



Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura

Fetal metabolic programming, epigenetics and the development of adult-onset diabetes: A narrative review of the literature

Programação metabólica fetal, epigenética e desenvolvimento da diabetes no adulto: uma revisão narrativa da literatura

Edwin Darío Archila Hernández^{1*}, Gissela Martínez Defrancisco², Lina Paola Rojas Rojas³

Recibido: 21 de diciembre de 2022. Aceptado para publicación: 14 de febrero de 2023.

Publicado en línea: 18 de febrero 2023.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v6n1.476>

Resumen

Introducción: la epigenética consiste en la forma en cómo se expresan los genes en cada individuo, sujeto al ambiente intrauterino; además, se puede evaluar la influencia de estos en las instrucciones genéticas adquiridas. El progreso de estas enfermedades y diferentes investigaciones han demostrado la interacción entre la epigenética y la programación metabólica fetal en el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles en el adulto, como la diabetes *mellitus* (DM).

Objetivo: comprender los mecanismos que existen entre la epigenética y la programación metabólica fetal, que llevan a la aparición de la diabetes.

Metodología: se realizó una búsqueda en plataformas como PubMed, Scopus, Google Scholar y Scielo, y se usó un período de búsqueda entre el 2012 y el 2022.

Resultados: la composición corporal de la madre (desnutrición, sobrepeso, obesidad), la nutrición, el ejercicio y las enfermedades durante y antes del embarazo, llevan al bajo peso al nacer, a la restricción del crecimiento intrauterino y a la macrosomía, entre otras, que se comportan como factores de riesgo para desarrollar DM, principalmente por cambios en la metilación del ADN y la intervención de algunos miARN.

Summary

Introduction: Epigenetics refers to the way in which genes are expressed in each individual depending on the intrauterine environment. Moreover, acquired genetic instructions can be evaluated. Disease progression and different research studies have shown the interaction between epigenetics and fetal metabolic programming in the development of chronic non-communicable diseases such as diabetes mellitus (DM) in adult life.

Objectives: To understand the mechanisms between epigenetics and fetal metabolic programming that lead to the onset of diabetes.

Methodology: A search was conducted in the PubMed, Scopus, Google Scholar and Scielo databases using a period between 2012 and 2022.

Results: Factors such as maternal body composition (undernutrition, overweight, obesity), nutrition, exercise and diseases during and before pregnancy are determinants of conditions such as low birth weight, intrauterine growth restriction and macrosomia, which behave as risk factors for developing DM, mainly driven by changes in DNA methylation and the intervention of some miRNAs.

Conclusions: Changes in eating habits, physical activity and breastfeeding are key

Resumo

Introdução: A epigenética consiste na forma como os genes são expressos em cada indivíduo em função do ambiente intrauterino; além disso, pode-se avaliar a influência de estes nas instruções genéticas adquiridas e no progresso dessas doenças, e diferentes investigações têm demonstrado a interação entre epigenética e programação metabólica fetal no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis em adultos, como diabetes *mellitus* (DM).

Objetivo: Compreender os mecanismos existentes entre a epigenética e a programação metabólica fetal que levam ao aparecimento da diabetes.

Metodologia: Foi realizada uma busca em plataformas como Pubmed, Scopus, Google Acadêmico e Scielo utilizando um período de busca entre 2012 e 2022.

Resultados: A composição corporal da mãe (desnutrição, sobrepeso, obesidade), a nutrição, o exercício e as doenças durante e antes da gravidez levam ao baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino e macrosomia entre outros, que se comportam como fatores de risco para o desenvolvimento de DM realizado principalmente por alterações na metilação do ADN e na intervenção de alguns miRNAs.



Conclusiones: la modificación de los hábitos de alimentación, la actividad física y la lactancia materna son factores clave durante la programación metabólica desde el momento de la concepción y se relacionan directamente con el desarrollo de la DM.

Palabras clave: epigenética, programación metabólica fetal, diabetes, nutrición.

factors during metabolic programming from the time of conception and are directly related to the development of DM.

Keywords: Epigenetics; Fetal metabolic programming; Diabetes; Nutrition.

Conclusões: A modificação dos hábitos alimentares, atividade física e amamentação são fatores fundamentais durante a programação metabólica desde o momento da concepção e estão diretamente relacionados ao desenvolvimento do DM.

Palavras-chave: Epigenética, programação metabólica fetal, diabetes, nutrição.

¹ Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

² Colmédica. Bogotá, Colombia.

³ Clínica de Salud Mental Renovar. Villavicencio, Colombia.

*Correspondencia: Edwin Darío Archila Hernández.
edarah-96@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las primeras causas de mortalidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta se encuentra en el décimo lugar, con consecuencias como la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal, la retinopatía diabética y la neuropatía⁽¹⁻³⁾.

Debido a la morbimortalidad que produce esta enfermedad, se han realizado muchos esfuerzos para encontrar nuevas terapias y formas de prevención, quizás más personalizadas, con la identificación de los genes y realizar cambios en el estilo de vida que mitiguen su aparición. Por lo cual es importante comprender la relación que existe entre la programación metabólica fetal y la epigenética para en el futuro generar políticas de salud prenatales y perinatales, y encontrar marcadores clínicos y bioquímicos.

La programación metabólica en la etapa intrauterina es crucial, ya que allí se puede generar un ambiente que promueva o no la expresión de ciertos genes, lo que depende de factores como la nutrición materna (sobrepeso, obesidad, desnutrición), las hormonas (como las esteroideas), los antecedentes familiares, el estrés, las patologías durante el embarazo (preeclampsia, diabetes gestacional, enfermedades virales o bacterianas), el abuso de drogas, el alcohol, la nicotina o los estilos de vida saludables⁽⁴⁾, lo que va a conformar el fenotipo y la susceptibilidad de desarrollar determinadas enfermedades en los individuos.

En la actualidad, la evidencia muestra que los mecanismos epigenéticos participan en el proceso de programación metabólica fetal desde el desarrollo intrauterino. Estos mecanismos comprenden una serie de modificaciones químicas sobre el ADN y las proteí-

nas que regulan la expresión de los genes, sin cambios en la secuencia misma del ADN⁽⁵⁾. Por ejemplo, hay una relación entre la epigenética y la programación metabólica fetal en el desarrollo diabetes en el adulto, ya que en los recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino se presenta una disminución de la masa de las células beta pancreáticas y de la secreción de la insulina. Los adultos jóvenes con este antecedente tienen una menor sensibilidad a la insulina y no poseen la capacidad para secretar una cantidad adecuada para compensar esta resistencia. Al alcanzar la edad adulta, estos pacientes presentan concentraciones mayores de insulina, proinsulina y glucosa, en comparación con los pacientes de peso normal. En el futuro, esto los lleva a resistencia a la insulina y a la aparición de DM tipo 2⁽⁶⁾.

Debido a lo mencionado y al creciente interés en identificar los factores moleculares asociados con el desarrollo de múltiples enfermedades, el objetivo de esta investigación es revisar la evidencia entre la epigenética y la programación metabólica fetal en la aparición de la diabetes en la edad adulta.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de forma sistemática de artículos en las bases de datos PubMed, Scopus, Google Académico y Scielo. Los términos de búsqueda usados fueron epigenética, programación metabólica fetal, diabetes y nutrición.

Se realizó una búsqueda inicial con cada una de las palabras y luego una segunda búsqueda en donde se usaban los operadores booleanos como *diabetes* [OR] *epigenetics* [AND] *fetal metabolic programming*, *diabetes* [AND] *nutrition*, *epigenetics* [AND] *fetal metabolic programming*. Inicialmente, se priorizaron artículos

originales, teniendo en cuenta el título y el resumen. A medida que se obtenían los resultados se incluyeron revisiones del tema en la priorización. En esta revisión emergieron categorías de clasificación de la información, como DM, mecanismos por los cuales la epigenética interviene, nutrición en el embarazo, programación metabólica fetal y, por último, aspectos que describiran el futuro de la interacción entre la epigenética y la programación metabólica fetal en la prevención de la aparición de la diabetes.

Los criterios de inclusión fueron los artículos originales y de revisión que se encontraran en el período 2012 al 2022 y que aportaran a las categorías mencionadas anteriormente, además que estuvieran escritos en inglés y español. Los criterios de exclusión fueron los artículos publicados antes del 2012 y que después de la revisión por parte de los autores no dieran respuesta al objetivo de la investigación.

Al finalizar la búsqueda se incluyeron 30 artículos, entre originales y revisiones del tema, los cuales se organizaron en una matriz en Microsoft Excel. Se extrajeron los datos de referencia, objetivo, hallazgos principales, lugar y fecha de la realización del estudio, lo que permitió organizar la información, clasificarla de acuerdo con las categorías que emergieron y así poder elaborar el documento. Adicional, se seleccionaron 2 referencias, una de la OMS y otra de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), para complementar la información de un total de 32 referencias usadas en el desarrollo del trabajo de investigación.

RESULTADOS

Diabetes

La DM es una de las enfermedades metabólicas que mayores complicaciones de salud ha generado a nivel mundial y con mayor sobrecosto para los sistemas de salud. La prevalencia mundial de DM en los adultos ha aumentado del 4,7 % en 1980 a 8,5 % en 2014, según la IDF. En la novena edición de su atlas, el número de adultos con diabetes asciende a una cifra de 537 millones, con una mayor prevalencia en la región del pacífico occidental de 206 millones personas afectadas por esta enfermedad metabólica. Se prevé que esta cifra, para el 2045, aumente a cerca de 260 millones^(3,7).

En relación con el continente americano, actualmente en América Central y Suramérica hay cerca de 32 millones de personas afectadas y se proyecta que para el 2045 esta cifra va a aumentar a cerca de 49 millones. En Colombia, según información reportada en la Cuenta

de Alto Costo, se evidenció que al 2020 existían 1 426 574 personas diagnosticadas con DM y al 30 de junio de 2021 había 1 676 885. En un estudio se determinó una prevalencia de DM para Bogotá (en el rango de edad entre 25-64 años) de 8,1 %; en otro estudio, la prevalencia de DM fue del 11,9 %^(8,9). En este mismo estudio se caracterizaron algunos de los factores que influyen en la frecuencia del desarrollo de DM en Suramérica, entre los que se encuentran el desplazamiento forzoso y el fenómeno migratorio, el envejecimiento poblacional y el incremento de la tasa de urbanización.

El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la diabetes provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas y órganos, que causan una serie de complicaciones micro y macrovasculares, que conducen a ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, lo que lleva a cambios en la calidad de vida para el individuo que ha sido diagnosticado. Esto no solo reduce la calidad y la esperanza de vida, sino que aumenta los costos sociales y económicos para el manejo y la convierte en una de las prioridades en las cuales se debe intervenir para controlar desde el ámbito de la salud pública⁽¹⁰⁾.

Este trastorno metabólico involucra mecanismos celulares y moleculares complejos, lo que conduce a una homeostasis desregulada de la glucosa. La secreción y la acción de la insulina son procesos regulados que mantienen los niveles de glucosa dentro de un funcionamiento fisiológico. La diabetes tipo 1, o insulino dependiente, se debe al daño y destrucción de los islotes β pancreáticos, principalmente por una respuesta autoinmune, lo que resulta en una deficiencia de la insulina. Los pacientes con DM tipo 1 tienen que administrarse insulina exógena para sobrevivir. La DM tipo 2, o DM no insulino dependiente, se caracteriza por resistencia a la insulina y suele asociarse con una secreción anormal de la insulina. Además, los cambios metabólicos en la DM tipo 2 incluyen deterioro de la función endotelial, inflamación subclínica y niveles elevados de ácidos grasos libres⁽¹¹⁾.

En cuanto a la relación que existe entre el desarrollo de la DM debido a los factores epigenéticos por exposición de la madre, investigaciones han podido llegar a la conclusión de que los fetos expuestos a la DM gestacional en el útero tienen un riesgo mayor, entre el 48 % y el 60 %, de padecer sobrepeso u obesidad en la infancia⁽¹²⁾, lo cual comparado con los datos que reporta la IDF, puede llegar a sobrepasar las estimaciones que ellos tienen. Además, con la industrialización, cada vez más las madres están expuestas a alimentos procesados,

que van a tener peores pronósticos de alterar su propio metabolismo y el de sus futuras generaciones.

Mecanismos de la epigenética

La exposición a estímulos ambientales específicos durante las fases críticas del desarrollo puede desencadenar cambios en la expresión génica, que da lugar a alteraciones permanentes en el funcionamiento del organismo, lo cual se puede traducir en enfermedades que impactarán la vida de los sujetos, su familia, el entorno y la salud pública, como es el caso de la DM.

Gran parte de la expresión génica en las diferentes células está regulada por la epigenética, lo cual va a resultar en modificaciones o cambios durante el desarrollo fetal, incluso durante la infancia y la vida adulta. Dentro de los mecanismos usados están la metilación del ADN, la modificación de las histonas, la remodelación de la cromatina, entre otras, las cuales están presentes con gran frecuencia durante la embriogénesis, el desarrollo fetal y la vida posnatal temprana, y son sensibles al entorno nutricional, es decir, que dependiendo de los hábitos nutricionales de la madre, se podrán obtener diferentes resultados de metilación y de expresión, los cuales pueden llegar a convertirse en factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles; por ejemplo, una dieta baja en proteína durante el embarazo causa alteración de la metilación y la expresión de los genes específicos que desarrollan hipertensión arterial y DM⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La leptina tiene una función importante en la regulación de la saciedad, esta función está orquestada en el hipotálamo, con lo que se regulan los comportamientos alimentarios y la regulación metabólica a lo largo de la vida. Se ha identificado que la metilación del gen receptor de la leptina en la placenta se asocia con un aumento de la letargia y la hipotonicidad en los recién nacidos masculinos, lo que permite asociar la leptina con el desarrollo cerebral *in utero*⁽¹⁶⁾ y los mecanismos moleculares secundarios con el aumento de peso en la madre y, a largo plazo, de los hijos.

La hiperinsulinemia fetal, o la hiperglucemia materna en el desarrollo temprano, considerados factores epigenéticos, predisponen a la DM tipo 2 y a la obesidad en la edad adulta⁽¹⁷⁾. Es importante mencionar que los fetos de madres con DM y obesidad están expuestos a concentraciones elevadas de glucosa, lípidos y aminoácidos, que se terminan convirtiendo en energía, que atraviesan la placenta e hiperestimulan el páncreas fetal, lo que provoca hiperinsulinemia y

sobrecrecimiento fetal⁽¹³⁾. Esto causa que al finalizar el embarazo se tenga un recién nacido macrosómico, que va a requerir hospitalización para el manejo de la glucemia por el riesgo metabólico, y durante la infancia y la adultez va a tener un mayor riesgo de un índice de masa corporal (IMC) alto, en relación con madres con un peso normal y sin DM. Otro de los factores de riesgo que influyen en la programación metabólica son las infecciones que la madre tenga durante el embarazo, los medicamentos con lo que pueda tener contacto y se ha demostrado también la influencia que tienen algunos traumas psicológicos⁽¹⁸⁾.

Adicionalmente, se ha encontrado que no solo la exposición de la madre a diferentes agentes tiene un potencial causante de cambios epigenéticos que influyen en el desarrollo de enfermedades en la prole, sino que además el padre también tiene un rol. Cuando se ha expuesto a estos cambios epigenéticos, puede tener también influencia, como el IMC que tenga al momento de la concepción se ha asociado con el peso que pueda lograr la descendencia y aquellos patrones en la metilación del ADN a nivel del epigenoma en la descendencia al nacer pueden permanecer y causar algunos problemas metabólicos de la infancia. Se han identificado cambios en el esperma, como metilaciones, modificaciones de histonas y alteración de los ARN no codificantes⁽¹²⁾, por tanto, en la planificación de las gestaciones es importante que estén involucrados los dos padres.

Trabajos de investigación han podido demostrar que un buen número de genes implicados en las vías de señalización que conducen a la fosforilación oxidativa se ven afectados por factores epigenéticos, lo cual va a llevar a una reducción de este proceso a nivel celular, esto afecta la secreción de la insulina y a los genes relacionados con el transporte de la glucosa, los cuales son dependientes de ATP⁽¹⁴⁾.

Existen genes específicos relacionados con el desarrollo de la DM. La proteína 2 con dominio de la unión a metil-CpG (MBD2) es una proteína codificada por el gen MBD2 que se une específicamente al ADN metilado, con la señal de metilación o como una demetilasa para activar la transcripción del gen objetivo, cuando este se encuentra silenciado por esta misma metilación. Por esto es un marcador de la metilación del ADN mediante la medición de sus niveles en el mRNA. El aumento de su expresión significa una desregulación en la metilación. Los genes SCARA3 y PRDX2, presentes en el estrés oxidativo, tienen aumentada la fracción de ADN metilado en pacientes con DM⁽¹⁹⁾.

El gen TNF- α es una citocina proinflamatoria que sufre una modificación epigenética por el folato y la homocisteína, que se ha encontrado en pacientes diabéticos⁽²⁰⁾. Existe un grupo de miARN en el cromosoma 14q32, con expresión aumentada en las células beta del páncreas, que cuando se encuentra hipermetilado produce una desregulación negativa, esto aumenta la apoptosis de estas células y lleva a la aparición de DM. Asociado con este proceso está la inflamación crónica del tejido adiposo, que produce resistencia a la insulina y disfunción pancreática, lo que contribuye al desarrollo de DM. El gen TXNIP, encargado de los procesos redox cuando está metilado, participa también en este proceso⁽²¹⁾.

Nutrición en el embarazo y programación metabólica fetal

Se realizó una revisión de la relación entre la programación metabólica y el embarazo y se encontraron estudios, tanto en humanos como en roedores, que demostraron que una amplia gama de factores maternos puede intervenir en el desarrollo. En el aspecto nutricional, tanto la sobrenutrición como la desnutrición pueden llegar a tener un gran impacto en el metabolismo; además, se encontró que la exposición al tabaquismo, el consumo de drogas y el alcohol también pueden llegar a modificar la expresión de algunos marcadores durante el crecimiento intrauterino⁽¹⁶⁾.

Las causas asociadas con los recién nacidos con bajo peso al nacer se relacionan con la mala alimentación por parte de la madre y el bajo aporte, entre otros, de micronutrientes y proteínas esenciales, que van a tener una influencia en el correcto desarrollo de los tejidos y órganos, además de mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, dentro de las que se encuentra la DM tipo 2, estos riesgos pueden aumentar si la madre también es fumadora^(13,18). Trabajos de investigación han encontrado la relación entre una dieta baja en proteínas, que llevaron a los fetos a cambios metabólicos con aumento del tejido adiposo, disfunción endotelial, dislipidemia y resistencia a la insulina⁽¹³⁾. Es importante mencionar la relación entre el aumento del tejido adiposo y la dislipidemia, ya que se ha descrito muy bien la relación molecular que existe con la generación de fosforilaciones intracelulares, que termina modificando los receptores celulares de la insulina, lo que va a llevar a la resistencia y a la disminución de los factores de transcripción que van a

sintetizar los receptores GLUT2. Estos desencadenantes empiezan desde la gestación, como ya se ha demostrado.

El fenotipo ahorrador es el feto que crece en condiciones de malnutrición y para sobrevivir hace cambios metabólicos que le permiten crecer en este ambiente de déficit nutricional. Al presentar estos cambios, este tiene una adaptación genética, con trastornos genéticos y metabólicos que producen desequilibrios que en el futuro se manifiestan en obesidad, DM tipo 2 y otras enfermedades crónicas⁽²²⁾.

Los triglicéridos en las madres obesas se correlacionaron positivamente con una mayor adiposidad en el recién nacido, lo que se ha demostrado que predice la obesidad infantil, a esto se le suma que las dietas occidentales mantienen un alto contenido de grasas, aditivos, azúcares simples y poca fibra, lo que aumenta los desencadenantes de la obesidad⁽¹²⁾.

No solo se ha encontrado una relación entre la nutrición y la programación metabólica en la forma en como los padres se alimentan previo a la concepción, también hay una relación con la lactancia materna, ya que cuando está ausente, se presenta un alto riesgo de desarrollar numerosas enfermedades metabólicas y crónicas. Algunos estudios han buscado y evaluado la relación entre la lactancia y la obesidad, y se ha encontrado que esta puede ser un factor protector para el sobrepeso en la población lactante, infantil y adulta, aunque no solo depende de la lactancia⁽²³⁾. En relación con el desarrollo de la DM, se ha encontrado evidencia que disminuye la probabilidad de que se desarrolle, así como también la resistencia a la insulina, lo que aumenta la relación y la hipótesis que se tiene sobre la programación metabólica.

En hijos de padres con obesidad y madres con diabetes gestacional, el mapeo genético muestra un desequilibrio en la expresión del gen de crecimiento similar a la insulina⁽²¹⁾. El riesgo de síndrome metabólico aumenta también en los hijos de padres con hábitos no adecuados de alimentación⁽²⁴⁾. Otros dos genes favorecen la aparición de la DM: el gen ABCC8, cuando se metila silencia su expresión y cambia el funcionamiento de los canales de potasio de las células beta del páncreas, con esto disminuye la secreción de insulina; y el gen SLC2A4 codificante de la proteína GLUT4, al metilarse por restricción calórica en el feto altera el transporte de glucosa, lo que lo disminuye, a través de las células que la utilizan, esto hace que se presente resistencia a la insulina⁽²²⁾.

Futuro de la interacción entre la epigenética y la programación metabólica fetal en la prevención de la aparición de la diabetes

Dentro de las estrategias para el control de las enfermedades crónicas no transmisibles, para este caso de la DM, es importante intervenir los hábitos alimentarios de los padres antes de la concepción. Dentro de estos efectos se ha visto una estrecha relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de estas enfermedades en los padres y en la descendencia.

Existe un concepto que aborda la plasticidad del desarrollo, que se refiere al fenómeno por el cual “un genotipo dado puede dar lugar a una variedad de estados fisiológicos o morfológicos diferentes en respuesta a diversas exposiciones ambientales a lo largo de la vida”⁽²⁵⁾, por tanto, es importante abordar estos factores ambientales, que son multifactoriales, por ejemplo, una suplementación materna con probióticos apoya las funciones digestivas y de absorción intestinal de los hijos en la infancia, por lo que tiene potencial para intervenir. Además, en estudios en animales se demostró un aumento de la capacidad antioxidante, ya que también se ha descrito que el feto es extremadamente sensible al daño oxidativo durante el desarrollo debido a su baja capacidad antioxidante⁽²⁶⁾. El uso de estos probióticos, de cierta forma, puede ayudar a mejorar el pronóstico para el desarrollo de este síndrome metabólico. La administración de *Lactocaseibacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium lactis* desde la cuarta semana de embarazo hasta el nacimiento, mostró una reducción en la metilación del ADN de los genes relacionados con la obesidad y el aumento de peso en la descendencia^(25,27).

Una dieta basada en verduras puede tener un efecto beneficioso en la conformación de esta microbiota, a su vez, un bajo consumo de ácidos grasos saturados y altas concentraciones de ácidos grasos poliinsaturados va a tener un efecto positivo en el perfil lipídico y, por tanto, va a verse involucrado en la epigenética del desarrollo intrauterino⁽²⁸⁾. Durante el embarazo, el microbioma intestinal cambia en mujeres con obesidad, lo cual va a generar inflamación, a esto se le suman niveles aumentados de ácidos grasos de cadena corta, que terminarán afectando el metabolismo de los lípidos, la glucosa y la resistencia a la insulina.

Por otro lado, la desnutrición fetal, como consecuencia de una mala nutrición materna, da como resultado adaptaciones endocrinas y metabólicas permanentes que aumentan el riesgo de la enfermedad cardiometabólica en la edad adulta, la cual va a estar acompa-

ñada de una distribución anormal de los adipocitos, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, pero es importante tener en cuenta que otros factores también tienen un impacto dentro de las intervenciones que los profesionales de la salud deben tener, ya que afecta la programación metabólica, una nutrición deficiente o poco saludable, la falta de ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el estrés⁽¹⁵⁾.

Además, en la etapa posnatal al inicio de la alimentación complementaria es prioritario educar a los padres acerca de una alimentación saludable, porque la exposición a los sólidos y la transición de una dieta alta en grasas saludables que contiene la leche materna a alta en carbohidratos en una alimentación no saludable se asocia con respuestas hormonales de insulina y hormonas suprarrenales, que en el futuro pueden llevar a DM por la programación metabólica⁽²⁹⁾.

En el futuro, las investigaciones deben estar dirigidas a identificar a los pacientes que tengan cambios en la metilación de genes específicos, es decir, biomarcadores epigenéticos para poder saber cuáles pacientes son más susceptibles de desarrollar diabetes y encontrar fármacos que actúen a nivel epigenético⁽³⁰⁾.

La aplicación de la epigenética en la prevención y tratamiento de estas enfermedades no está cerca, porque aunque ya conocemos los numerosos genes que intervienen con el ambiente en el desarrollo de estas enfermedades y de marcadores bioquímicos, es difícil saber cuál de todos estos factores realmente modifica los genes. No hay herramientas confiables que nos permitan cuantificar todos los factores que afectan a los procesos epigenéticos a los que una persona ha estado expuesta a lo largo de su vida⁽³⁰⁾, pero existen soluciones en la actualidad, como la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad y, en casos en que la lactancia materna no sea posible, se debe disminuir la concentración de proteínas de las fórmulas menor de 12,8 g/L y la actividad física⁽³¹⁾.

También se plantean nuevos medicamentos de experimentación, como la administración de un antagonista de leptina, que podría modificar la respuesta a la obesidad inducida por la alimentación inadecuada. La exendina-4 neonatal es un medicamento mimético de la incretina GLP 1 que actúa por el mismo mecanismo que las incretinas naturales producidas en el intestino y estimula la liberación de la insulina en el páncreas. Otro medicamento de investigación es el resveratrol, que puede evitar el desarrollo del síndrome metabólico en la edad adulta en los niños con RCIU⁽³¹⁾.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La metilación del ADN proporciona un importante mecanismo para el silenciamiento génico, mientras que las modificaciones de las histonas pueden permitir la transcripción de los genes o suprimir su expresión. Es probable que los desafíos a las exposiciones ambientales (alimentos, contaminantes, disruptores endocrinos) en los primeros años de vida, sumado a estados de desnutrición o sobrealimentación, afecten a la metilación del ADN de forma significativa, ya que, durante las primeras fases del desarrollo embrionario, la metilación del ADN se reprograma ampliamente. Se ha demostrado que esto tiene una relación con la predisposición a desarrollar enfermedades crónicas y metabólicas⁽¹⁸⁾; por ejemplo, un estudio encontró que el IMC materno al comienzo del embarazo se asocia con una pequeña variación en la metilación del ADN de la sangre del recién nacido en 86 sitios a lo largo del genoma⁽³²⁾, aunque al final se sugiere que se siga investigando en el tema para encontrar asociaciones más sólidas.

Las gestaciones en las cuales la madre mantiene niveles de glucosa en sangre bajos se asocian con neonatos con bajo peso al nacer. Los niveles elevados aumentan el riesgo de neonatos macrosómicos. Ambas situaciones tienen claras afectaciones metabólicas que, desde el desarrollo *in utero*, son un factor potencialmente predictivo de la salud y la enfermedad después del nacimiento⁽¹⁶⁾. Uno de los órganos que se puede ver afectado con un gran impacto es el cerebro, ya que sobre la semana 24 es donde se produce la mielinización y la formación de la sinapsis. En este momento, disponer de los nutrientes (glucosa, aminoácidos, micronutrientes) se convierte en algo esencial para que las células se diferencien, transcriban, se especialicen y cumplan su función. Se han encontrado fluctuaciones que pueden afectar la programación a largo plazo, teniendo en cuenta que el desarrollo cerebral no es solo *in utero*, ya que se completa en la vida posuterina.

Cuando la madre desarrolla diabetes gestacional, esta exposición en el útero se ha asociado con niveles elevados de fosfolípidos séricos en la infancia, lo que predispone un mayor tejido adiposo y un empeoramiento del perfil metabólico en la adolescencia⁽¹²⁾. Por otro lado, se han identificado miARN en el suero y los tejidos, lo que sugiere que pueden ser un medio importante de comunicación cruzada entre los tejidos y las vías que afectan a la resistencia a la insulina. Los miARN que controlan los genes oncogénicos, angiogénicos y antiapoptóticos parecen ser dominantes durante el primer trimestre y

los miARN que promueven la diferenciación celular están altamente expresados al final del embarazo, lo que puede asociarse con muchos cambios derivados de la programación y afectados por los factores ambientales. Esto hace que estos miARN en la gestación se activen y se desactiven, lo que puede ser un causante de los hallazgos descritos⁽¹⁶⁾.

Se ha podido encontrar evidencia de que los cambios relacionados con las enfermedades crónicas en la adultez son el resultado de nutrientes inadecuados, además están relacionados con las metilaciones en el ADN que se dan durante la embriogénesis o por posibles miARN, también se ha encontrado que los genes relacionados con el transporte de la glucosa se pueden ver afectados por las metilaciones en regiones promotoras, lo cual puede complicar aún más el cuadro fisiopatológico de la DM^(13, 15, 16).

Esto debe ser en un motivante para que los profesionales de la salud realicen intervenciones nutricionales que disminuyan la programación en el embarazo y promuevan la lactancia, para poder impactar en la disminución de la probabilidad de desarrollar DM, esta intervención es efectiva, ya que algunos estudios han demostrado que puede causar cambios en la señalización de la insulina, el almacenamiento de grasas, el gasto de energía o en las vías de control del apetito con regulación de la leptina. También, en el caso de las alteraciones en los genes relacionadas con el transporte de la glucosa, se demostró que hacer deporte con una intensidad moderada o alta provoca cambios efectivos en los niveles de modificación de estos genes, lo que previene al organismo el desarrollo de estas enfermedades metabólicas; por tanto, esto confirma la importancia de que estas intervenciones sean interdisciplinarias.

Las mitocondrias tienen un rol fundamental en la programación metabólica, ya que cumplen funciones, como la síntesis del ATP, que sirve para que la célula pueda cumplir muchos procesos de señalización, por lo que se debe dejar claro que, en comparación con los adultos, los fetos tienen menos mitocondrias, baja actividad de las enzimas de oxidación de ácidos grasos y poca o ninguna capacidad de lipogénesis *de novo*; por tanto, la sobrecarga de energía para el metabolismo, especialmente en las primeras etapas de la vida fetal, antes de que se hayan desarrollado los depósitos de grasa subcutánea, puede tener efectos perjudiciales en las vías críticas que controlan la producción de energía, su almacenamiento y las vías epigenéticas que impulsan el exceso de adiposidad y la disfunción mitocondrial⁽¹²⁾.

Los beneficios de la lactancia materna sobre el metabolismo son indiscutibles: programar el metabolismo en la etapa neonatal, mientras que los efectos sobre la vida adulta tienen un gran impacto para la salud. El papel que esta puede desarrollar en la programación metabólica, sumado al resultado de las intervenciones nutricionales y de actividad física que se desarrollan por los profesionales de salud previo, durante y después de la gestación, toman mucha relevancia⁽²³⁾.

Se deben seguir realizando estudios desde la biología molecular y evaluar el impacto de las intervenciones en salud que se realicen para lograr mitigar el desarrollo de la DM, ya que el panorama no es el mejor y el impacto que puede tener en el mundo terminará colapsando los sistemas de salud.

Financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Declaración de autoría

ED Archila, G Martínez y LP Rojas contribuyeron igualmente a la concepción y diseño de la investigación, adquisición y análisis de los datos. Todos los autores redactaron y revisaron el manuscrito, acuerdan ser plenamente responsables de garantizar la precisión e integridad del trabajo y leyeron y aprobaron el manuscrito.

Referencias bibliográficas

1. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Med.* 2017;130(6):S40-S50. doi: 10.1016/j.amj-med.2017.04.010
2. Organización Panamericana de la Salud. Pacto mundial contra la diabetes. Implementación en la región de las Américas. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes/pacto-mundial-contra-diabetes-implementacion-region-america#:~:text=El%20Pacto%20Mundial%20contra%20la,en%20un%20tercio%20para%202030>
3. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: An analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):14790. doi: 10.1038/S41598-020-71908-9
4. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic programming and fetal metabolic programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:764. doi: 10.3389/FENDO.2019.00764
5. Casanella P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(3):135-7. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.06.008
6. De la Rosa M, Ledea L, Ferrea Y, Laffita A. Epigenética, desarrollo intrauterino y síndrome metabólico. *Morfovirtual.* 2018.
7. International Diabetes Federation. Home. [Acceso el 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://idf.org/>
8. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28(5):245-56. doi: 10.1016/j.arteri.2015.12.002
9. Cuenta de Alto Costo. Nuevo estudio de la CAC sobre la población con diabetes mellitus atendida en el marco del aseguramiento en Colombia. [Acceso el 6 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/general/nuevo-estudio-de-la-cac-sobre-la-poblacion-con-diabetes-mellitus-atendida-en-el-marco-del-aseguramiento-en-colombia-fue-publicado-en-una-revista-internacional/>
10. Kanter JE, Bornfeldt KE. Recent highlights of ATVB: Impact of diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(6):1049. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307302
11. Pandey A, Chawla S, Guchhait P. Type-2 diabetes: Current understanding and future perspectives. *IUBMB Life.* 2015;67(7):506-13. doi: 10.1002/IUB.1396
12. Rughani A, Friedman JE, Tryggstad JB. Type 2 diabetes in youth: The role of early life exposures. *Curr Diabetes Reports.* 2020;20(9):1-11. doi: 10.1007/S11892-020-01328-6
13. Fall CHD, Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2019;374(1770):20180123. doi: 10.1098/RSTB.2018.0123
14. Cahuana-Berrocal J, Donado-Gamez G, Barroso-Martínez L, González-Redondo N, Lizarazu-Diazgranados I, Iglesias-Acosta J. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. *Arch Med.* 2019;15:1-8. doi: 10.3823/1419
15. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: Consequences in mother and child. *Epigenetics.* 2019;14(3):215. doi: 10.1080/15592294.2019.1582277
16. Nugent BM, Bale TL. The omniscient placenta: Metabolic and epigenetic regulation of fetal programming. *Front Neuroendocrinol.* 2015;39:28-37. doi: 10.1016/J.YFRNE.2015.09.001
17. Ruchat SM, Hivert MF, Bouchard L. Epigenetic programming of obesity and diabetes by in utero exposure to gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev.* 2013;71:S88-94. doi:10.1111/NURE.12057
18. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: A review. *J Hum Nutr Diet.* 2015;28(1):1-14. doi: 10.1111/JHN.12212
19. Karachanak-Yankova S, Dimova R, Nikolova D, Nesheva D, Koprinarova M, Maslyankov S, et al. Epigenetic alterations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Balkan J Med Genet.* 2016;18(2):15-24. doi: 10.1515/bjmg-2015-0081

20. Arroyo-Jousse V, Garcia-Diaz DF, Codner E, Pérez-Bravo F. Epigenetics in type 1 diabetes: TNFa gene promoter methylation status in Chilean patients with type 1 diabetes mellitus. *Br J Nutr.* 2016;116(11):1861-8. doi: 10.1017/S0007114516003846
21. González LM. Epigenética y diabetes [Tesis de grado]. Universidad de Valladolid. 2017.
22. Rodríguez Nájera G, Camacho Barquero FA, Umaña Bermúdez CA. Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Médica Sinerg.* 2019;4(10):e278. doi: 10.31434/rms.v4i10.278
23. Collazo CR, Hernández Rodríguez Y, Campoverde DA. Lactancia materna, programación metabólica y su relación con enfermedades crónicas. *Salud Uninorte Barranquilla.* 2018;34(1):126-43. doi: 10.14482/sun.34.1.8923
24. Dunford AR, Sangster JM. Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of offspring metabolic syndrome risk in later life through epigenetic imprinting: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11:S655-S662. doi: 10.1016/J.DSX.2017.04.021
25. Cuinat C, Stinson SE, Ward WE, Comelli EM. Maternal intake of probiotics to program offspring health. *Curr Nutr Rep.* 2022;11:537-62. doi: 10.1007/s13668-022-00429-w
26. Hsu CN, Yu HR, Chan JYH, Wu KLH, Lee WC, Tain YL. The impact of gut microbiome on maternal fructose intake-induced developmental programming of adult disease. *Nutrients.* 2022;14(5):1031. doi: 10.3390/NU14051031
27. Vähämäki S, Laiho A, Lund R, Isolauri E, Salminen S, Laitinen K. The impact of probiotic supplementation during pregnancy on DNA methylation of obesity-related genes in mothers and their children. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):367-77. doi: 10.1007/S00394-017-1601-1
28. Ziętek M, Celewicz Z, Szczuko M. Short-chain fatty acids, maternal microbiota and metabolism in pregnancy. *Nutrients.* 2021;13(4):1244. doi: 10.3390/NU13041244
29. Boswell N. Complementary feeding methods - A review of the benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13):7165. doi: 10.3390/IJERPH18137165
30. Fermín I, Milagro Y, Martínez J. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Rev Chil Endocrinol Diabetes.* 2013;6(3):108-14.
31. Barzallo P. Programación metabólica temprana. *Rev Med Ateneo.* 2018;20(1):83-92.
32. Sharp GC, Salas LA, Monnereau C, Allard C, Yousefi P, Everson TM, et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: Findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Genet.* 2017;26(20):4067-85. doi: 10.1093/hmg/ddx290