



## PROGRAMACIÓN POR VITAMINA A Y CAROTENOIDES COMO POSIBLE ESTRATEGIA ANTI-OBESIDAD

Joan Ribot, M Luisa Bonet, Sebastià Galmés y Catalina Picó

Grupo consolidado de Nutrigenómica, Biomarcadores y Evaluación de Riesgo-Laboratorio de Biología Molecular, Nutrición y Biotecnología

Universitat de les Illes Balears (UIB), Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), e Institut d'Intel·ligència Artificial de la UIB (IAIB)

La obesidad es un problema urgente de salud pública en todo el mundo. Según la [Organización Mundial de la Salud](#), en 2022, una de cada ocho personas vivía con obesidad. La obesidad, definida por la acumulación excesiva de depósitos de grasa, se asocia a múltiples problemas de salud, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, muchos tipos de cáncer y una variedad de enfermedades musculoesqueléticas. Los tratamientos tradicionales, es decir, cambiar los hábitos alimentarios y aumentar la actividad física, son difíciles de implementar y, a menudo, ineficaces, ya que la recuperación de peso es común. Los nuevos conocimientos sobre el eje intestino-cerebro y los recientes avances farmacológicos han revolucionado [la forma de tratar la obesidad](#), pero la recuperación recurrente del peso después de cualquier pérdida de peso sigue siendo el mayor problema. Por lo tanto, las estrategias preventivas están en el punto de mira.



En este contexto, cada vez hay más pruebas que indican que, además de la genética y las exposiciones ambientales contemporáneas, las exposiciones en edades tempranas, en particular las [señales nutricionales en periodos críticos del desarrollo](#), pueden tener un impacto significativo en la salud metabólica y la susceptibilidad a la obesidad en la edad adulta. Este fenómeno se conoce como “programación” o “programación metabólica”. La nutrición en el útero y durante el período posnatal temprano, comúnmente conocido como los primeros 1000 días, desde la concepción hasta los 2 años, es crítica. Ciertas condiciones nutricionales en estas etapas suelen programar una mayor propensión a la obesidad. En contraste, otras pueden programar una resistencia relativa a ella o conferir resistencia a los efectos de “mala programación” de las exposiciones maternas adversas. Los mecanismos de la programación metabólica se han estudiado principalmente en modelos preclínicos de roedores y están interrelacionados. Incluyen efectos epigenéticos y efectos sobre la longitud de los telómeros que dan forma al destino de las células progenitoras residentes en los tejidos y modulan la senescencia celular, la celularidad tisular y las capacidades metabólicas; efectos sobre el desarrollo de estructuras y circuitos neuroendocrinos que son cruciales para el control del equilibrio energético, como los centros cerebrales reguladores y las vías eferentes y aferentes



correspondientes; y efectos sobre el microbioma intestinal en desarrollo, entre otros. Las señales dietéticas pueden instruir todos estos mecanismos.

Dado que los procesos bioquímicos implicados en el control del peso corporal y la adiposidad corporal pueden programarse y la evidencia acumulada que vincula la [vitamina A \(VA\) con efectos beneficiosos en relación con el control de las reservas de grasa corporal](#) ha impulsado la investigación preclínica sobre la actividad de programación contra la obesidad. No obstante, estos estudios deben considerar la toxicidad y la teratogenicidad de la VA. Esta vitamina y su metabolito, el ácido retinoico, desempeñan papeles clave en la morfogénesis fetal y el desarrollo de los órganos. Los requerimientos de VA durante el embarazo aumentan, pero niveles altos (derivados de suplementación) puede ejercer efectos teratogénicos en animales y humanos. Los niños nacen sin apenas reservas de VA, de hecho, la leche materna, rápidamente, proporciona tanto VA preformada (retinol y ésteres de retinilo) como carotenoides provitamina A para paliar la deficiencia. Curiosamente, en situaciones asociadas a una “mala programación” hay deficiencias. Así, mientras los carotenoides se detectan fácilmente en la leche materna a menudo faltan en la leche de fórmula. También, las concentraciones de carotenoides provitamina A en la leche materna disminuyen en las madres obesas.

En roedores, la suplementación con VA promueve la hiperplasia del tejido adiposo en la descendencia cuando se administra a madres durante el embarazo y la lactancia, o directamente a animales lactantes o recientemente destetados. También, aunque no necesariamente por los mismos mecanismos, estimula la adipogénesis beige/marrón aparentemente si la suplementación con VA se da durante la vida fetal. Interesantemente, ambas características ofrecen protección frente la disfunción metabólica inducida por la ingesta calórica excesiva.

En general, se considera que los carotenoides provitamina A, como el  $\beta$ -caroteno, tienen menor toxicidad y teratogenicidad que la VA preformada y, por lo tanto, pueden representar una forma más segura de proporcionar VA. Se sabe poco sobre el metabolismo tisular del  $\beta$ -caroteno en los períodos fetal y neonatal y sus efectos finales de programación metabólica. Hasta el momento los estudios sugieren que suplementar con VA preformada o  $\beta$ -caroteno en los primeros años de vida puede implicar diferentes resultados en cuanto a la programación de la adiposidad, hay que recordar que el  $\beta$ -caroteno no solo es un precursor de la VA, sino que tiene efectos independientes de la VA al metabolizarse a otros apocarotenoides además de los retinoides de la VA.

La optimización de la nutrición materna durante la gestación y la lactancia es una estrategia viable y eficaz para combatir la obesidad y los trastornos metabólicos asociados en la descendencia. Sin embargo, nuestra comprensión de las funciones específicas de muchos compuestos bioactivos presentes en la leche materna sigue siendo limitada. Se recomiendan estudios humanos a largo plazo, y los estudios de intervención en modelos animales pueden ayudar a obtener conocimientos sobre los mecanismos moleculares a través de los cuales los micronutrientes y los compuestos bioactivos influyen en la remodelación y la capacidad de oscurecimiento del tejido adiposo, abriendo así nuevas vías para intervenciones específicas, con amplias implicaciones para la salud pública. En particular, las pautas dietéticas para intervenciones nutricionales óptimas podrían actualizarse para mitigar el riesgo de obesidad y enfermedades metabólicas a lo largo de las generaciones. Sin embargo, es imperativo realizar más investigaciones para traducir estos hallazgos de manera adecuada y eficaz a la práctica clínica.