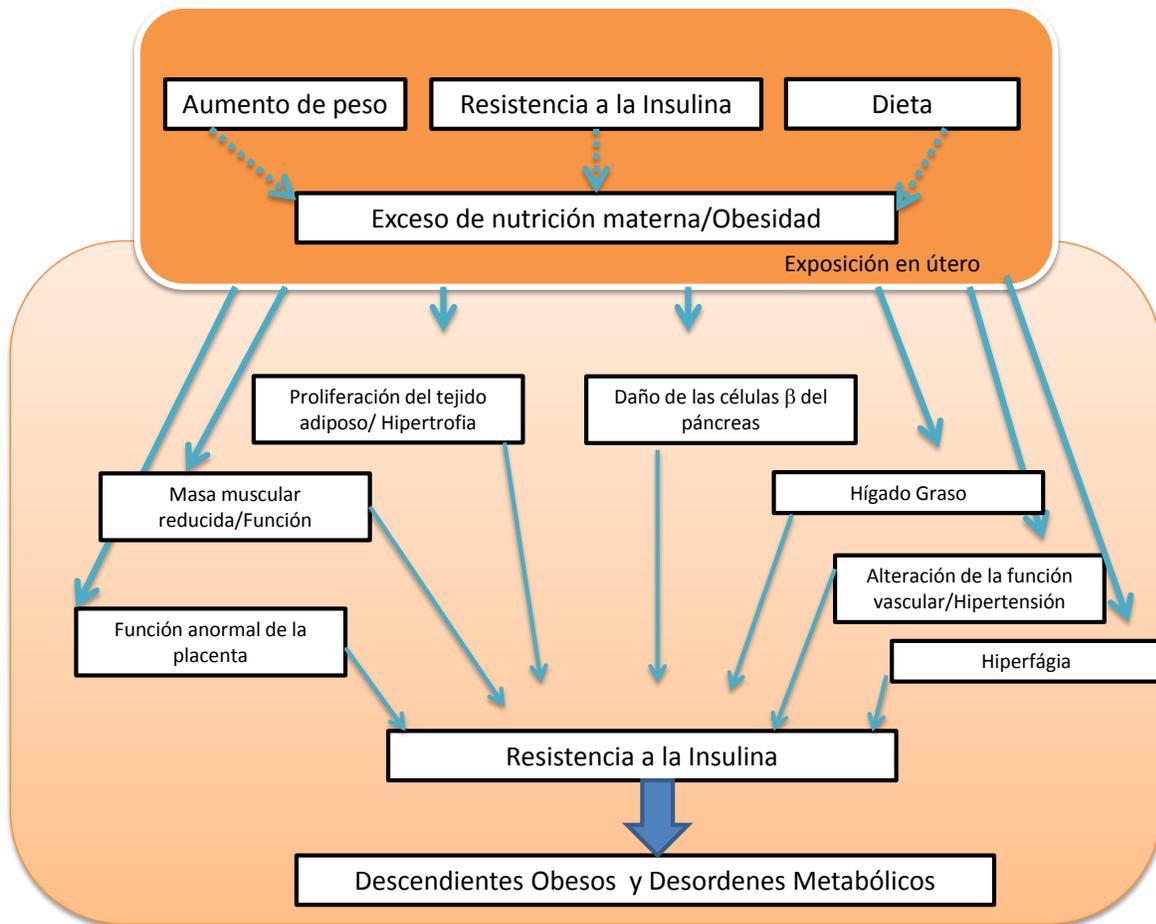


Figura 1. Efectos de la programación en el fenotipo de la descendencia que da como resultado resistencia a la insulina y obesidad(Alfaradhi and Ozanne 2011).

Por otra parte los experimentos en modelos animales han sido muy importantes para lograr el entendimiento de las ventanas de exposición, mecanismos de acción y los efectos en los descendientes. Varios modelos obesogénicos, principalmente en roedores, muestran un fenotipo relativamente común de desórdenes metabólicos en la descendencia, sin embargo la magnitud de los efectos difiere de acuerdo al periodo del reto nutricional y la composición de la dieta (Armitage, Taylor et al. 2005).

Múltiples estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad y la ganancia de peso excesiva durante el embarazo están asociados con infantes grandes para su edad

gestacional (Rode, Nilas et al. 2005), quienes además del tamaño, enfrentan riesgo elevado de padecer obesidad en la niñez y adolescencia (Salsberry and Reagan 2007).

Si bien el rápido aumento de la obesidad sugiere que está siendo impulsada por factores ambientales, aunque la atención se ha dirigido hacia el papel de la dieta actual. Perspectivas recientes han puesto de relieve la importancia de la nutrición durante la vida temprana en el desarrollo de trastornos metabólicos. Se ha establecido que el fenotipo de un individuo puede ser impulsado desde el útero y por las condiciones ambientales postnatales tempranas, tales como el estado nutricional de la madre (Alfaradhi and Ozanne 2011).

Hay evidencias suficientes para considerar que la programación de la salud para el resto de la vida, se realiza de acuerdo a las condiciones en que se da nuestra estancia en el útero materno, siendo esta igual de importante que nuestra carga genética por lo que contribuye a determinar nuestro desempeño mental y físico durante el resto de nuestra vida (Hochoer , Slowinski et al. 2001). Estas condiciones pueden programar hígado, corazón y sobre todo la función cerebral. Por lo que en consecuencia el fenotipo del adulto será la suma de los factores genéticos, así como la influencia de los factores en el ambiente fetal y posnatal.

Las condiciones durante la gestación, incluyendo el flujo de hormonas que van de la madre hacia el producto y la forma en que la placenta transporta los nutrimentos hacia los órganos fetales tienen un efecto decisivo en la manera que se desarrollará el embrión hasta su vida adulta.

A través de estudios realizados en animales de experimentación, se sabe en la actualidad que la calidad de vida en la etapa fetal tiene una repercusión directa y profunda en las características fisiológicas y metabólicas en la vida adulta (Baker 1998).

3.4 Ejercicio físico y obesidad materna

El ejercicio físico hace referencia a cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que tiene como resultado un gasto energético que se añade al metabolismo basal. En los últimos años se ha profundizado cada vez más en el estudio del ejercicio físico tanto en los efectos saludables de su práctica habitual como en la relación que su ausencia mantiene con el desarrollo, mantenimiento y agravamiento de diversas enfermedades crónicas.

Múltiples estudios, han puesto de manifiesto la estrecha relación entre los niveles bajos de actividad física y el desarrollo y mantenimiento de la obesidad, cuya prevalencia está alcanzando niveles de epidemia (Applegate and Stern 1984).

Los dos pilares fundamentales en los que se basa cualquier intento serio para reducir o controlar el peso son la dieta y el ejercicio físico.

Pequeños cambios en los niveles de actividad física suponen una gran disminución en el desarrollo de la obesidad, reducción de la grasa abdominal y en el mantenimiento del peso corporal.

Modificaciones en el estilo de vida tales como el ejercicio aeróbico moderado y una dieta adecuada es altamente recomendado como tratamiento no farmacológico para el control de la obesidad. La principal razón de la combinación de ambas intervenciones es que reducen la grasa, mayormente la grasa visceral y la grasa subcutánea. Las

evidencias indican que el ejercicio aeróbico ayuda de una forma más eficaz, a reducir manera más eficaz la grasa visceral más que la grasa subcutánea y que la reducción de la grasa visceral es mayor después del ejercicio que solamente con el control de la dieta, pero esta reducción sólo es notoria si la reducción del peso corporal es comparable entre las dos condiciones del tratamiento (Suzuki, Daisuke et al. 2011).

Como alternativa para reducir la masa de grasa corporal total, se acepta generalmente que un régimen nutricional parece ser más eficaz que el ejercicio solamente (Saris 1995).

El ejercicio físico provoca cambios fisiológicos en el individuo que dependen del tipo, intensidad y duración del esfuerzo, así como del entrenamiento físico, edad, género y estado nutricional del individuo en un momento dado (Cheverry , Ortega et al. 2009.).

Los beneficios sobre la salud en general con el ejercicio físico, son bien conocidos, aunque no se cuenta con la suficiente información cuando hablamos de una etapa tan importante en la vida como lo es el embarazo (Barakat R, 2006).

La gestación por sí sola causa cambios anatómicos y funcionales que tienen una gran repercusión sobre las actividades biológicas de la mujer. El acondicionamiento materno se ha observado que ayuda o favorece el establecimiento y desarrollo del cigoto lo cual facilita el crecimiento fetal, para llevar con mayor facilidad el parto y la lactancia (Ezcurdia 2001).

El entrenamiento físico induce cambios en los nutrientes de la sangre y los niveles de hormonas que provocan los impulsos de los nervios aferentes que influyen a la

actividad cerebral, incluyendo las funciones hipotalámicas; todos aquellos que están implicados en la regulación del peso corporal y metabolismo energético (Dragansky and May 2008). Durante la vida perinatal realizar ejercicio puede resultar en cambios en la estructura y función del hipotálamo para ayudar a mantener la homeostasis metabólica conduciendo a una mejor calidad de vida en los adultos (Paulo, Mathias et al. 2014), así como inhibir la programación metabólica negativa establecida por retos a edades tempranas (Baker, 1998, Vega, Reyes-Castro, & et al., 2013).

La práctica de ejercicio físico mejora la condición cardiovascular y muscular, favorece la corrección postural y evita un aumento excesivo de peso, lo que proporcionará a la mujer embarazada una mejor condición física general y le permitirá enfrentarse al periodo del embarazo y desarrollo del parto con menos riesgos. Tiene un efecto benéfico en la reducción de grasa abdominal, la cual contribuye al aumento de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia y diabetes tipo II.

Respecto a la grasa abdominal, existe evidencia de que el ejercicio físico es efectivo en reducirla. Esta reducción es principalmente a expensas de grasa intra-abdominal o visceral la que posee receptores y actividad lipolítica mayor que la adiposidad localizada en otras regiones (Kamel E and Van Mijk 2000).

El ejercicio físico normaliza la concentración de lípidos en sangre. En particular, eleva las lipoproteínas de alta densidad (HDL), siendo éste un factor importante ya que niveles bajos de HDL constituyen otro factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Este hecho hace que el coeficiente HDL/ LDL sea mayor y en consecuencia el riesgo cardiovascular también disminuya. Además, el ejercicio físico

regular produce una disminución de los triglicéridos en aquellos individuos con valores inicialmente altos, a través de una mejoría de la sensibilidad a la insulina (Saris 1995).

Cabe destacar que los efectos benéficos descritos pueden producirse en forma independiente de la disminución de peso. Además, las respuestas sobre variables metabólicas como fue mencionado anteriormente, dependen tanto de características individuales como del programa de ejercicios. Dentro de los factores individuales podemos mencionar la genética, estado nutricional y grado de aptitud física, mientras que influye también el tipo, intensidad y duración del ejercicio. Un hecho adicional muy importante, en relación con los beneficios que proporciona el mantener una vida activa, es la asociación entre el nivel de capacidad cardio-respiratoria y la mortalidad general.

En las mujeres embarazadas generalmente se observa que disminuyen su actividad física y que restringen el ejercicio físico. Las actitudes relativas al ejercicio físico durante el embarazo han sido moldeadas más por influencias culturales que por evidencias científicas. Con el avance del conocimiento, surgen importantes preguntas sobre la relación riesgo/beneficio del ejercicio durante el embarazo, lo cual hace imprescindibles los consensos y recomendaciones para orientar las políticas de salud pública.

Actualmente se tiene la certeza que la disminución tanto del oxígeno fetal como de la disponibilidad de hidratos de carbono durante el ejercicio, se acompaña de adaptaciones fisiológicas como el aumento de la extracción de oxígeno, la redistribución sanguínea intra-uterina y la hemoconcentración. Se sabe también, que el ejercicio regular produce múltiples beneficios al facilitar el trabajo de parto con

disminución de su duración y de las complicaciones obstétricas (Wolfe LA 2003). Otros beneficios para la salud se relacionan con menor probabilidad de padecer afecciones cardiovasculares y ciertas enfermedades durante el embarazo (Hegaard HK, Nielsen BB et al. 2007).

Se sabe que el ejercicio físico de intensidad moderada y comienzo precoz (primeras 20 semanas) en el embarazo, durante la fase hiperplasia del crecimiento placentario aumenta la perfusión sanguínea placentaria y su capacidad funcional. De este modo, el ejercicio físico puede prevenir el desarrollo anormal de la placenta que es una de las causas subyacentes de la pre-eclampsia y que se da como consecuencia de una inapropiada invasión trofoblástica de las arterias espirales del útero al inicio del embarazo, que lleva a descenso de la perfusión celular e hipoxia placentaria (Cheverry , Ortega et al. 2009.).

3.5 Metabolismo de Lípidos

Normalmente el tejido adiposo produce y secreta un rango de moléculas bioactivas involucradas en el metabolismo de lípidos, inflamación, presión sanguínea, coagulación y la regulación del apetito, por ello la importancia de mantener un tejido adiposo saludable para no tener complicaciones más adelante. En la obesidad, el crecimiento del tejido adiposo se debe inicialmente a un crecimiento del tamaño del adipocito (hipertrofia) debido al incremento del almacenamiento de ácidos grasos seguido por un incremento en el número de los mismos (hiperplasia) (DeClercq, Taylor et al. 2011).

La grasa visceral produce una serie de reacciones en cadena tales como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemias e hipertensión, siendo ésta última la principal causa de arteriosclerosis (Itho 2006).

Durante los periodos de alta ingesta energética, los adipocitos almacenan energía en forma de grasa (triglicéridos). Esta grasa puede ser posteriormente liberada en forma de ácidos grasos libres en periodos de restricción calórica (Erin and S 2004).

El tejido adiposo se encuentra distribuido en distintas localizaciones en el organismo. Estos depósitos se encuentran principalmente a escala dérmica, subcutánea, mediastínica, mesentérica, perigonadal, perirrenal y retroperitoneal. Además se distinguen dos tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo, ambos presentan diferencias en cuanto a coloración, también en morfología, distribución, genes y función (Moreno and Martinez 2002; Cinti 2005).

El tejido adiposo pardo posee adipocitos multinucleares con abundantes mitocondrias que expresan altas cantidades de proteína desacoplante (UCP1), la cual es la responsable de la actividad termogénica de este tejido. Por el contrario el tejido adiposo blanco está formado por adipocitos uniloculares, que contienen mitocondrias. Estas células producen leptina.

La principal función del tejido adiposo, es, por tanto, controlar la ingesta de alimento y la distribución de la misma a otros tejidos en los periodos interdigestivos (Ailhaud and Hauner 1998). Además este tejido es el mayor reservorio energético del organismo, pues la energía es almacenada en las células grasas en forma de triglicéridos. La principal fuente de triglicéridos para los adipocitos procede de los quilomicrones y las

VLDL circulantes. Los triglicéridos de estas lipoproteínas son hidrolizados hacia ácidos grasos libres y monoglicerol por la lipoproteína lipasa (LPL) que se encuentra en los capilares del tejido conectivo. Estos ácidos grasos son captados por los adipocitos a través de procesos de transporte activo mediado por proteínas transportadoras específicas de ácidos grasos. Una vez en el interior de la célula, los ácidos grasos son esterificados de nueva cuenta para formar triglicéridos.

El incremento en ácidos grasos libres derivado del aumento en el tamaño y la actividad lipolítica de la grasa visceral parece ser el responsable de las alteraciones metabólicas hepáticas, que conducen finalmente a hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (Reynisdottir, Wahrenberg et al. 1994).

La exposición a la obesidad materna puede estar asociada con alteraciones de los genes importantes para la diferenciación y la función de los adipocitos. La alteración en el metabolismo del cuerpo y la acumulación de grasa se observan con frecuencia a la sobrealimentación materna. La hipertrofia de los adipocitos independiente de la hiperplasia se ha reportado de manera similar en las crías de ratas alimentadas con dieta de cafetería durante la gestación y lactancia (Alfaradhi and Ozanne 2011)

Sin embargo, el aumento de la adiposidad es un factor causal en la resistencia a la insulina a partir de la liberación de varias adipoquinas y citoquinas inflamatorias. Por lo tanto, la programación de la expresión de genes del tejido adiposo puede ser un mecanismo a través del cual la exposición a la obesidad materna durante el desarrollo fetal conduce a la adiposidad en la vida adulta. El aumento de la secreción de leptina

como resultado de la adiposidad también puede ser un evento clave en la resistencia a la leptina dentro de las neuronas hipotalámicas.

3.6 Leptina

La leptina es una hormona segregada principalmente por los adipocitos, que informa al cerebro del estado nutricional del individuo para regular la ingesta y la saciedad (Muller and Gregoire 1998). Los niveles de leptina circulantes están principalmente ligados con la adiposidad, pero no es el único factor determinante. La concentración de leptina circulante disminuye en condiciones de ayuno o restricción calórica y aumenta en respuesta a la ingesta. En este sentido se ha postulado que el metabolismo de la glucosa es el principal determinante de la secreción de la leptina tanto *in vivo* como *in vitro* (Muller and Gregoire 1998).

Los sistemas de señalización de péptidos hipotalámicos juegan un papel importante en los controles de la ingesta de alimentos y peso corporal; la regulación de la alimentación a largo plazo es proporcionada principalmente por las hormonas circulantes: la insulina y la leptina. El receptor de la leptina Ob/Ob funcional se expresa en gran medida en las regiones del cerebro conocidas para controlar el equilibrio de energía y después de la administración de leptina en ratones después del nacimiento (Caron et al. 2010), se ha demostrado que actúa sobre los neuropéptidos POMC (Propiomelanocortina) y Y (NPY) el cual es un péptido orexigénico hipotalámico potente, localizado principalmente en las poblaciones neuronales del núcleo arqueado e hipotálamo dorsomedial (DMH), además de las neuronas POMC (Propiomelanocortina). Administrado centralmente NPY provoca fuertes incrementos en la ingesta de alimentos y el peso corporal; con la administración crónica, con el paso

del tiempo puede producir obesidad (Sheng, Robinson et al. 2002). Se ha propuesto que estas dos poblaciones neuronales regulan la ingesta de alimentos y el balance de la energía.

Al tratar ratones LepOb/Ob se reduce el peso corporal y la ingesta de alimentos a través de la estimulación de la expresión de POMC y se baja la regulación de la expresión de NPY (Jequier, 2002).

En roedores la neurogénesis del hipotálamo se produce durante la mitad de la gestación, mientras que la proyección de los nervios entre los diferentes núcleos se desarrolla durante la vida postnatal temprana, por lo que cambios ambientales durante estos periodos críticos del desarrollo pueden afectar la neurogénesis hipotalámica y tendrán consecuencias a largo plazo sobre el metabolismo de la descendencia (Bouret 2009). Se sabe que el ejercicio durante el embarazo puede alterar el balance energético por lo que se puede prolongar en la descendencia la resistencia a la obesidad y el aumento a la sensibilidad central a la leptina y la señalización de la misma a largo plazo (Patterson and Dunn-Meynel 2008).

Se ha descubierto que la leptina puede producirse también en la placenta. En el suero materno durante la gestación está elevada y hay una relación entre disminución de leptina en plasma y aumento de peso inexplicado en ciertas embarazadas. Se encuentra también en líquido amniótico y en cordón umbilical y en este último hay una diferencia según el sexo, siendo más elevada en el cordón de los fetos hembras que en el de los fetos varones. Y es posible que esta elevación esté en relación con la regulación del crecimiento fetal. Pero en contra de lo que podría esperarse, en los

niños gordos y en los hijos de diabéticas está elevada, lo cual hace pensar que su elevación es compensadora. No hay en cambio relación entre los niveles de leptina en la gestación y el sexo o la raza del niño (Botella 2010).

La teoría lipostática postuló la existencia de un mecanismo de retroalimentación que inhibe el apetito e incrementa el consumo de energía cuando el peso corporal excede un cierto valor (denominado punto de ajuste); la inhibición es suprimida cuando el peso desciende por debajo de dicho punto (Kennedy 1953). Esta teoría predice que una señal procedente del tejido adiposo influiría en los centros cerebrales que controlan el apetito y la actividad metabólica y motora. El primer factor de este tipo fue descubierto en 1994 y corresponde a una proteína de 167 aminoácidos llamada leptina. Fue identificada originalmente como el producto del gen denominado OB (obeso) en ratones de laboratorio; los ratones con dos copias defectuosas de este gen (genotipo ob/ob) muestran el comportamiento y fisiología de animales en situación de ayuno permanente ya que muestran un apetito ilimitado (Zhang, Proenca et al. 1994). La leptina transfiere el mensaje de que las reservas de grasa son suficientes y promueve la disminución de la ingestión de alimentos y el aumento del gasto energético, además estimula al sistema nervioso simpático aumentando la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la termogénesis mediante el desacoplamiento del transporte electrónico (Zhou, Shimabukuro et al. 1997). De forma independientemente, en ratones se encontró un segundo gen designado DB (diabético) que tiene un papel en la regulación del apetito. Los ratones con dos copias defectuosas (db/db) son obesos y diabéticos. El gen DB codifica el receptor de la leptina, cuando el receptor es defectuoso se pierde la función señalizadora de la leptina. Este receptor se expresa principalmente en las

neuronas del núcleo arcuato (Tartaglia, Dembsk et al. 1995). Posteriormente la señal de la leptina se transduce y mediante activadores de la transcripción se estimula la expresión de genes específicos (Schwartz , Porte D Jr et al. 2000).

La disminución de peso y el incremento de la actividad física conducen a la reducción de los factores de riesgo al mejorar la sensibilidad a la insulina. Entre sus efectos beneficiosos se señalan el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminución de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y en algunos, de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como la disminución de la presión arterial y de la resistencia a la insulina. Por otra parte, la reducción de peso moderada, conduce a la disminución de colesterol LDL y otros factores de riesgo (Belmonte, Aoki et al. 2004).

Se ha demostrado que el gasto energético influye en el peso y la composición corporal, a través de cambios en la tasa de metabolismo basal, en el efecto termogénico de los alimentos y en la demanda energética propia de la actividad física. Sin embargo, se ha estudiado poco el efecto de la actividad física en las etapas previo a la gestación y durante la gestación, sobre todo en la obesidad materna y sus efectos en su descendencia. Por lo cual en este proyecto se evaluará las alteraciones que puedan existir en este periodo crítico de desarrollo y los efectos metabólicos que se presenten en la progenie.

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La obesidad y el sobrepeso en las mujeres mexicanas en edad reproductiva en las últimas décadas ha alcanzado niveles alarmantes; de 1988 a 2012 el sobrepeso en mujeres de 20 a 49 años de edad se incrementó de 25 a 35.3% y la obesidad de 9.5 a 35.2%, además es de gran interés que estas prevalencias se sitúan dentro de las más altas en el mundo (Gutiérrez 2012). Tras la concepción, estas mujeres convertidas en madres obesas se caracterizan por tener comprometida la salud propia y la del producto (Castro and Avina 2002). Por otra parte es sabido que el fenotipo del individuo no solamente está determinado por el genotipo sino también por el ambiente en el que se desarrolla, especialmente durante periodos críticos del desarrollo como la gestación y la lactancia, de tal forma que las alteraciones en el estado nutricional de la madre pueden modificar la fisiología y metabolismo de la descendencia (Wadhwa, Buss et al. 2009).

En modelos animales se ha demostrado que las crías descendientes de madres con obesidad experimental, muestran predisposición a enfermedades metabólicas en la vida adulta (Armitage, Taylor et al. 2005).

Algunos estudios han mostrado que las intervenciones nutricionales y con ejercicio son importantes en etapas tempranas del desarrollo, ya que se pueden atenuar los efectos adversos de la obesidad materna (Schoeder, Shbiro, & et al. 2010; Zambrano & et al. 2010), estos estudios son muy importantes ya que se conoce muy poco sobre cómo el aumento de peso en las mujeres embarazadas puede repercutir en el fenotipo la progenie.

Debido a los antecedentes mencionados es de nuestro interés saber cómo será el metabolismo de las crías después de la intervención con ejercicio físico en la obesidad materna previo y durante la gestación y como se podrá prevenir el daño en el metabolismo de lípidos provocado por la obesidad materna.

5 HIPÓTESIS

La aplicación de un esquema de ejercicio voluntario previo y durante la gestación en ratas con obesidad experimental, disminuirá parcial o totalmente alteraciones metabólicas de la progenie como son las concentraciones de leptina, colesterol y triglicéridos. Así mismo, es de esperar que el esquema de ejercicio ayudará a la reducción del exceso de grasa visceral teniendo como resultado la disminución en el índice de y el tamaño promedio del adipocito.

6 OBJETIVOS

○ **Objetivo General**

- Evaluar los efectos que tendrá el ejercicio físico en la obesidad materna de manera previa y durante la gestación sobre algunos parámetros bioquímicos, hormonales y tisulares en la progenie.

○ **Objetivos Particulares**

- Generar obesidad experimental en hembras Wistar (F0) con una dieta alta en grasa y aplicar un esquema de ejercicio previo a la gestación.
- Determinar en las madres experimentales F0 el peso corporal durante la gestación y la lactancia.
- Determinar en suero la concentración de las hormonas insulina y leptina; también los parámetros bioquímicos: glucosa colesterol y triglicéridos, así como, el peso del tejido adiposo de las madres F0 al final de la lactancia.
- Evaluar la ganancia de peso de las crías F1 durante su crecimiento.
- Identificar los efectos en el metabolismo de lípidos de las crías F1 a los 110 d.
- Determinar el índice de adiposidad y tamaño de las células del tejido adiposo de las crías F1 a los 110 d.

7 DISEÑO EXPERIMENTAL

7.1 Animales experimentales

En el estudio experimental se utilizaron ratas hembra de la especie *Rattus norvegicus* de la cepa *Wistar* recién destetadas (21 días), provenientes de una colonia mantenida en el Departamento de Investigación Experimental y Bioterio (DIEB) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNCMSZ), bajo condiciones controladas. El alimento y el agua estuvieron disponibles *ad libitum* durante todo el experimento.

Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Investigación en Animales (CINVA) del INNCMSZ.

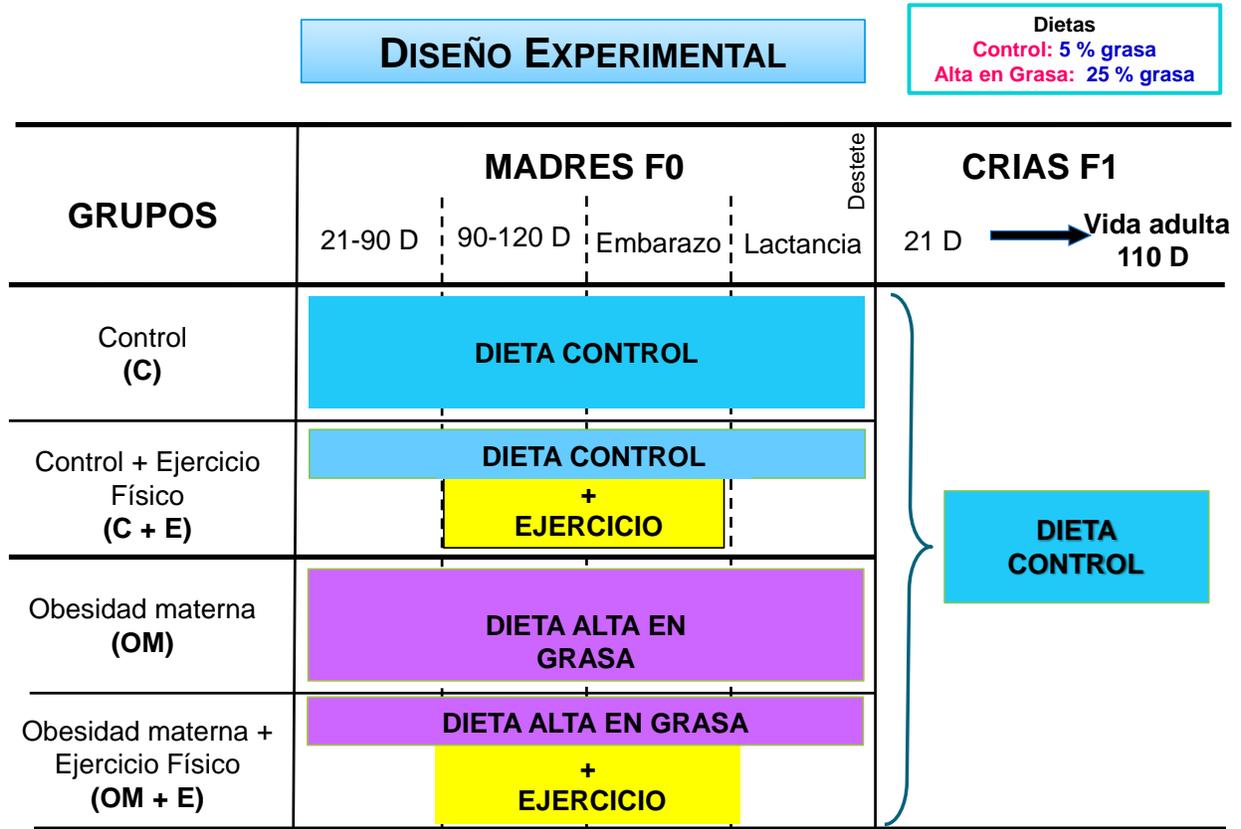
7.2 Dieta experimental

La dieta Control consistió en: alimento comercial para roedor purina 5001 formulada para mantenimiento, crecimiento, reproducción y lactancia de ratas y ratones convencionales conteniendo 5%_(p/p) de grasa vegetal y un contenido energético de 4 kcal/g (Tabla 1). Mientras tanto la dieta alta en grasa fue elaborada en la planta piloto del Departamento de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (DCyTA) del INNCMSZ, cuyo contenido de grasa fue del 20 %_(p/p), y energético de 5 kcal/g (Tabla 2), con una formulación diseñada con base en la recomendación AIN-93 del American Institute of Nutrition, así como en modificaciones hechas a ésta por nuestro equipo de trabajo (Zambrano, Martinez-Samayoa et al. 2010). Para su elaboración se utilizó una mezcladora de paletas Hobart modelo A-200 de 20 L de capacidad, potencia de 1/3 HP y 1425 rpm.

Composición Nutricional de las Dietas

Tabla 1. Composición Base de la Dieta		
(g/100g Dieta)		
Nutrimiento	Dieta Control [†]	Dieta alta en grasa
Proteína	22.0	23.4
Grasa	5.0	25.0
Polisacáridos	31.0	21.05
Fibra dietética	4.0	5.0
Minerales	6.0	3.5
Vitaminas	1.0	1.0
Contenido Energético	4 kcal / g	5 kcal / g
[†] Datos obtenidos del análisis garantizado de la Dieta Purina 5001 por el fabricante		

Tabla 2. Modificación de la Dieta alta en Grasa *	
Componente	(g / 100 g Dieta)
Caseína	11.4
Caseinato de Calcio	11.4
L-Cistina, Diclorohidrato	0.3
Mezcla de Minerales AIN-76	3.5
Mezcla de Vitaminas AIN-93 VX	1.0
Colina, Clorhidrato	0.17
α -Celulosa	5.0
Almidón de maíz	21
Glucosa Anhidra	21
Aceite de maíz	5.0
Manteca de Cerdo	20.0
* Modificación de la dieta experimental (Zambrano & et al., 2010)	



D = Días

Figura 2. Línea del tiempo del tratamiento experimental materno.

7.3 Madres experimentales F0

Se emplearon 55 ratas hembras F0 de 21 días de edad (recién destetadas). De manera previa, las ratas experimentales fueron asignadas en 4 grupos (evitando tener hermanas dentro de un mismo grupo) según su patrón de alimentación ya sea con dieta Alta en Grasa (Preparada en el laboratorio) o con dieta Control (alimento comercial especial para roedor) a partir del destete, el cual se describe a continuación:

8.3. Grupos experimentales (Figura 2)

- **Grupo Control (C):** Ratas alimentadas con dieta control desde el destete hasta el final de la lactancia de sus crías.
- **Grupo Control + Ejercicio Físico previo y durante la gestación (C + E):** Ratas alimentadas con dieta control desde el destete hasta el final de la lactancia de sus crías, pero que desde un mes previo y durante la gestación realizaron ejercicio en una rueda para roedor con odómetro para medir la distancia.
- **Grupo de Obesidad Materna (OM):** Ratas alimentadas con dieta alta en grasa desde el destete hasta el final de la lactancia de sus crías. Al finalizar la lactancia y hasta el final del experimento, las crías F1 fueron alimentadas con dieta control.
- **Grupo de Obesidad Materna + Ejercicio físico previo y durante la gestación (OM + E):** Ratas alimentadas con dieta alta en grasa desde el destete hasta el final de la lactancia de sus crías, pero que desde un mes previo y durante la gestación realizaron ejercicio en una rueda para roedor con odómetro para medir la distancia. Al finalizar la lactancia y hasta el final del experimento, las crías F1 fueron alimentadas con dieta control.

A fin de que se pudieran aparear, hembras experimentales de 120 días, fueron alojadas durante una semana con un macho no experimental probado en fertilidad de la misma cepa (alimentado con dieta control antes del apareamiento). El inicio de la preñez se determinó por medio de frotis vaginal, considerando como resultado

positivo la presencia de espermatozoides en los campos observados al microscopio. Las crías resultantes se identificarán como F1, las cuales permanecieron en la misma caja que su madre desde el nacimiento y durante la lactancia hasta los 21 días.

De las hembras experimentales F0, se determinó el peso corporal a lo largo del crecimiento, durante la gestación y la lactancia; asimismo, se cuantificó la concentración de glucosa, colesterol, triglicéridos, leptina, insulina e índice de resistencia a la insulina (IRI) antes de aparear (120 días) y al final de la lactancia.

7.4 Medición de peso corporal de hembras F0

A partir de los 21 días, de edad de las hembras experimentales, se registró el peso corporal de cada grupo semanalmente; hasta el día 120 y de manera diaria durante la gestación y lactancia. El peso fue medido con una balanza analítica ADAM® modelo PGW 1502e, (capacidad=1500 g, d=0.01g), usándola en la función para animales.

7.5 Ejercicio en rueda para roedor

La rueda para roedor empleada consistió en 2 circunferencias paralelas de metal 30 cm de diámetro unidas por peldaños de 10 cm de largo, soportadas por una barra diametral colocada de cada lado la cual fue ensamblada a un eje metálico que permitía el libre giro. En cada extremo de la barra diametral fue colocado un imán a fin de que pudieran registrarse el movimiento por el sensor magnético del odómetro.

El odómetro registró media revolución por cada 2 señales magnéticas censadas. De esta forma cada revolución fue contabilizada como 1.885 m recorridos de acuerdo a la

circunferencia de la rueda [$\pi \times (0.3 \text{ m})$]. El dispositivo experimental se situó a una altura $>30 \text{ cm}$ respecto al piso (Figura. 3).

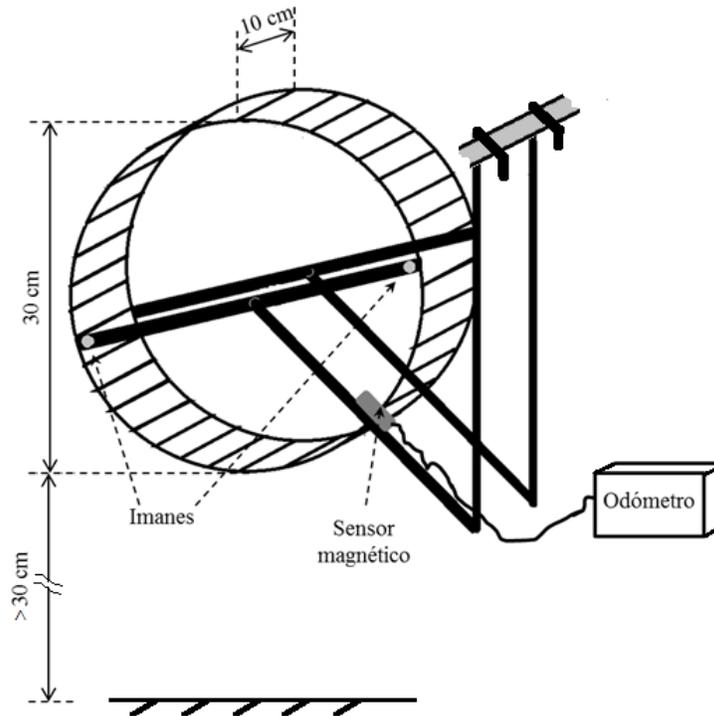


Figura 3. Rueda para roedor. Esquema del dispositivo experimental empleado para el esquema de ejercicio con los imanes en la barra diametral y el sensor magnético del odómetro fijado al soporte para evaluar el ejercicio realizado.

Antes de la aplicación del esquema de ejercicio a partir de un mes previo la gestación, las madres experimentales de todos los grupos, se mantuvieron con un ciclo de luz/obscuridad invertido (luces apagadas 7:00-19:00 h). Asimismo, de los 80-90 días a manera de periodo de “adaptación a la rueda de ejercicio”, se llevaron a cabo cada tercer día sesiones de “capacitación” con cada una de las hembras destinadas a realizar el esquema de ejercicio. Dichas sesiones consistieron en intervalos no mayores

a 10 min en los cuales los animales experimentales fueron colocados en las ruedas de ejercicio. En cada sesión se procuró que los animales giraran la rueda llamando su atención cuando fuera requerido ya sea con el movimiento de dedos o algún objeto (tal como se muestra en la Figura 4), o bien con un ligero impulso manual a la rueda no mayor a un cuarto de vuelta, a fin de que la rata continuara girando la rueda por ella misma por un lapso corto. Con estas sesiones previas, se tuvo la certeza que, al momento de aplicar el esquema de ejercicio todas las hembras estuvieran aptas para hacer girar la rueda por sí mismas.



Figura 4. Adaptación a la rueda de ejercicio. Rata en capacitación en la rueda para roedor en fase de obscuridad.

Una vez concluido el periodo de adaptación se aplicó el esquema de ejercicio planteado a partir de los 90 días y hasta los 120 días. Durante este tiempo a cada futura madre se le permitió “correr” en el interior de la rueda en una sesión de 2 lapsos de 15 min de actividad, con un lapso de 15 min de descanso entre ellos, de 121 días a 142 días, se le permitieron sólo 15 min en la rueda, a razón de 5 sesiones por semana a ritmo voluntario. A diferencia de otros esquemas de ejercicio el aplicado en el presente estudio no implicó estímulos aplicados por el dispositivo experimental ni por el

experimentador para mantener a la rata en actividad (por ejemplo descargas eléctricas).

7.6 Crías F1

El peso corporal de las crías fue registrado diariamente desde el nacimiento (0 días) hasta los 21 días. Después fue registrado el peso corporal semanalmente hasta los 110 días. En donde al llegar a esa edad se realizó la eutanasia para poder determinar los parámetros en suero de triglicéridos, colesterol, leptina e insulina, así como la extracción de tejido adiposo total en su diferentes localizaciones (retroperitoneal, pancreático, ovárico, uterina, epididimal y esternón).

7.7 Eutanasia y disección de los animales experimentales

De acuerdo al diseño experimental, tanto las madres al final de la lactancia como las crías se les practicó la eutanasia mediante decapitación empleando una guillotina para roedor Thomas Scientific. En el caso de las madres, este procedimiento se realizó con ayuno previo de 6 horas (06:00-12:00 horas sólo con acceso al agua), para las crías a los 110 días, este procedimiento se realizó con un ayuno previo de 4 horas (06:00-10:00 horas sólo con acceso al agua). Al momento de la eutanasia se recolectó la sangre (5 mL) de la región cervical en un tubo de ensayo de borosilicato, misma que fue centrifugada de inmediato a 1300xg por 15 min a 4° C en una centrifuga refrigerada (SORVALL® Mod. RT7), a fin de extraer el suero que fue almacenado en tubos de polipropileno a -20°C, permaneciendo así por algunos días hasta la determinación de la química sanguínea y la concentración de leptina e insulina.

Inmediatamente después de la recolección de sangre, se diseccionó cada animal, se extrajo el tejido adiposo de diferente localización y todos ellos fueron pesados individualmente en una balanza analítica (Sartorius® Mod. BP 310S, cap. Max.=320g, d=0.001 g).

Con los datos registrados de la cantidad de tejido adiposo extraído se determinó el Índice de Adiposidad, el cual se calcula con la suma de la masa (en g) de cada tipo de tejido adiposo extraído, divide entre el peso corporal y multiplicada por 100 (Ecuación 1).

$$IA = \left(\frac{\text{Peso Total en g del Tejido Adiposo Extraído}}{\text{Peso Corporal en g}} \right) \times 100$$

Ecuación. 1. Índice de Adiposidad

Con éste cálculo se puede hacer una mejor estimación del desarrollo del fenotipo obeso en los animales experimentales, debido a que este parámetro está estrechamente relacionado con el contenido de tejido adiposo en el cuerpo (Taylor and Phillips 1996).

7.8 Histología del tejido adiposo

Inmediatamente después de la determinación del peso del tejido adiposo retroperitoneal, se seccionó una porción de aproximadamente 300 mg y se fijó con 8 mL de solución al 10% (p/v) de paraformaldehído (Sigma-Aldrich No. Cat. P6148) en PBS 0.05 mM por 24 horas a 4° C. Transcurrido el tiempo, el tejido fijado se lavó tres veces y se almacenó a 4° C con PBS a 0.05 mM hasta el momento de su

procesamiento. Cada porción de tejido conservado, se sometió a proceso automático de deshidratación² mediante un Histokinette (Sakura Tissue–Tek II Mod. 46406) para su posterior inclusión en parafina fundida a 56-58° C (Standard Paraplast Tissue Embedding Medium, McCormick Scientific).

Después de obtener el tejido en un bloque sólido, este se seccionó con un micrótomo (American Optical Mod. 820), en secciones finas de 5 μm de espesor, los que fueron montados sobre un portaobjetos tratado previamente con poli-L-lisina. Las laminillas con el tejido experimental fueron desparafinados y rehidratados para su posterior tinción con hematoxilina y eosina.

Los cortes histológicos teñidos fueron observados al microscopio (Olympus BX51) con el objetivo de 10X y aumento de 2X y se tomaron fotomicrografías digitales en formato JPEG con una cámara (Olympus DP-72), añadiendo automáticamente una barra escaladora correspondiente a 50 μm para calibración (Olympus software DP2-BSW), para su análisis histológico. Se tomaron fotomicrografías al azar de cada rata experimental para posteriormente ser analizadas con un software de contabilidad celular (Carl Zeiss Microscopy imaging software AxioVision LE), seleccionando de manera manual la región delimitada por los bordes de cada adipocito entero en la imagen cuyas áreas se cuantificaron automáticamente en μm^2 .

7.9 Química Sanguínea

Las muestras séricas, fueron descongeladas a temperatura ambiente durante 45 minutos previos al inicio del análisis. La medición de la concentración sanguínea de

² **Proceso de Deshidratación.** Pasar el tejido por una serie de baños alcohol etílico-agua a diferentes concentraciones desde 70 % al 100%, se somete a aclaramiento en Xilol absoluto. Se infiltra en parafina a 58 °C.

glucosa, colesterol total, y triglicéridos, fue realizada con un sistema automatizado (SYNCHRON CX® 5 Delta de Beckman-Coulter) el cual utiliza un multicalibrador MULTI™ SYNCHRONCX diseñado para este sistema, incluyendo las muestras de control de calidad correspondientes. Las determinaciones se llevaron a cabo con reactivos diseñados especialmente para este sistema y los parámetros antes mencionados fueron programados en el equipo, el cual realizó un análisis espectrofotométrico a partir de ensayos enzimáticos.

7.9.1 Análisis de Glucosa

La concentración se determinó por un método de punto final a tiempo fijo utilizando un reactivo denominado GLU (Ref.: 467825), compuesto por: ATP 3.8 mM, NAD⁺ 2.7 mM, hexocinasa (HK) 2.0 KUI/L glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) 3.0 KUI/L, además de otras sustancias no reactivas necesarias para el funcionamiento óptimo del sistema.

En las reacciones dadas en el sistema de análisis durante la corrida la HK cataliza la transferencia de un grupo fosfato a partir del ATP a la glucosa formándose ADP y glucosa-6-fosfato. Luego la glucosa-6-fosfato se oxida a 6-fosfogluconolactona con la reducción concomitante de NAD a NADH por la acción catalítica de la G6PDH. El sistema detecta el cambio de absorbancia a $\lambda=340$ nm.

7.9.2 Análisis de Colesterol

Se utilizó un método de punto final a tiempo fijo empleando el reactivo CHOL (No. Ref.: 467825) el cual se compone de 4-aminoatirpirina (4-AAP) 0.28 mM, fenol 8,06 mM,

colecsterol esterasa (CE) 211 UI/L, colecsterol oxidasa (CO) 216 UI/L, peroxidasa 6667 UI/L.

En las reacciones efectuadas en el equipo la CE hidroliza los ésteres de colecsterol a colecsterol libre y ácidos grasos, el colecsterol libre es oxidado a colestén-3-ona y peróxido de hidrógeno por medio de la CO, la peroxidasa cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno con 4-AAP y fenol produciendo quinoneína, un producto de color. Así, el sistema determina el cambio de absorbancia a $\lambda=582$ nm.

7.9.3 Análisis de Triglicéridos

Para esta determinación se utilizó el reactivo GPO mediante un método de punto final a tiempo fijo el sistema dispensará automáticamente los volúmenes en proporción de 1 parte de muestra por cada 100 partes de reactivo. El reactivo se compone de: lipasa 68 U/L, ATP 2.56 mM, glicerol cinasa (GK) 4 KUI/L, glicerofosfato oxidasa (GPO) 1.1 KUI/L, 4-AAP 0.71 mM, ácido 3,5-dicloro-2-hidroxibenzensulfónico (DHBS) 1.56 mM, peroxidasa de rábano (HPO) 9 KUI/L.

Los triglicéridos de la muestra por la adición del reactivo son hidrolizados a glicerol y ácidos grasos libres por medio de la lipasa. De esta forma, se genera una secuencia de tres pasos enzimáticos justamente, por la GK el glicerol se transforma en glicerol-3-fosfato y este por acción de la GPO se transforma en dihidroxiacetona y H_2O_2 y así la HPO causa el acoplamiento oxidante a partir del peróxido de hidrógeno generado junto con el DHBS y la 4-AAP forman un colorante rojo de quinoneína. El sistema monitoreó la variación de la absorbancia a $\lambda=520$ nm justo antes de la adición de lipasa y durante un intervalo fijo de tiempo tras su adición.

7.10 Determinación de hormonas

Se determinó la concentración de insulina y leptina por Radio-Inmuno Análisis (RIA por sus siglas en inglés), la cual resulta una técnica altamente sensible y específica. En dicha técnica, una solución de concentración establecida de antígeno marcado (radiactivamente) ^{125}I es mezclada con una solución de concentración desconocida del antígeno considerado como el analito (la muestra). La solución resultante es incubada con una dilución constante de antisuero de tal forma que la concentración de sitios de unión al antígeno en los anticuerpos es limitada.

De esta forma en el sistema habrá competencia entre los antígenos marcados y no marcados (provenientes de la muestra), por el número limitado y constante de los sitios de unión disponibles en el antisuero. Así, la cantidad de antígeno marcado unido al anticuerpo disminuye a medida que la concentración de antígeno no marcado aumenta. Esto puede ser medido después de separar el complejo antígeno-anticuerpo formado del antígeno marcado que se encuentra libre (por inmunoprecipitación, por ejemplo), midiendo la radiactividad ya sea de una u otra fracción o bien de ambas, por lo que se puede establecer una curva patrón con una serie de estándares que incrementen su concentración de antígeno no marcado y a partir de ésta curva, la cantidad desconocida de antígeno en la muestras puede ser calculada.

Las muestras séricas conservadas a -20°C , fueron descongeladas a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de poner una cantidad de 100 μL de muestra en tubos de boro-silicato para centelleo según el protocolo de la determinación con el estuche correspondiente.

7.10.1 Leptina

Se utilizó un estuche de RIA para leptina específico para rata de LINCO® Research No. de catálogo: RL-83K, el cual utiliza leptina de rata marcada con el isótopo radiactivo ^{125}I y un antisuero específico para leptina de rata con una sensibilidad de 0.5 ng/mL, así como un contador de radiaciones (Packard Instruments Co.). El estuche contiene sus propios patrones de leptina con los cuales se elaboró la curva patrón.

7.10.2 Insulina

Se usó un estuche de RIA para insulina de rata de LINCO® Research No. de catálogo: RI-13K, en el cual se emplea insulina de rata marcada con el isótopo radiactivo ^{125}I y un antisuero específico para insulina de rata con una sensibilidad de 0.1 ng/mL, el estuche contiene sus propios estándares de Insulina con los cuales se realizó la curva patrón; asimismo se usó un contador de radiaciones (Packard Instruments Co.)

7.11 DISEÑO ESTADÍSTICO

El efecto entre los grupos experimentales tanto en las crías como en las madres fue analizado en este estudio por medio del Análisis de Varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés) de dos vías considerando el grupo experimental y periodo de ejercicio como los factores correspondientes. Las diferencias entre medias se determinaron con la prueba de *post hoc* *tunkey*. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como significativo y se analizaron los datos como el programa estadístico Sigma Stat 3.5. Los datos son expresados como media \pm EE.

8 RESULTADOS

8.1 Madres experimentales F0

8.1.1 Peso corporal

Con los registros del peso corporal durante el crecimiento de las madres experimentales antes del apareamiento 21-120 días es posible notar que a partir del día 84, el grupo OM presentó un mayor peso ($p < 0.05$) respecto al grupo C. De la misma forma, a partir del día 92 el peso del grupo OM+E fue significativamente mayor que el grupo C+E. Además entre los grupos C vs C+E y OM vs OM+E no hubo diferencia (Figura 5)

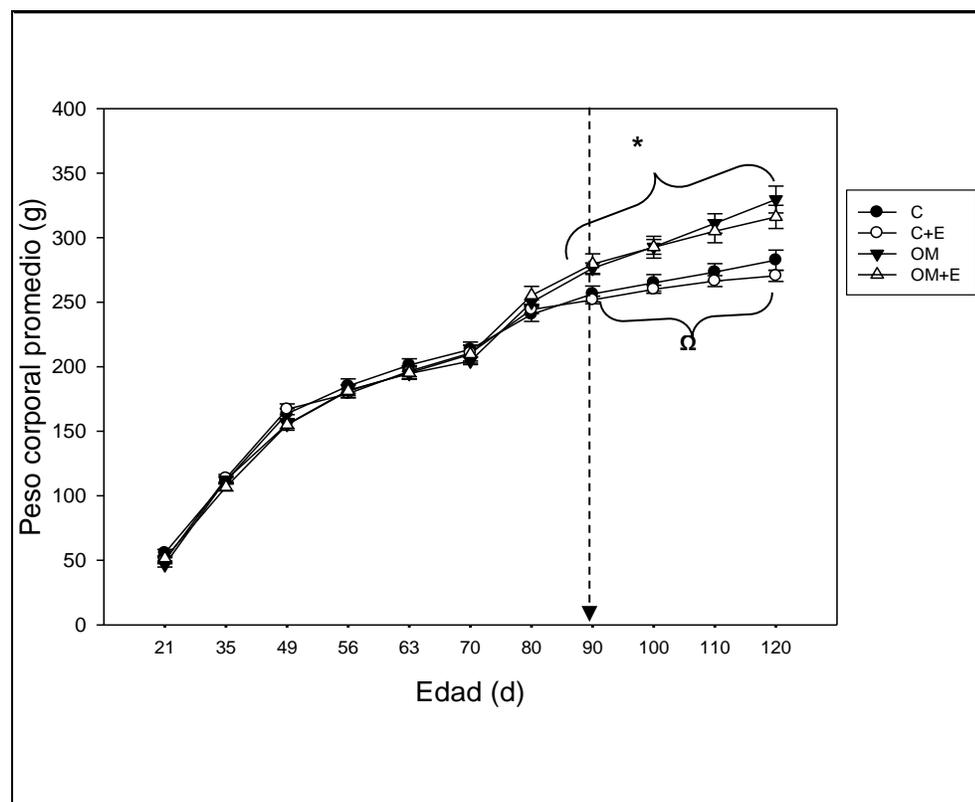


Figura 5. Peso corporal materno previo a la gestación. Se muestra Media \pm EE, $n = 5-6$. Símbolos diferentes muestran diferencia significativa ($p < 0.05$). (*) C vs OM, (Ω) C+E vs OM+E. La flecha con la línea punteada indica el día de inicio de la intervención con ejercicio físico en los grupos C+E y OM+E a los 90 d. C= Madres alimentadas con dieta Control, C+E= Madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio.

8.1.2 Química sanguínea previo a la gestación

En cuanto a los parámetros bioquímicos previo a la gestación se observó que las ratas OM presentaron mayor concentración de glucosa, colesterol y triglicéridos con respecto al grupo C. Este mismo comportamiento se observa en los grupos intervenidos con ejercicio Sin embargo la intervención materna previno el incremento de estos parámetros en el grupo OM+E con respecto al OM.

El grupo OM mostró mayor concentración de insulina y leptina con respecto al grupo C. Este mismo comportamiento se observa en los grupos intervenidos con ejercicio donde las concentraciones fueron mayores en el grupo OM+E vs C+E: y la intervención materna sólo revirtió el incremento de insulina en el grupo OM+E (Tabla 3).

Tabla 3. Química sanguínea previa a la gestación 120 días.

Parámetros	C	C+E	OM	OM+E
Glucosa (mg/dL)	113.0±3.4	99.8±2.40	138.0±9.0 ^{*a}	112.1±5.7 ^{*b}
Colesterol (mg/dL)	39.8±2.20 ^a	31.7±1.6 ^b	51.0±2.3 ^{*a}	36.8±2.10 ^{*b}
Triglicéridos (mg/dL)	54.6±2.20	52.5±4.40	70.0±4.20 ^{*a}	40.0±2.40 ^{*b}
Insulina (ng/mL)	1.53±0.06	1.40±0.01	2.70±0.04 ^{*a}	2.40±0.10 ^{*b}
Leptina (ng/mL)	3.60±0.60	2.40±0.20	9.60±1.30 [*]	9.10±0.70 [*]

Se muestran como media ±EE, n=5-6, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, (p<0.05), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C= Madres alimentadas con dieta Control, C+E= Madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.2 Parámetros maternos obtenidos durante la gestación y lactancia

8.2.1 Peso corporal materno durante la gestación y lactancia

El inicio de la gestación fue determinado mediante frotis vaginal ocurrió en un rango de 120±2 días de edad de las ratas experimentales en todos los grupos. El registro diario

de peso corporal durante la gestación mostró que el promedio más alto obtenido durante estos periodos correspondió al grupo OM para el cual se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo C desde el primer día de gestación hasta el día 2 de lactancia, asimismo, se observaron diferencias significativas durante el periodo de gestación en el grupo OM+E con respecto al grupo C+E hasta el día 6 de lactancia (Figura 6).

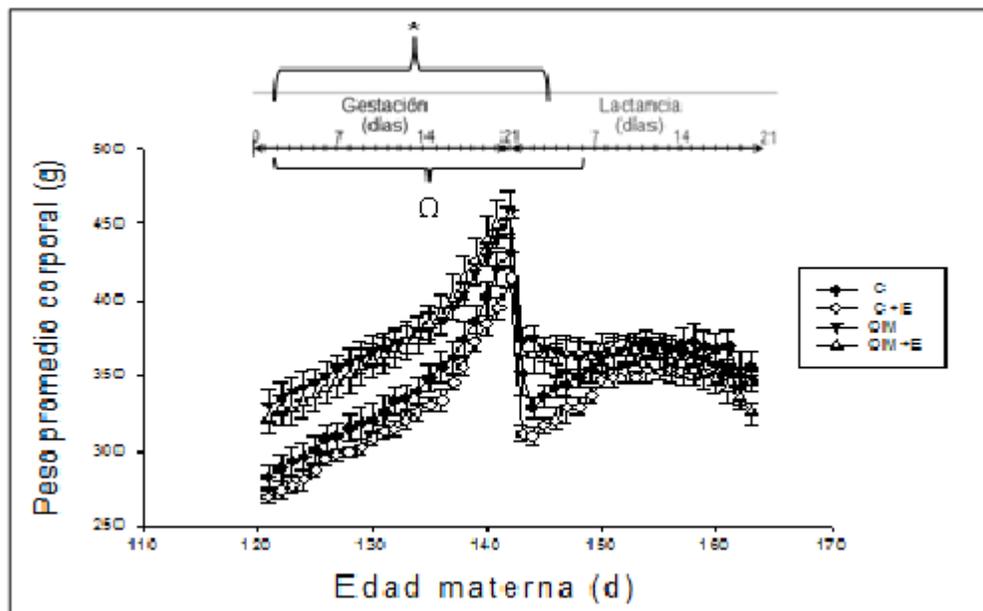


Figura 6. Peso corporal de las madres F0 durante la gestación y lactancia. Los datos se muestran como la Media \pm EE , n=5-6. (*) Los datos fueron comparados contra su respectivo control $p < 0.05$ (OM vs C, OM+E vs C+E). (Ω) Presenta diferencia significativa del mismo tipo de dieta pero diferente esquema de ejercicio (C vs C+E, OM vs OM+E). C= Madres alimentadas con dieta Control, C+E= Madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.2.1 Ejercicio físico durante la gestación

Antes del embarazo, la distancia recorrida por sesión de 30 min entre el día 90 y 120 fue similar entre grupos, así como la distancia promedio en las sesiones de 15 min

entre los días 0 a 8 y 9 a 15 del embarazo, sin embargo a partir del día 16 el grupo OM corrió mas que el grupo C (Figura 7 A-D). Este mismo comportamiento se observó cuando se expresaron los resultados en la distancia total recorrida (Figura 7 E-H).

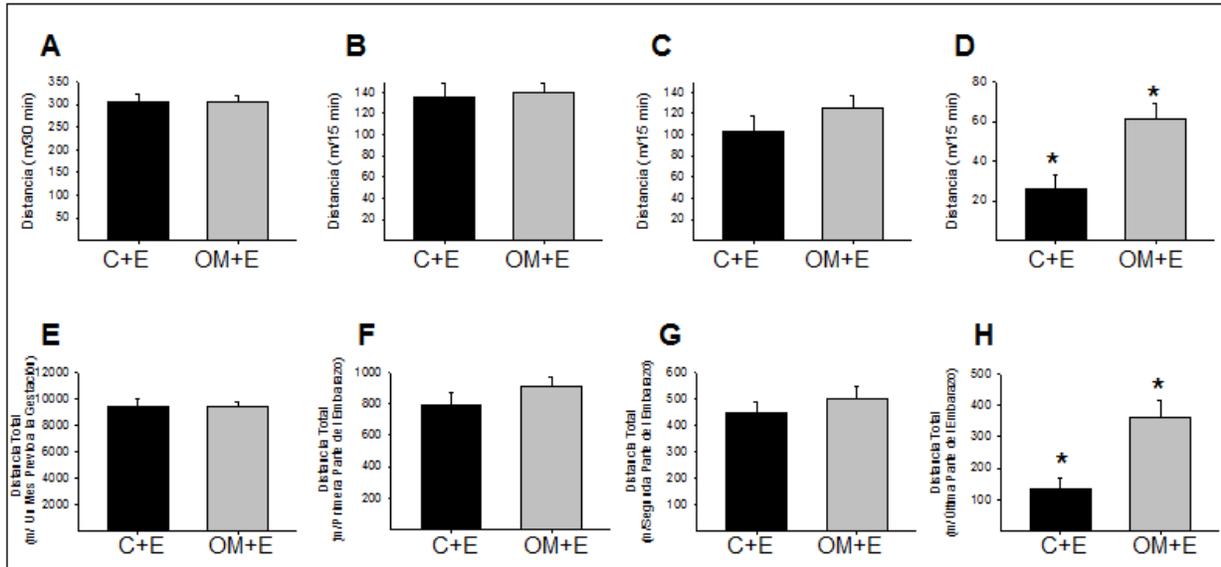


Figura 7. Ejercicio realizado por las madres F0 de los 90-142 d. Distancia total recorrida por sesión. Media \pm EE, n=5-6 ($p < 0.05$). * Denota diferencia entre grupos experimentales dentro del mismo periodo de ejercicio. C+E= Madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM+E= Madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.2.2. Química sanguínea al final de la lactancia.

Al final de la lactancia se observó que las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, insulina y leptina fueron significativamente mayores en OM respecto a C.

El grupo OM+E mostró mayor concentración de leptina en comparación al C+E.

Al comparar los mismos grupos experimentales con y sin intervención se pudo observar que el grupo OM+E revirtió la concentración de colesterol, triglicéridos, insulina y leptina, en comparación a OM. No observándose cambios entre C vs C+E (Tabla 4).

Tabla 4. Química sanguínea de las hembras a los 21 días de lactancia

Parámetros	C	C+E	OM	OM+E
Glucosa (mg/dL)	102.3±6.0	100.3±6.0	147.0±11.0 *	119.0±8.0
Colesterol (mg/dL)	33.1±2.0	27.40±3.0	42.90±1.0 ^a	33.0±1.0 ^b
Triglicéridos (mg/dL)	45.9±4.0	42.9±3.0	65.6±6.0 ^a	38.8±4.0 ^b
Insulina (ng/mL)	0.39±0.008	0.36±0.006	0.51±0.005 ^a	0.27±0.05 ^b
Leptina (ng/mL)	1.60±0.10	1.30±0.06	3.60±0.30 ^a	2.20±0.30 ^b

Se muestran como media \pm EE, n=5-6, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, ($p < 0.05$), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C= Madres alimentadas con dieta Control, C+E= Madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.3 Parámetros obtenidos en las crías F1

8.3.1 Curva de crecimiento de peso corporal de las crías F1 hasta los 21 días

Desde el nacimiento hasta los 21 días de la vida postnatal, fue monitoreado el peso corporal de las crías. Se observó en los machos una ganancia de peso en el grupo OM vs C desde el día 17 y hasta el final de la lactancia, este mismo comportamiento se mostró entre el grupo OM+E vs C+E desde el día 15 al 21 (Figura 8A).

En las hembras del grupo OM+E hubo mayor ganancia de peso con respecto al grupo C+E desde el día 12 hasta el fin de la lactancia. No se encontraron cambios entre OM vs C. El grupo OM+E presentó una ganancia significativa de peso del día 8 al 11 con respecto a OM (Figura 8B).

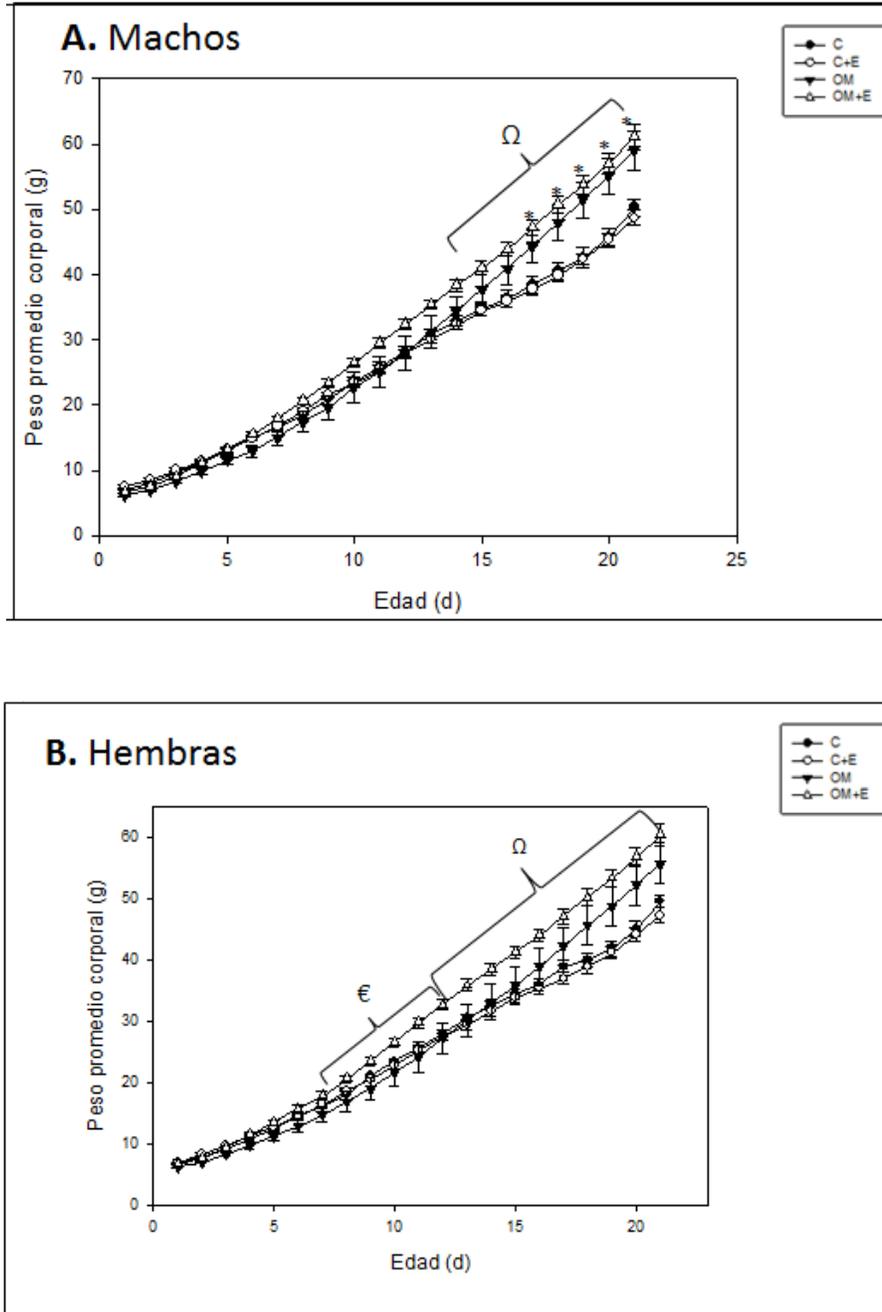


Figura 8. Crecimiento promedio corporal hasta los 21 días. A. Machos, B. Hembras. Se muestran como Media \pm EE, n=8-10. Los símbolos denotan diferencias estadísticamente significativas: ($p < 0.05$), (*) C vs OM, (Ω) C+E vs OM+E, (ϵ) OM vs OM+E

8.4 Parámetros en crías F1 obtenidos a los 110 días.

8.4.1 Peso corporal

A los 110 d de edad tanto en las hembras como en los machos F1 no se observaron diferencias significativas en el peso corporal (Figura 9. A, B)

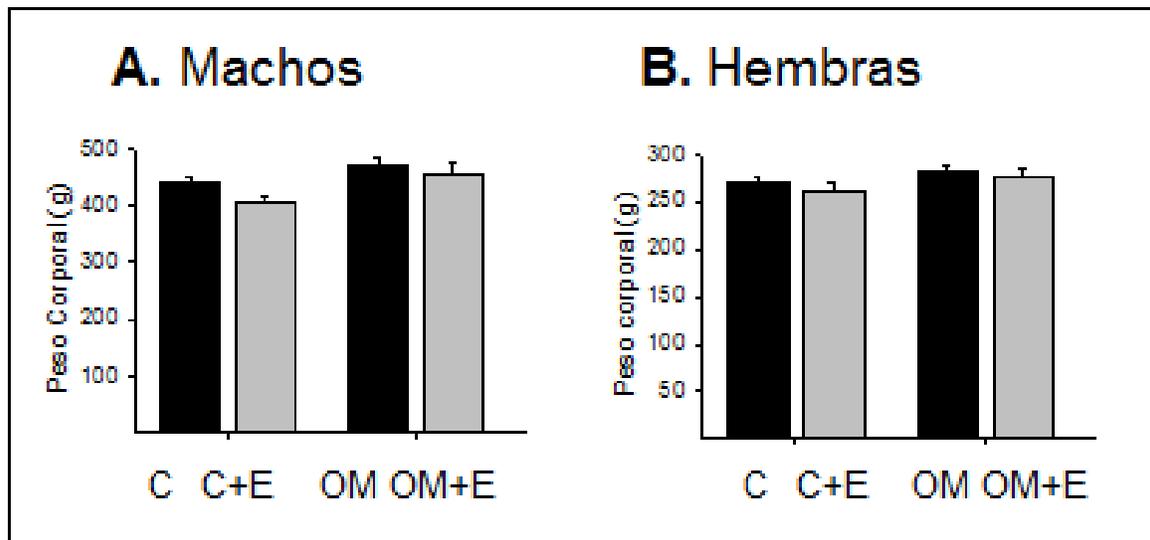


Figura 9. Peso promedio corporal a los 110 días. A. Machos, B. Hembras. Los datos se muestran como Media \pm EE, n=8-10. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM=Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.4.2 Química Sanguínea

A los 110 días de edad las crías macho F1 el grupo OM presentaron concentraciones significativamente mayores de triglicéridos y leptina respecto al C. No observándose diferencias en el colesterol. La concentración de triglicéridos fue mayor en el grupo OM+E en comparación con el C+E. La intervención con ejercicio materna no tuvo ningún efecto sobre los parámetros anteriormente descritos (Figura 10 A, B, C).

Por otro lado, en las hembras F1 del grupo OM se observó una mayor concentración de triglicéridos y leptina respecto al C. La intervención materna con ejercicio previno

parcialmente el incremento de ambos parámetros en el grupo OM+E en comparación con el OM (Figura 10 C, D, E).

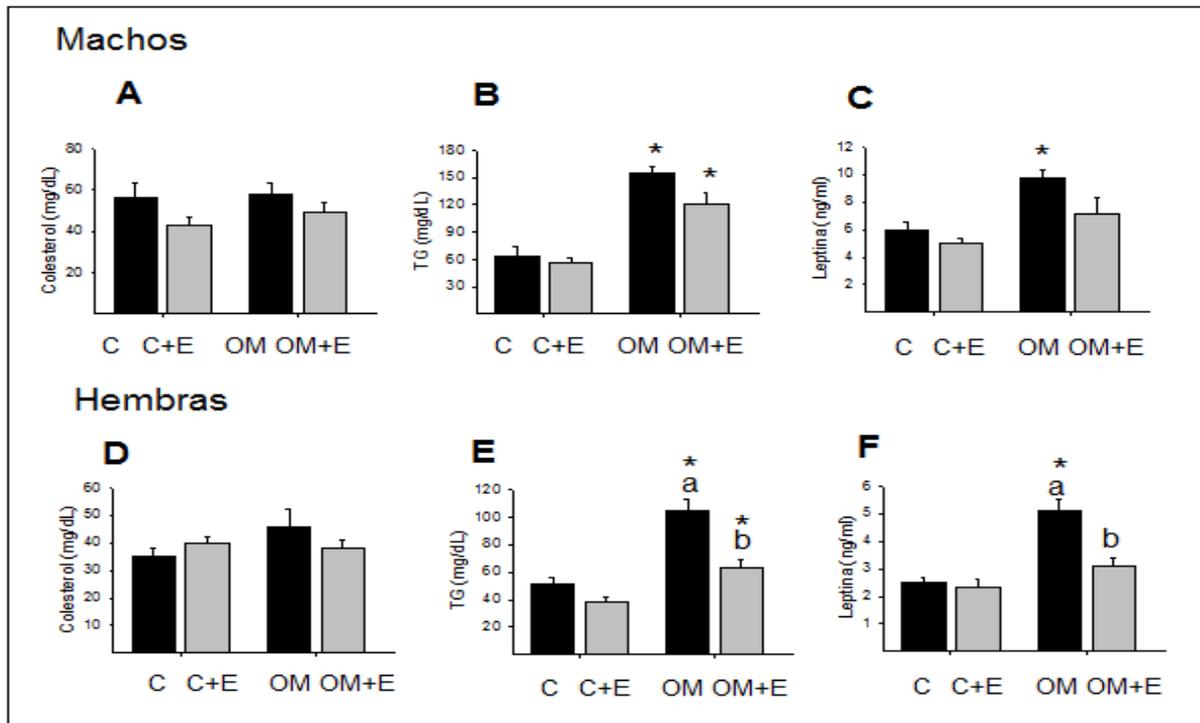


Figura 10. Química sanguínea (Colesterol, TG y Leptina) crías a los 110 d. A, B, C. Machos, C, D, E Hembras. Se muestran como media \pm EE, n=8-10, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, ($p < 0.05$), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.4.3 Grasa Total

Tanto en las crías macho como hembra F1 la cantidad de grasa total e índice de adiposidad fue mayor del grupo OM respecto a C. Sin embargo la intervención materna con ejercicio sólo previno el incremento de estos parámetros en los machos, sin que se observaran cambios en las hembras (Figura 11 A, B).

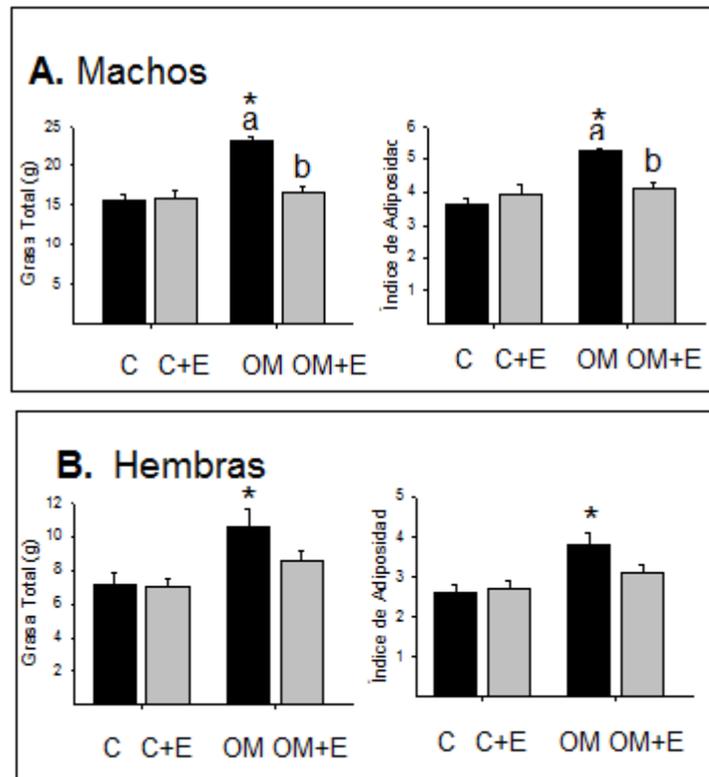


Figura 11. Grasa total e Índice de Adiposidad a los 110d. A. Machos, B. Hembras. Se muestran como media \pm EE, $n=8-10$, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, ($p<0.05$), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.4.4 Distribución de Grasa por Regiones

A los 110 días se determinó la distribución de grasa por regiones donde se observó que las crías macho del grupo OM tuvieron una mayor cantidad de grasa del esternón, retroperitoneal y epididimal respecto al C. La intervención materna sólo previno el incremento de la grasa epididimal en el grupo OM+E (Tabla 5A).

Tabla 5A. Distribución de grasa por regiones en las crías macho F1 a los 110 d.

Grasa (g)	C	C+E	OM	OM+E
Esternón	0.29±0.012	0.33±0.04	0.55±0.18*	0.48±0.10
Retroperitoneal	6.8±0.7	6.8±0.7	11.3±0.7*	8.7±0.9
Pancreática	2.0±0.5	1.5±0.2	1.2±0.1	1.2±0.1
Epididimal	6.7±0.3	7.1±0.3	9.9±0.4 * a	8.0±0.6 b

Se muestran como media ±EE, n=8-10, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, (p<0.05), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

Por otro lado, en las hembras F1 se observó que el grupo OM presentó mayor cantidad de grasa pancreática, ovárica y uterina con respecto al C. La intervención materna previno el incremento de la grasa pancreática y uterina en el grupo OM+E con respecto a MO (Tabla 5B).

Tabla 5B. Distribución de grasa por regiones en las crías hembra F1 a los 110 d.

Grasa (g)	C	C+E	OM	OM+E
Esternón	0.17±0.001	0.30±0.14	0.25±0.08	0.27±0.04
Retroperitoneal	2.6±0.3	1.9±0.2	3.0±0.2	2.9±0.3 *
Pancreática	0.6±0.05	0.6±0.05	0.9±0.1 * a	0.5±0.07 b
Uterina	2.5±0.3	2.5±0.4	4.2±0.7 * a	2.3±0.2 b
Ovárica	1.2±0.09	1.6±0.2	2.1±0.2 *	2.3±0.2

Se muestran como media ±EE, n=8-10, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, (p<0.05), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio

8.4.5 Tamaño del Adipocito

El tamaño promedio de los adipocitos de los machos F1 fue mayor en el grupo OM con respecto al grupo C. La intervención materna previno parcialmente el incremento del tamaño de las células adiposas en el OM+E vs OM. No observándose cambios en el grupo C y C+E (Figura 12A).

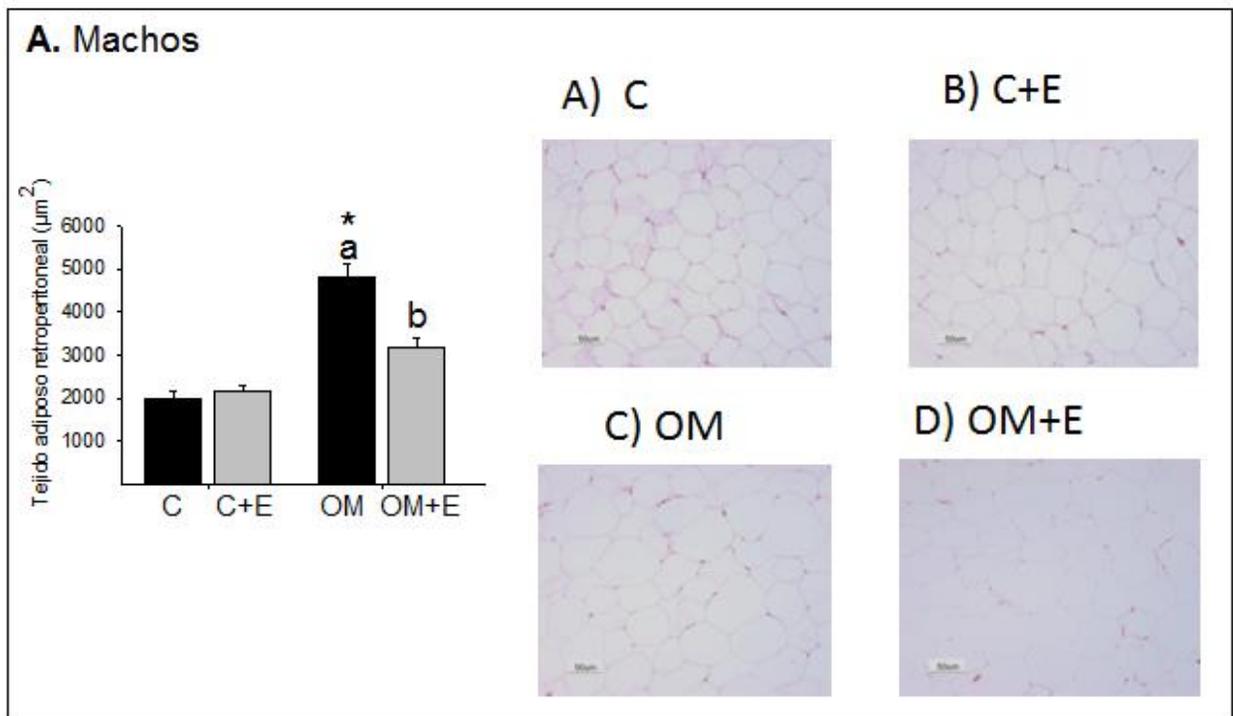


Figura 12A. Tamaño de los adipocitos a los 110 d. Se muestran como media \pm EE, $n=8-10$, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, ($p<0.05$), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio. **A, B, C, D** Tejido adiposo retroperitoneal. Cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina correspondientes a los cuatro grupos experimentales A) C; B) C+E; C) OM y D) OM+E

Por otro lado, las hembras F1 del grupo OM mostraron un mayor tamaño del tejido adiposo con respecto a grupo C. Sin embargo, a diferencia de los machos, la intervención materna con ejercicio previno totalmente el incremento de tamaño de las células adipocitarias con respecto al grupo OM. Donde se observa que el grupo OM+E iguala el tamaño del adipocito observado en los grupos C y C+E (Figura 12 B)

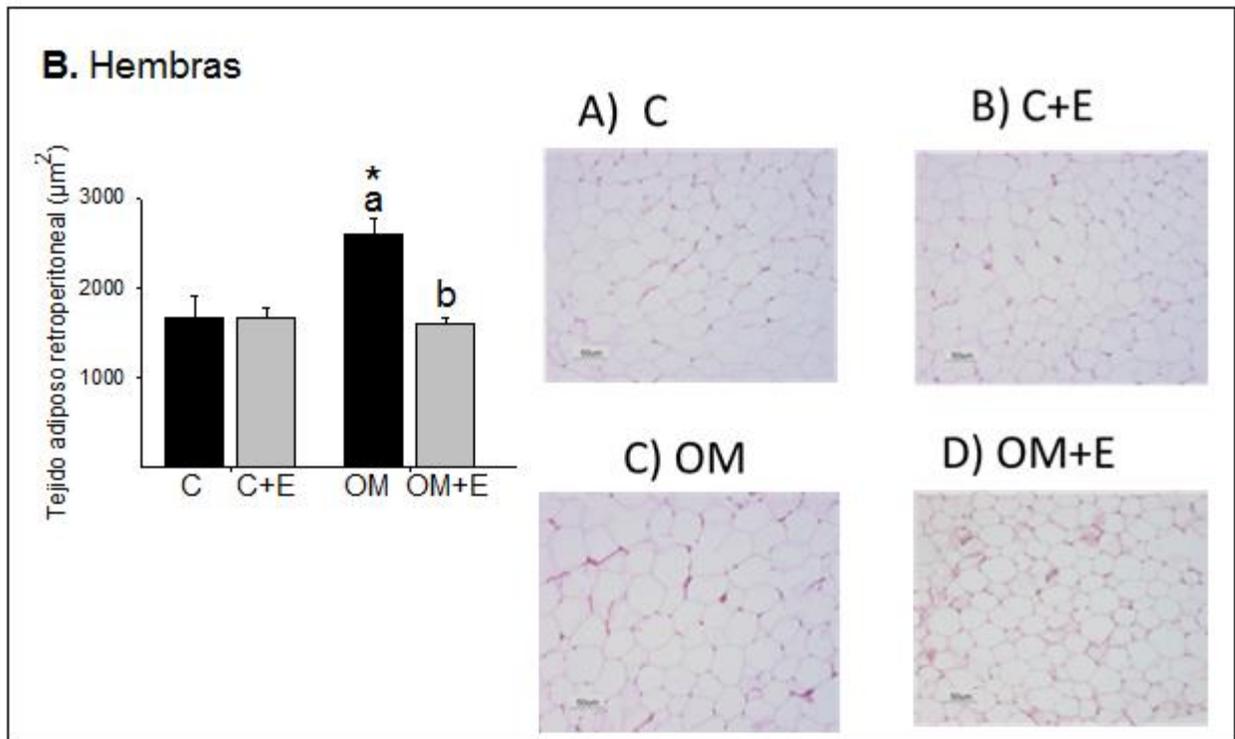


Figura 12 B. Tamaño de los adipocitos a los 110 días. Se muestran como media \pm EE, $n=8-10$, * muestra diferencia significativa entre diferente dieta experimental pero mismo esquema de ejercicio, ($p<0.05$), a, b, muestran diferencia significativa entre grupos de misma alimentación y diferente esquema de ejercicio. C=Crías de madres alimentadas con dieta Control, C+E= Crías de madres alimentadas con dieta Control e intervenidas con Ejercicio, OM= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa, OM+E= Crías de madres alimentadas con dieta alta en grasa e intervenidas con ejercicio. **A, B, C, D** Tejido adiposo retroperitoneal. Cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina correspondientes a los cuatro grupos experimentales A) C; B) C+E; C) OM y D) OM+E

8.4.6 Distribución del adipocito

En la distribución de tamaños representada visualmente por histogramas, se observó que en todos los grupos, tanto en machos como en hembras, existe una distribución sesgada (asimétrica) hacia la izquierda.

En el caso de los machos a 110 días del grupo OM se observó que el tamaño y distribución de los adipocitos de este grupo son más grandes y con una distribución más homogénea en comparación con el grupo C. Mientras tanto en el grupo OM+E se logró observar que el tamaño se redujo en este grupo, existiendo una recuperación parcial, pero no se alcanza a igualar a los C y C+E. sin igualarlos, por lo que la

intervención con ejercicio materna previno parcialmente la hipertrofia e hiperplasia de adipocito logrando casi igualar a los controles (Figura 13 A)

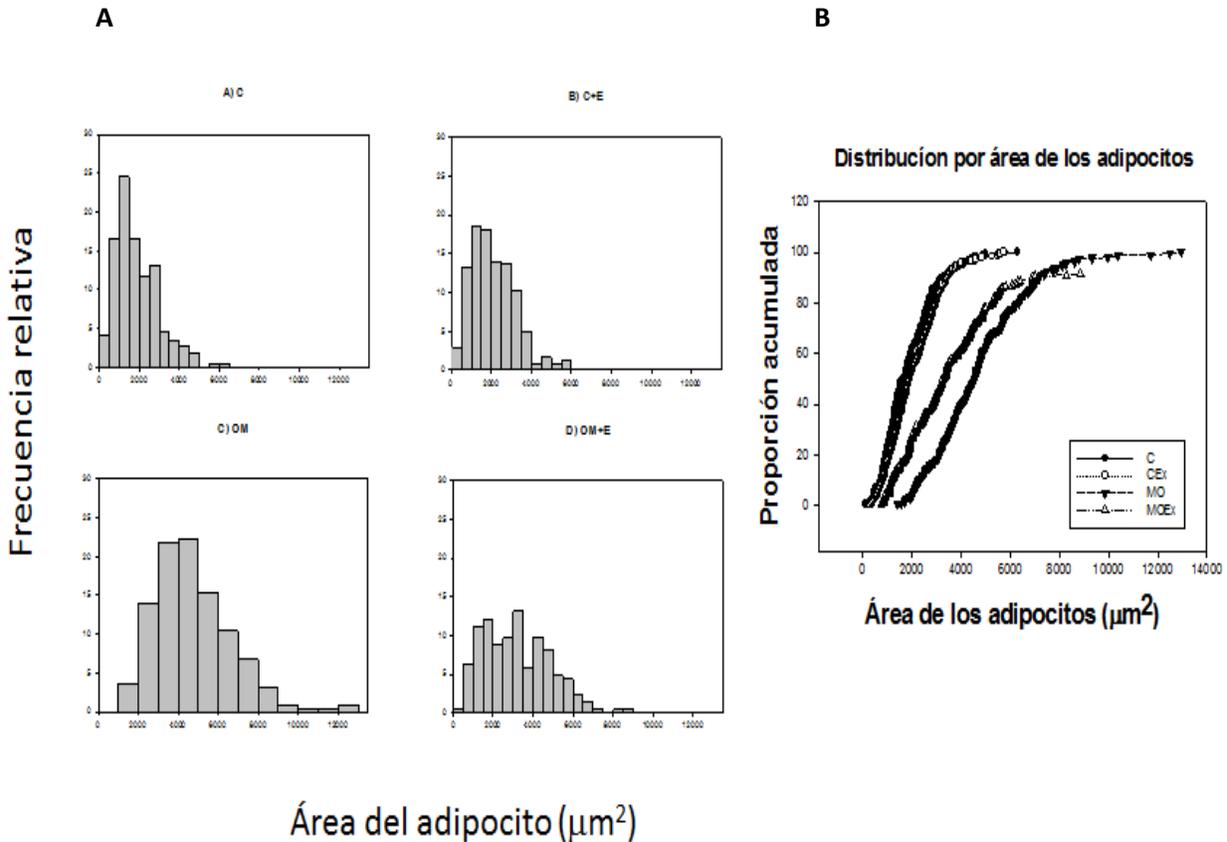


Figura 13 A. Distribución del tamaño del adipocito en machos F1 a 110 d. **A.** Histograma de frecuencias relativas (barras grises). **B.** Se muestra la distribución de frecuencia acumulada de cada grupo experimental.

Por otro lado, los adipocitos de las hembras F1 del grupo OM mostraron una distribución mayor tanto en tamaño como en área con respecto al grupo C. Sin embargo, a diferencia de los machos, la intervención materna con ejercicio previno totalmente el incremento del área de los adipocitos con respecto al grupo OM. Debido a estos resultados, se observa que el grupo OM+E iguala el tamaño de los adipocitos de

los grupos C y C+E, por lo que podemos decir que existió una recuperación total (Figura 13 B).

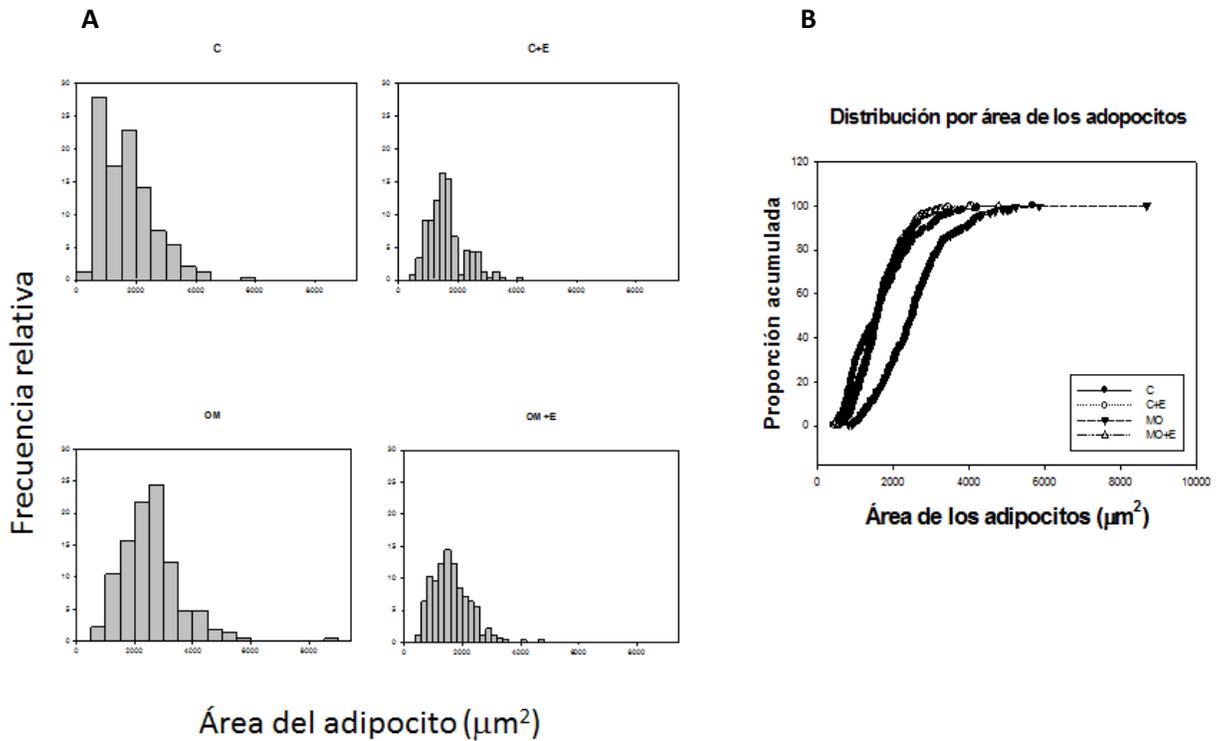


Figura 13B. Distribución del tamaño del adipocito de hembras F1 a 110 d. Histograma de frecuencias relativas (barras grises). **B.** Se muestra la distribución de frecuencia acumulada de cada grupo experimental.

9 Discusión

La importancia de la nutrición materna en la evolución del embarazo ha sido ampliamente demostrada, aunque la mayor parte de los esfuerzos de los países en vía de desarrollo se han orientado a analizar fundamentalmente la relación con el déficit de peso materno (Atala S and Castro S 2010). La creciente epidemia de obesidad en la población mundial, obliga a analizar la parte superior de la distribución ponderal donde se presentan diversos problemas asociados al sobrepeso y la obesidad.

Los cambios económicos, tecnológicos y de estilos de vida han producido la abundancia de comida barata y con alto contenido calórico asociado con la disminución de la actividad física necesaria en pocas palabras, estamos comiendo más y moviéndonos menos. La obesidad es un problema de salud pública que se ha incrementado de forma sustancial en las últimas décadas y con gran seguridad permanecerá como parte de los grandes problemas de salud en el futuro próximo (Leddy and Power 2008) pues no sólo la obesidad materna afecta a la mujer que la padece, sino que también impacta en la salud de los descendientes, generando un círculo vicioso transgeneracional (Dabelea and Crume 2011). Se ha demostrado en estudios con animales que el consumo de dieta alta en grasa antes y durante la preñez, predispone a la prole a padecer obesidad en la edad adulta, además se ha observado que la obesidad materna y no el consumo de dieta alta en grasa *per se* es mecanismo primario por el cual la prole es conducida a la obesidad (White 2009).

La obesidad experimental inducida por dieta regularmente es asociada con la sobre alimentación, sin embargo, aunque no se presentaron los resultados de la ingesta de alimento de las hembras F0, aquellas que fueron alimentadas con dieta alta

en grasa, tuvieron menor consumo de alimento que aquellas que fueron alimentadas con dieta control. Estas observaciones concuerdan con lo que se sabe en la actualidad acerca de estos modelos, ya que la obesidad experimental se puede dar en ausencia de la ingesta calórica incrementada cuando existen cambios en la composición nutrimental de la dieta. Así, un exceso de lípidos es capaz de alterar la eficiencia en la utilización de alimento y de esta manera incrementar la cantidad de grasa almacenada por caloría consumida (Stunkard 1993).

El consumo voluntario de alimento durante la gestación en los grupos que fueron alimentados con dieta alta en grasa, fue menor en comparación con aquellos que alimentaban de dieta control, lo que nos puede indicar que no se aumenta la ingesta de alimentos para compensar el gasto energético por ejercicio lo que resulta en una disminución de las concentraciones plasmáticas de leptina en comparación con ratas sedentarias .Además que en este periodo, en el cual la madre se adapta para poder proveer de nutrimentos a la cría, lo que provoca modificaciones en la cantidad de lípidos circulantes existiendo una movilización hacia la glándula mamaria, se ha señalado en estudios con ratas Wistar que cuando existe incremento en el consumo de grasa, la concentración de ésta se eleva en la leche, dicha movilización podría garantizar los componentes lipídicos de la leche y satisfacer el desarrollo óptimo de la glándula mamaria (Rolls, Gurr et al. 1986).

La exposición de mujeres no embarazadas a la dieta alta en grasa establece un fenotipo metabólico disfuncional (las concentraciones de glucosa, insulina y HOMA se encuentran elevadas). El fenotipo materno obeso se produce a partir de múltiples y

complejas interacciones entre la predisposición genética, la programación de genes y medio ambiente (Vega, Reyes-Castro et al. 2013), suponiendo una afectación metabólica de las madres F0 del grupo OM desde antes de la concepción debido a la obesidad, lo cual se manifestó con mayores concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos a los 120 días, se encontró que mediante la intervención con ejercicio existió disminución de triglicéridos y colesterol con respecto al grupo OM, ya que se sabe que el ejercicio físico favorece la actividad de la lipasa proteica, incrementando el catabolismo de los quilomicrones y las VLDL, a la vez que reduce las LDL, ya que se ha demostrado que el ejercicio físico crónico presenta efectos favorables en el perfil lipídico (Heilbronn , Readman et al. 2007).

Además, existe información que describe como la ingesta calórica baja y/o rutinas de ejercicio, con el fin de mantener peso corporal saludable, durante periodos críticos del desarrollo pueden lograr resultados más significativos y duraderos que las intervenciones posteriores, ya que ha sido demostrado que existe una exitosa reprogramación de las predisposiciones genéticas, hacia un fenotipo más saludable. Los resultados demuestran que la actividad del ejercicio en la rueda durante el desarrollo gestacional tiene efectos sexualmente divergentes de acuerdo a la predisposición genética a desarrollar obesidad.

Los animales de laboratorio normalmente se encuentran confinados en jaulas que restringen significativamente su actividad física, de tal manera que cerca del 90% del total del gasto energético diario se lleva a cabo en reposo y el 10% restante corresponde a la actividad física (Ichikawa & Fujita, 1987). Este perfil de gasto

energético se puede equiparar al de personas con alto nivel de sedentarismo (Ichikawa, Fujita, & et al., 2000). De forma común el ejercicio voluntario en rueda para roedor se lleva a cabo alojando al animal experimental en una jaula con libre acceso a la rueda de ejercicio en donde una rata adulta puede alcanzar un recorrido de alrededor de 3000 m/d ((Ichikawa, Fujita et al. 2000; Ferreira, Lamarque et al. 2006; Schroeder, Shbiro et al. 2010; Rajia, Chen et al. 2013). En dichos esquemas se evalúa la actividad física a lo largo de varias horas o de todo un día, realizando el análisis la distancia acumulada en el periodo en el que se permite el acceso al dispositivo de acuerdo a cada experimento; sin embargo en dichos esquemas es difícil analizar periodos de actividad continua, los cuales permiten analizar mejor la intensidad con la que se realiza el ejercicio. Por otra parte, si bien la cantidad de actividad física para prevenir las complicaciones metabólicas no está bien determinada, las guías de la Asociación Americana del Corazón y del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos recomiendan para mantener un buen estado de salud al menos 150 min/semana (Haskell, Lee et al. 2007). Por lo cual en el presente estudio se propusieron 2 lapsos de 15 min /d 5 veces por semana en los que la rata experimental fuera capaz de realizar actividad continua y también modelar la cantidad propuesta para prevenir alteración metabólica en humanos. En cuanto a la cantidad de ejercicio realizado a lo largo del esquema aplicado en el presente estudio, es sorprendente que al final del embarazo las ratas del grupo OM tuvieron mayor actividad que las ratas del grupo C. Una posible explicación de esta interesante diferencia es que los niveles de estrógeno son más bajos en el grupo OM (Vega, Reyes-Castro et al. 2013), también podría deberse a que el ejercicio voluntario en rueda parece ser intrínsecamente

gratificante para las ratas, es decir la realización del ejercicio en rueda para roedor por si misma parece proporcionar satisfacción, ya que en modelos experimentales donde se condiciona la posibilidad de realizar el ejercicio, las ratas llevan a cabo una variedad de respuestas operantes para ganar el acceso a la rueda (Premack 1962), incluso el ejercicio voluntario de libre acceso a la rueda ha sido propuesto como modelo de dependencia a la actividad física en un sentido adictivo (Ferreira, Lamarque et al. 2006).

Si bien es cierto que la reducción de la adiposidad es mucho más significativa en seres humanos que experimentan pérdida de peso después de hacer ejercicio que para aquellos que no lo hacen (Ross and Bradshaw 2009), en las madres F0 del grupo OM se observó que la grasa retroperitoneal es más elevada en comparación con el grupo C, observándose una disminución de este parámetro en las ratas intervenidas con ejercicio y revirtiéndose parcialmente este parámetro en el grupo OM+E materno.

A los 21 días de lactancia el grupo OM+E mostró una mayor concentración de leptina con respecto al grupo OM, lo cual parece favorable para las crías F1 ya que se ha señalado que el aumento en las concentraciones de leptina en este periodo el desarrollo puede afectar los centros del apetito y saciedad en el cerebro de las crías, lo cual puede repercutir en el desarrollo de la obesidad a largo plazo (Bautista, Boeck et al. 2008)

La intervención con ejercicio iniciada previo y durante la gestación fue capaz de modificar algunos de los parámetros maternos analizados en el presente estudio, pues tanto la ganancia de peso corporal como las concentraciones de glucosa, triglicéridos e

insulina fueron inferiores en el grupo OM. Los mecanismos durante la actividad física demuestran que durante la actividad física hay una importante interacción entre el hígado, músculo y tejido adiposo, lo que provoca que se mantengan adecuadas concentraciones de lipoproteínas, ya que durante el ejercicio la concentración de insulina disminuye, permitiendo que los sustratos energéticos contribuyan a la contracción del músculo esquelético (Lira, Carnevali Jr et al. 2012).

Dado el aumento de la obesidad, estudios recientes han revelado una relación entre la obesidad materna y la aparición del síndrome metabólico en la descendencia. Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el IMC, la diabetes gestacional y la adiposidad en la descendencia que han sido expuestos desde ventanas críticas del desarrollo a la obesidad, así es que las mujeres obesas pueden transmitir genes de susceptibilidad a las crías en comparación con mujeres de peso normal (Alfaradhi and Ozanne 2011). El aumento de peso e IMC en el embarazo se ha visto que aumenta el riesgo de sobrepeso en los descendientes en comparación de aquellos cuyas madres tienen peso normal.

Se ha señalado que la hipótesis de los orígenes de la salud y la enfermedad (DOHaD), sugiere que el metabolismo y la fisiología fetal como neonatal pueden ser alterados durante periodos críticos del desarrollo como lo son la gestación y la lactancia. El ambiente nutricional durante la vida fetal está fuertemente implicado como un factor determinante e irreversible de las características morfológicas, la capacidad metabólica y endócrina del individuo, lo que hace que la salud del feto en la vida adulta

quede programado desde etapas tempranas del desarrollo, dando lugar a la programación del desarrollo (Wadhwa, Buss et al. 2009).

Se ha reforzado el concepto de que las condiciones ambientales y las susceptibilidades genéticas son capaces de programar fenotípicamente a las crías durante el desarrollo, sin embargo el rápido crecimiento postnatal en sí mismo, se asocia con mayor riesgo de obesidad, elevación de la presión arterial, altas concentraciones de triglicéridos en ayunas y otros factores independientes al nacer. La programación fetal no está limitada al ambiente intrauterino, otros factores como son ambientales o fisiológicos también influyen en el desarrollo después de nacer.

La evidencia epidemiológica sugiere que el aumento de peso de la madre en sí mismo aumenta significativamente el riesgo de bebés grandes para la edad gestacional y la obesidad infantil: Este efecto es independientemente del IMC materna o la tolerancia a la glucosa (Oken and Taveras 2007). En las mujeres obesas o que ganan mayor peso durante el embarazo, existe el riesgo de tener hijos con mayor adiposidad y riesgos metabólicos asociados, sin embargo es difícil aislar los efectos de la ganancia de peso y la dieta materna en estudios con animales, debido a la saciedad autolimitada de la ingesta de los alimentos, por lo tanto cualquier resultado observable en la descendencia puede ser el resultado de la dieta, la obesidad materna o la interacción entre ellos (Akyol, Langlely-Evans et al. 2009).

En el caso del peso corporal de las crías F1 de todos los grupos, se observó que hasta el final de la lactancia no existen cambios significativos, ya que aunque exista una intervención temprana con ejercicio, la duración del efecto benéfico del ejercicio

materno es limitada, por lo tanto no se produce reducción de peso sostenida después del cese de ejercicio (Applegate and Stern 1984). En contraste a las observaciones del peso corporal de las crías F1, a partir del día 4 de edad en hembras y 14 días en los machos hasta el final de la lactancia, las crías provenientes de madres obesas presentaron ganancia de peso más acelerada respecto al resto de los grupos. Dentro de la literatura en roedores, es difícil evaluar directamente el impacto de la obesidad sobre el peso al nacer, como en la mayoría de los estudios puede atribuirse a la alimentación alta en grasa (Akyol, Langley-Evans et al. 2009), posiblemente el mayor efecto a favor de la ganancia de peso corporal en este grupo se debe al tipo de alimentación que tuvieron las madres, ya que se ha determinado que la leche presenta mayor contenido de lípidos y menor contenido de agua (Rolls, Gurr et al. 1986).

En roedores con el modelo de exceso de nutrición materna crónica, se observó, que la progenie era hiperfágica y que ello reducía la locomoción, por tanto estos ratones aumentan la adiposidad, presentando desarrollo celular de adipocitos de 6 meses, cuando éstos tenían 3 meses de edad (Samuelsson, Matthews et al. 2008).

Es bien sabido que las mujeres son más resistentes que los machos a la retención de pérdida de peso después del ejercicio o la dieta (Rajia and Chen 2010).

Está bien establecido que la inactividad física está relacionada con altas concentraciones de triglicéridos, contribuyen al menos parcialmente en la asociación con arteriosclerosis, hígado graso, diabetes y obesidad, por otra parte el ejercicio crónico presenta efectos favorables en el perfil de lípidos (Frasier, Tilling et al. 2010).

Se ha reconocido que cambios en la dieta en combinación con ejercicio son capaces de modular el metabolismo de lípidos, teniendo como efecto la reducción de triglicéridos y el incremento en la concentración de HDL. Dicho efecto es debido a un gran gasto energético, aunque los resultados demuestran que el ejercicio de alta intensidad con gasto de energía es capaz de reducir la concentración de LDL-C y de colesterol (Lira, Carnevali Jr et al. 2012).

En varios estudios se ha demostrado que los efectos positivos de la resistencia al ejercicio, las concentraciones en plasma de las lipoproteínas y lípidos, dependen principalmente de la dieta, el peso corporal y los cambios en el cuerpo con el ejercicio, se ha sugerido que los cambios en la concentración de lipoproteínas HDL-C y HDL₂-C se incrementa significativamente con ejercicio en hombres magros o moderadamente obesos y de mediana edad, pero no se encontraron cambios significativos en hombres obesos de la misma edad (Wolfe LA 2003).

La obesidad materna puede alterar la distribución de grasa, se ha sugerido que los individuos son genéticamente o epigenéticamente programados para el almacenamiento de grasa en un patrón particular y esta programación no se puede superar fácilmente (Redman, Heilbronn et al. 2007).

Extensos estudios han demostrado que el peso corporal excesivo, adiposidad y los niveles de NPY en sujetos obesos causadas por dietas poco saludables (altas en grasa) o predisposición genética puede ser influenciada positivamente por el ejercicio crónico. Por otro lado el ejercicio no siempre mejora la adiposidad o el peso corporal y esto es especialmente para las mujeres (Krotkiewski and Bjorntorp 1986) . Una vez que

el adulto es obeso, se necesita un constante mantenimiento de la ingesta de calorías y rutinas de ejercicio para retener la pérdida de peso.

Las intervenciones centradas durante periodos críticos del desarrollo pueden lograr efectos positivos a largo plazo. Además se ha comprobado que la re-programación fetal puede llevarse a cabo con el fin de obtener un fenotipo más saludable (Baker 1998).

Las ratas F1 descendientes de madres obesas tienen un incrementado peso corporal, hiperfagia, adiposidad incrementada y obesidad temprana, que se ha visto una mejoría en la intervención con ejercicio cuando se comparan con sus controles.

La exposición a la obesidad en machos y el ejercicio en las madres atenúa la obesidad a largo plazo después de la terminación del ejercicio (Schroeder, Shbiro et al. 2010). La supresión sostenida de aumento de grasa de las ratas macho descendientes de madres con obesidad experimental después de la intervención con ejercicio, suministra un apoyo importante para la teoría de la intervención temprana, una posible vía por la cual se pueden tener estos efectos a largo plazo podría ser que ocurre un cambio en las vías centrales que involucran la regulación del balance de energía (Zambrano and Nathanielsz 2013)

Estudios han demostrado que las restricciones tempranas se pueden obtener una atenuación de obesidad en los machos pero no en hembras (Applegate and Stern 1984).

Con respecto a la distribución de grasa, se muestra que los machos OM tienen una mayor acumulación de grasa epididimal y retroperitoneal, logrando una mejoría en los grupos intervenidos con ejercicio OM+E, se puede decir que cuando existe una intervención temprana con ejercicio físico en la vida perinatal, los cambios en la composición del cuerpo y la distribución de la grasa visceral y de otras regiones, logra mejorarse (Redman, Heilbronn et al. 2007), el exceso de tejido adiposo retroperitoneal, como se ha mencionado, tiene fuertes implicaciones en enfermedades metabólicas principalmente relacionadas con la resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión (Itho 2006), la distribución de grasa se ha demostrado que está determinada por factores genéticos (Bouchard and Tremblay 1997) y esa herencia genética puede explicar los cambios en la composición corporal y la distribución de grasa durante periodos de balances de energía positivos y negativos.

Respecto a los machos F1 a los 110 d nuestros resultados demuestran que la intervención materna con ejercicio logra un cambio en la grasa epididimal comparada con el control. Este hallazgo puede explicar que existe una lipólisis en los depósitos de grasa epididimales, sin embargo es difícil concluir que el efecto del ejercicio puede conducir de forma independiente a mayores mejoras en la distribución de la grasa cuando el balance energético en la obesidad materna es un factor en la interpretación (Redman, Heilbronn et al. 2007). Los depósitos de grasa gonadales, del epidídimo, testicular, de los ovarios y la uterina, están bien desarrollados en roedores y el aumento de grasa en los mismos, aumenta con la edad (Wronska and Kmiec 2012).

A pesar del rol del balance de energía, el ejercicio puede producir beneficios en la salud independientemente de los cambios en el peso corporal, como la mejora en la tolerancia a la glucosa. Un bajo nivel de ejercicio aeróbico está bien identificado que es un fuerte predictor para evitar la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y otros factores, incluidos la pérdida de grasa corporal (Myers , Prakash et al. 2002).

Así mismo, la distribución de la grasa en las mujeres es diferente, en las hembras OM se tuvo aumento de grasa retroperitoneal encontrándose una diferencia significativa en el grupo OM+E con respecto a su control, mientras que en la grasa pancreática y uterina se logró recuperar los descendientes de madres intervenidos con ejercicio, de la misma manera con la grasa ovárica los grupos OM y OM+E se notan diferencian respecto a sus controles, este comportamiento se puede deber a que en las mujeres la manera en que se distribuye la grasa es diferente en comparación con los machos, ya que el almacenamiento de grasa en las hembras está relacionada con las hormonas circulantes, además está implicada con los esteroides sexuales y contribuye a la regulación de la adiposidad(Erin and S 2004). En las mujeres el tejido adiposo forma la almohadilla de grasa mamaria que es muy importante en el desarrollo de la glándula mamaria y después de la pubertad en la regulación y función de la proliferación celular del epitelio (Hovey and Aimo 2010).

En los seres humanos, el tejido adiposo se dispersa por todo el cuerpo con grandes depósitos intra-abdominales, los intestinos; las zonas perianales, así como en los depósitos subcutáneos en las nalgas, muslos y el abdomen. El tejido adiposo es sensible a las hormonas sexuales, como el tejido adiposo de pecho y caderas, mientras

que otros depósitos como la grasa del cuello y la espalda superior son más sensibles a glucocorticoides (Gesta, Tseng et al. 2007). En los estados patológicos, los lípidos también se pueden acumular dentro de los tejidos no-adiposos que forman los depósitos de grasa ectópicos, especialmente en el hígado, músculo esquelético, corazón, páncreas y dentro de la pared de los vasos sanguíneos (Wronska and Kmiec 2012).

En cuanto a la cantidad de grasa en los machos, se nota que el grupo OM tiene mayor adiposidad que el grupo intervenido con ejercicio, en este podemos notar que existe una ligera recuperación, no encontrándose diferencias en las hembras, ya que es sabido que la Obesidad Materna puede alterar la distribución de grasa y se ha sugerido que los individuos son genéticamente o epigenéticamente programados para el almacenamiento de grasa en un patrón particular y que este patrón no se puede superar fácilmente con la pérdida de peso (Redman, Heilbronn et al. 2007).

El Índice de adiposidad en los machos de grupo OM fue mayor que el grupo OM+E, por lo que se puede decir que el ejercicio materno es capaz de prevenir el daño metabólico que hace que se acumule mayor tejido adiposo. Este resultado es concordante con los valores obtenidos de la concentración periférica de leptina, ya que además de disminuir en los machos OM, también disminuye en los tres grupos experimentales restantes, sin embargo en estos últimos el índice de adiposidad no descendió, sugiriendo que la disminución en las concentraciones de leptina no sólo es debida a la pérdida de tejido adiposo durante la intervención sino que probablemente está implicada mayor sensibilización a esta hormona. En el caso de las hembras

descendientes de la obesidad materna, también fue posible prevenir la concentración de leptina con el esquema de ejercicio, a los 110 d son evidentes las afectaciones en el Índice de adiposidad causadas por la obesidad materna.

El determinante final del número de adipocitos y el volumen total del tejido adiposo es actualmente desconocido, mientras que el aumento de la ingesta y estilo de vida sedentario contribuyen a desarrollar obesidad en la vida adulta, el ambiente uterino también programa la obesidad, se sugiere en la programación del desarrollo que las condiciones en el útero y durante la vida postnatal puede programar permanentemente el riesgo del individuo a tener enfermedades y sus consecuencias en la vida adulta, incluida la obesidad (Henry, Bensley et al. 2012).

En la grasa visceral retroperitoneal hay una interacción significativa entre sexos, mostrando que la intervención con ejercicio logra reducir el tamaño del adipocito del grupo descendiente OM+E, aunque en los machos es significativamente mayor la reducción que en las hembras, por lo que se puede decir que los retos intrauterinos como el exceso de nutrimentos pueden ocasionar a largo plazo una programación del tejido adiposo en abundancia (Despina and al. 2010) sin embargo entre los grupos C y C+E en ambos grupos no se muestran diferencias entre sexos.

Cuando en la adipogénesis se deteriora el equilibrio calórico positivo, los adipocitos existentes deben someterse a la hipertrofia con el fin de almacenar el exceso de energía. La hipertrofia quizá es el resultado de los adipocitos para proliferar adecuadamente. El alargamiento de los adipocitos es asociado con cambios en las funciones metabólicas (resistencia a la leptina y la insulina). Estas alteraciones contribuyen a las enfermedades asociadas a la obesidad. La función de los adipocitos

difiere tanto como en tamaño y localización, los adipocitos subcutáneos liberan más leptina que los depósitos de la grasa del omento; por otra parte, las diferencias regionales se producen en respuesta al aumento de peso. A corto plazo la sobrealimentación da como resultado la hipertrofia de los adipocitos abdominales, pero hiperplasia en los adipocitos de la parte inferior del cuerpo (Henry, Bensley et al. 2012). Frente a una sobre ingesta calórica asociada con el sedentarismo, los adipocitos se expanden con triglicéridos y se vuelven muy voluminosos. Esto provoca una respuesta endócrina adipocitaria que consiste en una caída de la secreción de adiponectina y tiende a inhibir ulteriores depósitos de triglicéridos en estas células y a facilitar su salida mediante la estimulación de la lipólisis. Al mismo tiempo, inhibe la diferenciación de preadipocitos en adipocitos.

Los adipocitos blancos son un tipo de célula compleja y aunque sin alteraciones biológicas, estructurales y funcionales son importantes contribuyentes a estados de enfermedad, el mecanismo exacto que conduce a la disfunción del adipocito (Contreras 2002) es desconocido, aunque en tiempos recientes se han dilucidado pruebas de que los excesos de adiposidad se establecen durante el desarrollo intrauterino y que la programación del desarrollo de los adipocitos puede ser un factor potencial en la conducción a los orígenes de la disfunción metabólica en los mismos (Henry, Bensley et al. 2012). En mamíferos, el tejido adiposo está compuesto no sólo por adipocitos blancos que son el sitio principal del almacenamiento de triglicéridos/energía, sino también por adipocitos marrones que son importantes en el metabolismo basal y en la termogénesis (Gesta, Tseng et al. 2007).

El grupo macho F1 MO+E presenta hipertrofia de los adipocitos, con significativa reducción en el número de células.

Es importante hacer hincapié en la importancia de la dispersión del tamaño del adipocito, ya que la presencia de adipocitos extremadamente grandes o extremadamente pequeños podría ser un indicador de la dinámica de crecimiento del tejido adiposo, por ejemplo, el aumento en la dispersión del tamaño del adipocito en el grupo OM podría sugerir proliferación de la diferenciación de nuevas células adiposas debido a que por una parte podría haber células en crecimiento que tengan tamaños cercanos a cero y por otra parte células muy grandes llegando a su tamaño crítico en el que desencadenan la señalización para la proliferación; de esta manera se podría pensar que en los grupos intervenidos con ejercicio, los cuales tienen la menor dispersión podrían estar reflejando la falta de proliferación dado que en las categorías cercanas al origen la presencia de adipocitos es nula y lo mismo en las categorías de los valores más altos que tal vez se encuentren lejos de alcanzar el tamaño crítico para producir nuevos adipocitos de ahí que el tamaño del adipocito tienda a agruparse en un rango reducido de tamaño e incluso hacerse simétrico pero a diferencia del OM con una dispersión pequeña.

10 Conclusión

La obesidad materna tiene un impacto negativo en el metabolismo de lípidos de las crías. Sin embargo, la intervención materna con ejercicio previo y durante el embarazo, previno parcial o totalmente algunos de los parámetros cuantificados, sin que hubiera diferencia en términos de peso, de donde surge la importancia de determinar el fenotipo metabólico. La intervención con ejercicio en la madre obesa es benéfica como medida preventiva del desarrollo de enfermedades metabólicas en la progenie.

11 Perspectivas

- ✓ Se necesita más investigación con animales para descubrir el momento apropiado de la intervención que podría conducir a una mejora sostenida de la obesidad y la salud en general en los individuos genéticamente predispuestos.
- ✓ También se ha demostrado que la obesidad materna no sólo origina daños metabólicos en la prole, pues se ha observado que existe daño a nivel conductual por lo que resultaría útil probar la intervención materna con ejercicio en la prevención de este tipo de daños.
- ✓ Asesorar a las futuras madres podría controlar el aumento de la epidemia de la obesidad.
- ✓ Se deben evaluar los posibles mecanismos, por los cuales la obesidad materna puede dañar la programación fetal.
- ✓ Se sabe que el tejido adiposo es un órgano complejo y que sus células son de origen multifactorial, sería importante estudiar la causa de la hipertrofia e hiperplasia del mismo en diferentes etapas del desarrollo.

12 LITERATURA CITADA

- Ailhaud, G. and H. Hauner (1998). Development of white adipose tissue. Hanbook of Obesity: 359-378.
- Akyol, A., S. Langley-Evans, et al. (2009). "Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat." Br. J. Nutr: 102 (1601-1610).
- Akyol, A., S. C. Langley-Evans, et al. (2009). "Obesity induced by cafeteria feeding and pregnancy outcome in the rat." British Journal of Nutrition: 102: 1601-1610.
- Alfaradhi, M. Z. and S. E. Ozanne (2011). "Developmental programming in response to maternal overnutrition." Frontiers in Genetics: 2: 1-1.
- Allen, L. H. (2003). "Interventions for micronutrient deficiency control in developing countries: past, present and future." J Nutr: 3875S-3878S.
- Applegate, E. A. and J. S. Stern (1984). "Exercise and detraining: effects on food intake, adiposity and lipogenesis in Osborne-Mendel rats made obese by a high fat diet." J. Nutr: 114 (447-459).
- Armitage, J. A., P. D. Taylor, et al. (2005). "Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development." J Physiol: 565(561): 563-568.
- Atala S, E. and R. Castro S (2010). "Maternal Obesity and Reproductive Risk." Programa de Salud de la Mujer.
- Baker, D. (1998). "Mothers, babies and health in later life." New York: Churchill Livingstone.
- Bautista, C., L. Boeck, et al. (2008). "Effects of a maternal low protein isocaloric diet on milk leptin and progeny serum leptin concentration and appetitive behavior in the first 21 days of neonatal life in the rat." Pediatr Res: 63 (64): 358-363.
- Belmonte, M. A., M. S. Aoki, et al. (2004). "Rat myocellular and perimysial intramuscular triacylglycerol: a histological approach." Medicine and Science in Sports and Exercise: 36 (31):60-67.
- Botella, J. (2010). Leptina: su importancia en la reproducción.
- Bouchard, C. and A. Tremblay (1997). "Genetic influences on the responses of body fat and fat distribution to positive and negative balances in human identical twins." J Nutr 127: 943S-947S.
- Bouret, S. (2009). "Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming." J Pediatr Gastroenterol Nutr: 48 (41):S31-S-38.
- Castro, L. C. and R. L. Avina (2002). "Maternal obesity and pregnancy outcomes." Curr Opin Obstet Gynecol: 14 (16): 601-606.
- Cheverry, E., J. Ortega, et al. (2009). "Efecto potencial del ejercicio físico y del consumo de micronutrientes durante la gestación en factores maternos y placentarios asociados con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) del adulto." Colombia Medica: 40 (44): 448-459.
- Chiprut R, A. Castellanos-Urdaybay, et al. (2001). "La obesidad en el siglo XXI avances en la etiopatogenia y tratamiento." Gac Med Mex: 137 (134):323-334.
- Cinti, S. (2005). "The adipose organ." Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 73(1): 9-15.
- Cnattingius, S. (1998). "Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes." N Engl J Med 338(3): 147-152.
- Contreras, P. (2002). Grasa y resistencia insulínica. Santiago de Chile: e3188.
- Dabelea, D. and T. Crume (2011). "Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes." Diabetes: 60(67): 1849-1855.

- DeClercq, V., C. G. Taylor, et al. (2011). "Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on blood pressure, adipocyte size and function." British Journal of Nutrition: 1-9.
- Despina, D. and e. al. (2010). "The role of adipocytokines n fetal growth." Animals of the New York academy of sciences: 82-87.
- Dragansky , B. and A. May (2008). "Training-induced structural changes in the adult human brain." Behav Brain Res: 192 (191): 137-142.
- Erin , E. and K. a. J. S (2004). "Adipose tissue as an endocrine organ." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism: 89 (86):2548-2556.
- Ezcurdia, M. (2001). Manual de asistencia al embarazo normal, en Ejercicio físico y deportes durante el embarazo. Ejercicio Físico y deportes durante el embarazo. Madrid, F. González., Editor 2001.
- Ferreira, A., S. Lamarque, et al. (2006). "Spontaneous appetite for wheel-running: a model of dependency on physical activity in rat." Ferreira, A., S. Lamarque, et al. (2006). "Spontaneous appetite for wheel-running: a model of dependency on p European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists: 21(28): 580-588.
- Ferreira, A., S. Lamarque, et al. (2006). "Spontaneous appetite for wheel-running: a model of dependency on physical activity in rat." European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists 21(8): 580-588.
- Frasier, A., K. Tilling, et al. (2010). "Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic an vascular traits in childhood." Circulation: 121:2557-2564.
- Galtier-Dereure, F., C. Boegner, et al. (2000). "Obesity and pregnancy: complications and cost." AM J Clin Nutr: 71 (75): 1242S-1248S.
- Gesta, S., Y.-H. Tseng, et al. (2007). "Developmental origin of fat: tracking obesity to its source." Cell: 131: 242-256.
- Gluckman, P. (2001). "Editorial: nutrition, glucocorticoids, birth size, and adult disease." Endocrinology 142(5): 1689-1691.
- Gutiérrez, J., J. Rivera-Dommarco, et al. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Morelos, Instituto Nacional de Salud Pública.
- Haskell, W. L., I. M. Lee, et al. (2007). "Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association." Medicine and science in sports and exercise: 39(38): 1423-1143.
- Hegaard HK, P. B., P.B., B. Nielsen BB, et al. (2007). "Leisure timephysical activity during pregnancy and impact on gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia, preterm delivery and birth weight: a review." Acta Obstet Gynecol Scand: 86:1290-1296.
- Heilbronn , L. K., L. M. Readman, et al. (2007). "Effect of calorie Restriction with or without exercise on body composition and fat distribution." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 92 (93): 865-872.
- Henry, S. L., J. G. Bensley, et al. (2012). "White adipocytes: More than just fat depots." The International Journal of Biochemistry & Cell Biology: 44: 435-440.
- Hocher , B., T. Slowinski, et al. (2001). "The advanced fetal prgramming hypothesis." Nephrol Dial Transplant: 16 (1298-1305).
- Hovey, R. and L. Aimo (2010). "Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function." J Mammary Gland Biol Neoplasia: 15: 279-290.

- Ichikawa, M., Y. Fujita, et al. (2000). "Effects of long-term, light exercise under restricted feeding on age-related changes in physiological and metabolic variables in male Wistar rats." Mechanisms of ageing and development 113(1): 23-35.
- Itho, H. (2006). "Metabolic domino New concept in lifestyle medicine." Drugs of Today: 42 (Suppl. C): 49-16.
- Kamel E, M. N. G. and M. Van Mijk (2000). "Change in intra-abdominal adipose tissue volume during weight loss in obese men and women: correlation between magnetic resonance imaging and anthropometric measurements." Int J Obes: 24: 607-613.
- Knobil, E. and J. D. Neil (2006). Knobil and Neill's physiology of reproduction.
- Krotkiewski, M. and P. Bjorntorp (1986). "Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue." Effects of physical training: 10: 331-341.
- L, B., F. Munar, et al. (2001). "Obesidad: fisiología de la ingesta (primera parte)." Revista Colombiana de Cirugía Plástica y Reconstructiva: 7 (2): 46-51.
- Leddy, M. A. and Power (2008). "The impact of maternal obesity on maternal and fetal health." Reviews in obstetrics and gynecology: 1(4): 170-178.
- Lira, F. S., L. C. Carnevali Jr, et al. (2012). "Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism." Journal of Nutrition and Metabolism: 2012 (2011-2018).
- Moreno, M. J. and J. A. Martinez (2002). "[Adipose tissue: a storage and secretory organ]." Anales del sistema sanitario de Navarra 25 Suppl 1: 29-39.
- Muller, W. and F. Gregoire (1998). "Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes." Endocrinology: 139:551-558.
- Myers, J., M. Prakash, et al. (2002). "Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing." N Engl J Med: 346: 793-801.
- Nathanielsz, P. W., S. P. Ford, et al. (2013). "Interventions to prevent adverse fetal programming due to maternal obesity during pregnancy." Nutrition Reviews: 71 (71): S78-S87.
- Nguyen, T. and D. Lau (2012). "The obesity epidemic and its impact on hypertension." Can J Cardiol: 28: 326-333.
- Oken, E. and E. Taveras (2007). "Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years." Obstetric Gynecology 196(322): e1-e8.
- OMS. (2012). "Obesity and overweight."
- Patterson, C. M. and A. A. Dunn-Meynel (2008). "Three weeks of early-onset exercise prolongs obesity resistance in DIO rats after exercise cessation." Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol: 294 (R290-R301).
- Paulo, C. F., G. E. Mathias, et al. (2014). "Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming." Eur J Nutr: 1-12.
- Ponce de León, G. and e. al (2010). "Obesidad y Tejido Adiposo." Revista Salud Pública y Nutrición 11(2): 1-10.
- Premack, D. (1962). "Reversibility of the reinforcement relation." Science: 136(3512): 3255-3257.
- Rajia, S. and H. Chen (2010). "Maternal overnutrition impacts offspring adiposity and brain appetite markers-modulation by postweaning diet." Journal of neuroendocrinology: 22(28): 905-914.
- Rajia, S., H. Chen, et al. (2013). "Voluntary post weaning exercise restores metabolic homeostasis in offspring of obese rats." Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD 23(6): 574-581.
- Redman, L. M., L. K. Heilbronn, et al. (2007). "Effect of calorie restriction with or without exercise on body composition and fat distribution." The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism: 92(93): 865-872.

- Reynisdottir, S., H. Wahrenberg, et al. (1994). "Catecholamine resistance in fat cells of women with upper-body obesity due to decreased expression of beta 2-adrenoceptors" *Diabetologia* 37:428-435." Diabetologia: 37: 428-435.
- Rolls, B., M. Gurr, et al. (1986). "Lactation in lean and obese rats: effects of cafeteria feeding and of dietary obesity on milk composition." Physiol Behav: 38 (32):185-190.
- Ross, R. and A. J. Bradshaw (2009). "The future of obesity reduction: beyond weight loss." Nat. Rev. Endocrinol.: 5: 319-325.
- Salsberry, P. J. and P. B. Reagan (2007). "Taking the long view: the prenatal environment and early adolescent overweight." Research in nursing & health 30 (33):297-307.
- Samuelsson, A.-M., Matthews, P.A., et al. (2008). "Diet-induced obesity in female mice leads to offspring hyperphagia, adiposity, hypertension and insulin resistance: a novel murine model of developmental programming." Hypertension: 51:383-392.
- Saris, W. H. (1995). "Effects of energy restriction and exercise on the sympathetic nervous system." Int J Obes Relat Metab Disord: 19 (17): S17-S23.
- Schroeder, M., L. Shbiro, et al. (2010). "Post-weaning voluntary exercise exerts long-term moderation of adiposity in males but not in females in an animal model of early-onset obesity." Hormones and behavior 57(4-5): 496-505.
- Schwartz, M. W., D. J. Porte Jr, et al. (2000). "Central nervous system control of food intake." Nature: 661-671.
- Scull, L. E. (2003). "Obesidad: fisiología y fisiopatología." Rev Cubana Endocrinol: 14 (12).
- Sheng, B., B. M. Robinson, et al. (2002). "Acute Food deprivation and chronic food restriction differentially affect hypothalamic NPY mRNA expression." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol: R-1030-R1036.
- Stettler, N., A. Tershakovec, et al. (2000). "Early risk factors for increased adiposity: a cohort study of African American subjects followed from birth to young adulthood." Am J Clin Nutr: 72: 378-383.
- Stunkard, A. J. (1993). *Obesity: theory and therapy*. New York.
- Suzuki, M., S. Daisuke, et al. (2011). "Effects of Exercise, Diet, and their Combination on Metabolic-Syndrome-Related Parameters in OLETF Rats." International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism. 21 (222-232): 21:222-232.
- Tartaglia, L. A., M. Dembsk, et al. (1995). "Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R." Cell: 83(87): 1263-1271.
- Taylor, B. A. and S. J. Phillips (1996). "Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling." Genomics: 34(33): 389-398.
- Vega, C., L. Reyes-Castro, et al. (2013). "Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism." International Journal of Obesity: 1-8.
- Wadhwa, P., C. Buss, et al. (2009). "Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanism." Semin Reprod Med 27 (25): 358-368.
- White, C. L., M. N. Purpera, et al (2009). "Maternal obesity is necessary for programming effect of high-fat diet on offspring." American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology 296(295): R1464-1472.
- Wolfe LA, W. T. (2003). "Clinical physiology of exercise in pregnancy: a literature review." J Obstet Gynecol Can: 25:473-483.
- Wronska, A. and Z. Kmiec (2012). "Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots." Acta Physiol: 1-15.

- Zambrano, E., P. M. Martinez-Samayoa, et al. (2010). "Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats." J Physiol: 1791-1799.
- Zambrano, E. and P. W. Nathanielsz (2013). "Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity: evidence from animal studies." Nutr Rev 71 Suppl 1: S42-54.
- Zhang, Y., R. Proenca, et al. (1994). "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue." Nature: 372(6505): 6425-6432.
- Zhou, Y. T., M. Shimabukuro, et al. (1997). "Induction by leptin of uncoupling protein-2 and enzymes of fatty acid oxidation." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: 94(12): 6386-6390.