

PREVENCIÓN PRENATAL DE LA DIABETES Y OBESIDAD*

Wilma Inés Tixi Verdugo, María Cristina Fernández Mejía**

Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México/ Instituto Nacional de Pediatría. Av. del Imán #1, 4to piso, Ciudad de México, CP 04530.

**Autor de correspondencia correo E: crisfern@biomedicas.unam.mx

RESUMEN

La diabetes tipo-2 es un problema de salud pública cuya prevalencia va en aumento. Actualmente se sabe que la predisposición a padecer este tipo de diabetes está determinada de manera muy importante por factores ambientales relacionados con el estilo de vida, la ingesta de alimentos hipercalóricos y la inactividad física; sin embargo la mala nutrición materna, durante la gestación y la lactancia también influye de manera importante en el desarrollo de diabetes tipo-2. Estas observaciones sustentadas por estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han dado lugar al concepto denominado "Programación Metabólica", el cual establece que condiciones medio-ambientales presentes en etapas críticas del desarrollo influyen en el riesgo de padecer enfermedades como la diabetes y la obesidad en etapas posteriores de la vida. Ya que la "Programación Metabólica" ocurre en períodos en que la madre puede ser más susceptible a realizar modificaciones en su estilo de vida por el deseo del bienestar del producto, otorga ventajas de intervención dietética que puede repercutir en la disminución de uno de los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo-2 y obesidad en el adulto.

ABSTRACT

Type-2 diabetes is an important public health problem whose prevalence is increasing. Nowadays it is known that environmental factors such as lifestyle, hypercaloric diets and physical inactivity are risk factors for type-2 diabetes development. In addition to these factors, it has been widely documented that maternal nutrition during gestation and lactation influence on the development of type-2 diabetes. Epidemiological, clinical and experimental studies have come into the concept known as "Metabolic Programming", which state that environmental conditions during critical stages of development contribute to the development of diseases such as diabetes or obesity later in life. Since the "metabolic programming" occurs at a period in which the mothers is focused in the well-being of the children provides particular advantage on diet interventions to decrease one of the risk factors for the development of type-2 diabetes and obesity in the adult life.

INTRODUCCIÓN

La diabetes se define como un conjunto de enfermedades de tipo metabólico que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, debido a que el organismo no produce la cantidad suficiente de insulina y/o no la utiliza de manera eficiente. Cuando los niveles de glucosa (hiperglucemia) se mantienen elevados a largo plazo provocan daños en el organismo que desencadenan el desarrollo

de enfermedades cardiovasculares, neuropatías, nefropatías y ceguera (1).

Hay varios tipos de diabetes, las más comunes son la diabetes tipo-1, tipo-2 y gestacional. La diabetes tipo-2 es la forma más frecuente de diabetes y representa alrededor del 90% del total de casos. Este padecimiento se caracteriza por defectos en la acción y en la secreción de insulina, hormona producida por las células beta del islote pancreático. Una anormalidad temprana de la en-

PALABRAS CLAVE:

Diabetes tipo-2, desnutrición materna, programación metabólica, síndrome metabólico.

KEY WORDS:

Type-2 diabetes, maternal malnutrition, metabolic programming, metabolic syndrome.

fermedad es la respuesta insuficiente de los tejidos a la acción de la insulina en las concentraciones en las que usualmente produce su efecto, situación que se conoce como resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es causante del síndrome metabólico, en la que una de sus manifestaciones es la intolerancia a la glucosa (anomalía metabólica que generalmente antecede a la diabetes tipo-2). La diabetes se presenta cuando la secreción de insulina es incapaz de compensar la resistencia a la insulina (2). Resumiendo, la resistencia a la insulina precede a la diabetes tipo-2 y es la causa del síndrome metabólico.

La resistencia a la insulina también está asociada con el sobrepeso y la obesidad (3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, éstas se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que afecta a la salud (4). El origen de la obesidad es multifactorial, en ella intervienen factores genéticos, socioeconómicos, pero sobre todo la ingesta aumentada de alimento y la poca actividad física. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha incrementado de forma alarmante a nivel mundial tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo (5). Desde el punto de vista sanitario, la obesidad es un factor de riesgo en el desarrollo de la diabetes tipo-2 y la hipertensión arterial (4).

En la actualidad 8 de cada 10 personas con diabetes provienen de países poco desarrollados. A nivel mundial, la prevalencia de diabetes tipo-2 es alta y continúa en aumento debido al consumo de dietas poco saludables; ricas en grasa y azúcar, así como los estilos de vida cada vez más sedentarios (2). En los últimos años también se ha encontrado que la nutrición inadecuada durante etapas tempranas del desarrollo, como lo son el embarazo y la lactancia, están relacionados con la etiología de la diabetes y la obesidad en la vida adulta.

Varios estudios han fundamentado que la diabetes tipo-2 (y otras enfermedades como la hipertensión arterial y la obesidad) se asocian con la mala nutrición durante los períodos del desarrollo temprano de la vida (6). Estas evidencias han dado origen al principio denominado "Programación metabólica" que sugiere la correlación entre la inadecuada nutrición fetal y/o neonatal con diferentes patologías en la vida adulta (7).

Aunque son muchos los factores que influyen en el desarrollo de la diabetes tipo-2, de la resistencia a la insulina, y de la obesidad del adulto, la influencia de la dieta durante el embarazo y la lactancia es un factor poco conocido, por lo que resulta importante la difusión de este concepto.



Figura 1. Esquema de la teoría de la programación metabólica. Modificado de las referencias (8, 9).

Programación Metabólica

La programación metabólica se refiere a una adaptación fisiológica del individuo a condiciones ambientales específicas durante las primeras etapas de la vida que pueden afectar de manera permanente la función y la estructura de varios órganos y tejidos (8, 9). Se sabe que durante el embarazo y la lactancia, la nutrición materna se encuentra relacionada directamente con el desarrollo del feto y el recién nacido, pero también repercute en la salud del producto en la edad adulta adulto (Fig. 1) (9). Diversos autores evidencian que la dieta materna inferior a la recomendada en energía, proteínas, micronutrientes o la insuficiencia placentaria está asociada con un mayor riesgo de

diabetes en la etapa adulta (10). Estos estudios dieron como resultado la hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD, por sus siglas en inglés), que abarca la idea de que el entorno de la vida temprana puede dar lugar a cambios a largo plazo en la descendencia (11), independientemente de los genes.

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD)

La asociación entre la desnutrición prenatal y enfermedades metabólicas en el adulto fue identificada por primera vez por Baker y colaboradores en un grupo de niños británicos nacidos en la década de 1920 que tuvieron desnutrición durante la gestación (12). Posteriormente, en un estudio realizado en Hertfordshire, se observó la relación entre el bajo peso al nacer y el riesgo de desarrollar diabetes tipo-2 o síndrome metabólico. Este estudio encontró que los individuos que nacieron con un bajo peso (2.95 kg o menos) presentaban en la edad adulta (64 años) una mayor incidencia de intolerancia a la glucosa (13).

En apoyo de esta hipótesis, observaciones realizadas en la denominada Hambruna Holandesa (que se produjo en el invierno de 1944 a 1945 hacia finales de la Segunda Guerra Mundial) encontraron que los niños nacidos durante la hambruna tenían menor crecimiento fetal, y en el estado adulto presentaron menor tolerancia a la glucosa y un mayor riesgo de diabetes tipo 2, además de obesidad, hiperlipidemia y un incremento en la circunferencia de la cintura en comparación con los niños nacidos después de este periodo (14, 15).

Contrario a estos hallazgos, en el asedio de Leningrado (San Petersburgo) que fue uno de los más largos de la historia (872 días: del 8 de septiembre de 1941 al 27 de enero de 1944) con 670,000 muertes registradas de la población civil (donde el 97% murió por inanición), no se encontró una correlación entre la desnutrición intrauterina con la intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y/o enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (16). La discordancia de estos estudios probablemente se debe a que la población de Leningrado siguió sin disponibilidad de alimentos después de la guerra, a diferencia de la población de los países bajos; y por lo tanto la descendencia estuvo expuesta a una desnutrición durante y después del nacimiento (17).

En resumen estos hallazgos sugieren que además de que la desnutrición durante el embarazo tiene graves repercusiones en la salud del adulto también proporciona la base para el concepto de que los primeros 1000 días de vida (desde el em-

barazo hasta los dos años de edad) son críticos para el desarrollo del niño y su salud futura (18).

Si bien los estudios epidemiológicos revelan información importante sobre la importancia de la nutrición en etapas tempranas de la vida y la susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo-2 y síndrome metabólico, resulta complicado conocer mediante estos estudios la participación de factores de variabilidad genética, composición y tiempo de ingesta de la dieta. Por lo tanto, los modelos animales controlando éstos parámetros son muy útiles para analizar cómo la nutrición materna durante la gestación o la vida postnatal temprana influye en el desarrollo de estas patologías en la descendencia (19, 20).

Modelos animales de deficiencia nutricional en la madre

Los tres modelos experimentales más utilizados de desnutrición materna que conducen a una disminución en el peso de las crías al nacer son: 1. Restricción proteica; 2. Restricción calórica; 3. Ligadura de la arteria uterina, que, a diferencia de los modelos anteriores, expone a los animales gestantes no solo al suministro inadecuado de nutrientes sino también a condiciones hipoxicas imitando así la insuficiencia uteroplacentaria (21). En consenso, los estudios de experimentación realizados con estos modelos animales (22-24), encuentran que la desnutrición fetal da lugar a un desarrollo y formación deficiente de aquellos órganos encargados de mantener los niveles de glucosa en el organismo, como lo es el páncreas.

Una característica común en la desnutrición materna es el desarrollo inadecuado del islote pancreático y la escasa secreción de insulina, siendo estas condiciones irreversibles; por lo que el factor de riesgo para el desencadenamiento de diabetes se mantiene latente particularmente cuando los islotes se enfrentan a una ingesta hipercalórica o por arriba de la cual el islote se desarrolló (25).

La desnutrición temprana y el enfrentamiento en etapas posteriores de la vida del individuo a dietas ricas en calorías es frecuente en la actualidad debido a la migración de un entorno pobre, generalmente rural, a comunidades donde prevalecen formas de vida urbana con dietas ricas en calorías (altas en grasa y azúcares) y pobres en otros nutrientes (26-28).

Los países en vías de desarrollo pueden ser particularmente vulnerables a una mayor prevalencia de diabetes. En la actualidad se ha observado que áreas rurales de los países en vías de desarrollo tienen una alta prevalencia de diabetes tipo-2, de-

bido a su creciente urbanización y occidentalización de su alimentación (26). Son varios los grupos étnicos en los cuales se ha reportado una elevada prevalencia de diabetes en los últimos años, entre ellos están; los Nauru (aborígenes de Australia), los Indios Pima (aborígenes de Norte América), los de la isla de Mauricio, como otros grupos étnicos de la India y países de Medio Oriente (27).

En México, los últimos reportes dados por la EN-SANUT indican un incremento en la prevalencia de diabetes en las áreas rurales de todo el país: 9.5% en mujeres y 8.9% en los hombres. Las estadísticas señalan además que la región más afectada es la zona sur del país (prevalencia de 10.2%). (29). Esta zona está conformada por una alta proporción de zonas rurales y población indígena que poseen una alta tasa de desnutrición (29, 30).

En conjunto estas observaciones, apoyan el concepto de que la diabetes tipo 2 está asociada con entornos de desnutrición durante el desarrollo perinatal.

La obesidad en el embarazo

En contraparte, otro problema en el desarrollo de diabetes tipo-2 es el elevado consumo de alimentos ricos en calorías y procesados a base de azúcares refinadas y/o grasas saturadas, que también está íntimamente ligado con una mayor prevalencia de diabetes tipo-2 en la edad adulta y en la descendencia (31). El exceso de peso en las madres gestantes no solo afecta la salud materna, sino también la del descendiente, la cual está altamente correlacionada con un mayor riesgo de obesidad al momento de nacer, durante la infancia y la edad adulta de la progenie (32, 33). Los bebés con mayor peso al nacer poseen mayor cantidad de tejido adiposo y, por lo tanto, mayor riesgo de obesidad infantil, síndrome metabólico y diabetes tipo-2 en etapas posteriores de la vida (31).

Modelos de sobre-alimentación materna

Numerosos estudios se han realizados para determinar los efectos de dietas con alto contenido en calorías, azúcares y/o grasas durante la gestación sobre el desarrollo de enfermedades en la progenie (34). Los resultados de estas investigaciones señalan que animales sanos (sin obesidad o diabetes) que fueron alimentados durante la gestación con dietas con alto contenido en calorías y/o grasa dieron como resultado una progenie con intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. A diferencia de lo observado en la desnutrición materna, se observa aumento de células beta en el islote pancreático e incremento en la secreción de insulina (hiperinsulinemia) como mecanismo

para compensar la resistencia a esta hormona (35-37).

Diabetes gestacional

La diabetes mellitus gestacional (GDM por sus siglas en inglés) se define como un estado de intolerancia a la glucosa e hiperglucemía que se presenta durante el embarazo (38). Se trata de una de las complicaciones más comunes del embarazo a nivel mundial (39). La Federación Internacional de Diabetes o IDF estima que el 16,2%, de las mujeres que dieron a luz niños vivos en 2017 sufrieron alguna forma de hiperglucemía durante el embarazo, donde el 86,4% de estos casos se debieron a diabetes mellitus gestacional (2).

La diabetes gestacional es transitoria y usualmente se revierte después del embarazo. Sin embargo, las mujeres diagnosticadas con diabetes mellitus gestacional, tienen un mayor riesgo (35 al 65%) de desarrollar diabetes tipo-2 después del embarazo, y sus hijos son más propensos a desarrollar obesidad o diabetes mellitus tipo-2 (38). El primer estudio que reveló una correlación entre la diabetes durante el embarazo y el incremento en las tasas de diabetes tipo-2 y obesidad infantil fue hecho en la población de los indios Pima en Arizona (40).

Investigaciones posteriores revelaron que los niños nacidos de madres diabéticas tienen un índice de masa corporal más alto que los niños nacidos de madres sin diabetes gestacional, este efecto parece ser más evidente en los niños mayores (9-14 años) que en los más jóvenes (5-8 años) (41).

La problemática de esta patología va en incremento ya que a medida que aumenta el número de niños y jóvenes (<25 años de edad) diagnosticados con diabetes tipo-2, también aumenta el número de mujeres en edad fértil con diabetes pre-gestacional, lo que expone a una mayor cantidad de individuos a desarrollarse en un ambiente intrauterino hiperglucémico (42).

Posibles mecanismos de la programación metabólica

La mayor parte de la etiología y los mecanismos que conectan el entorno intrauterino, el crecimiento fetal y la enfermedad metabólica de la vida futura son desconocidas; sin embargo, la demostración de que la administración de una dieta inadecuada a animales sanos durante la gestación y la lactancia apuntan a que no depende tanto del bagaje genético sino de efectos epigenéticos relacionados con la expresión de genes (43).

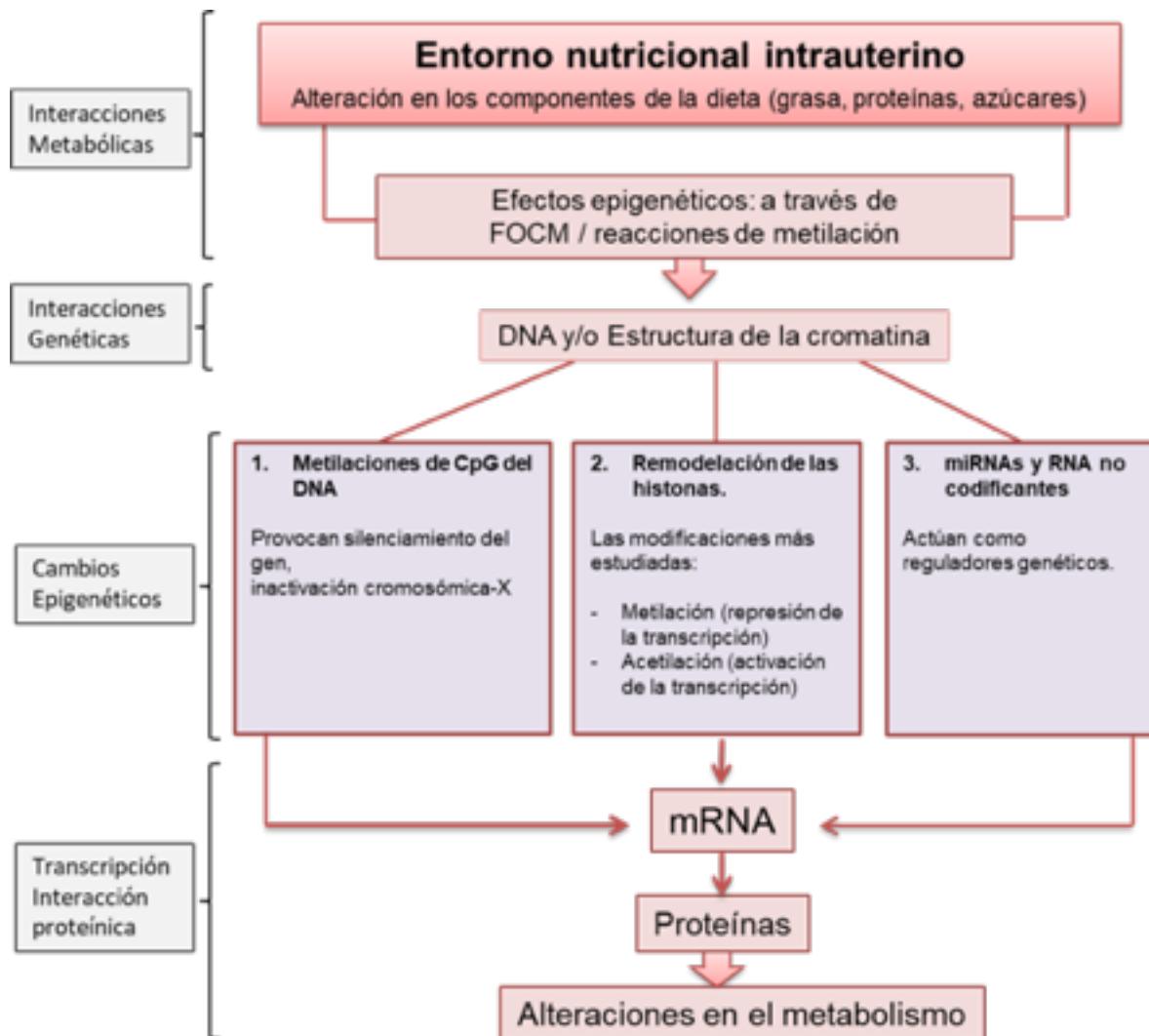


Figura 1. Mecanismos de la programación metabólica. La alteración nutricional materna provoca efectos epigenéticos en las crías a través de la vía del Metabolismo de un Carbono Relacionado con el Folato (FOCM) y por reacciones de metilación. Modificado de las referencias (46, 52).

La regulación epigenética incluye procesos como la metilación del DNA, modificaciones de histonas y RNA no codificantes, que dan como resultado cambios de la expresión de genes que no alteran la secuencia del DNA (44) (Fig. 2).

Un primer tipo de regulación epigenética es la metilación del DNA dado por la adición de un grupo metilo a una citosina, predominantemente en la posición C5 de una citosina. La metilación del DNA en promotores o regiones CpG están asociados con la represión genética, sin embargo, este no es siempre el caso (45).

En el segundo tipo de regulación epigenética participan modificaciones provocadas en las histonas por procesos de metilación, acetilación y fosforilación, los cuales ocurren en los residuos de

lisina, arginina y serina dentro de la porción amino de las histonas. En general, los cambios más comunes involucran la acetilación y la metilación de residuos de lisina en las histonas H3 y H4 que de esta manera regulan la estructura de la cromatina modificando la transcripción del DNA (46).

Utilizando el modelo de la ligación de la arteria intrauterina y el de la restricción proteínica en la dieta materna se observó una disminución en la expresión de genes que participan en el desarrollo del páncreas como resultado de un incremento en la metilación de dichos genes (47, 48).

Otra modificación epigenética se trata del RNA no codificante. Estos pueden ser cortos o micro-RNAs, que pueden silenciar genes, lo que resulta en la degradación del RNAm y/o la inhibición de

su traducción a proteínas. En roedores se ha observado que una restricción proteínica materna incrementa la expresión de miR483 en el tejido adiposo, lo cual limita su capacidad de almacenamiento de lípidos, aumenta la deposición de lípidos ectópicos y consecuentemente incrementa el desarrollo de resistencia a la insulina. En humanos se ha demostrado que el bajo peso al nacer está asociado con un incremento en la expresión de miR483 (44). Por otro lado, la obesidad materna inducida por la dieta incrementa la expresión de miR126 la cual disminuye la expresión de IRS-1 y conlleva al desarrollo de resistencia a la insulina en el adulto (49). Los RNA no codificantes también interactúan con la metilación del DNA y las modificaciones de las histonas, dando como resultado una compleja regulación de la expresión génica

(50). Se ha reportado que la desnutrición materna durante la gestación puede inducir cambios en la expresión de microRNAs en la descendencia, lo que parece jugar un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina en etapas posteriores de la vida (51).

CONCLUSIÓN

La diabetes es un problema de salud pública que va en aumento. En la actualidad tanto la diabetes, la obesidad y la desnutrición son problemas que coexisten en la población mundial. La evidencia de que las condiciones de nutrición fetal y neonatal influyen en la etiología de la diabetes nos sirve para comprender sus orígenes y de esta manera intentar prevenir su desarrollo desde etapas tempranas.



REFERENCIAS

1. DeFronzo R A, Ferrannini E, Zimmet P, & Alberti G (Eds.) (2015) International textbook of diabetes mellitus, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. p1228
2. International Diabetes Federation (2017) IDF Diabetes Atlas 8th Edition. 8th. [online] <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/134:idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
3. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, y Koplan JP (2001) The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 286: 1195–200
4. WHO | Obesity y overweight (2018) WHO. [online] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. Ximena Raimann T (2011) Obesidad y sus complicaciones. *Rev. Médica Clínica Las Condes*. 22: 20–26
6. Rinaudo P, y Wang E (2012) Fetal programming and metabolic syndrome. *Annu. Rev. Physiol.* 74: 107–30
7. Barker DJ (1995) Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 311: 171–4
8. Barker DJ (1998) In utero programming of chronic disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 95: 115–28
9. Morley R y Dwyer T. (2001) Fetal origins of adult disease? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 28: 962–6
10. Yang Z y Huffman SL (2013) Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Matern. Child Nutr.* 9: 105–119
11. Gluckman PD y Hanson MA (2004) The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 15: 183–7
12. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, y Robinson JS (1993) Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* (London, England). 341: 938–41
13. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C y Winter PD (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 303: 1019–22
14. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AF M, Veenendaal MVE y de Rooij SR (2011) Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas*. 70: 141–5
15. Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ y Bleker OP (1999) Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am. J. Clin. Nutr.* 70: 811–6
16. Stanner SA y Yudkin JS (2001) Fetal programming and the Leningrad Siege study. *Twin Res.* 4: 287–92
17. Yudkin JS y Stanner S (1998) Prenatal exposure to famine and health in later life. *Lancet*. 351: 1361–1362
18. Branca F, Piwoz E, Schultink W y Sullivan LM (2015) Nutrition and health in women, children, and adolescent girls. *BMJ*. 351: h4173

19. Fernandez-Twinn DS y Ozanne SE (2006) Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol. Behav.* 88: 234–243
20. Boloker J, Gertz SJ y Simmons RA (2002) Gestational diabetes leads to the development of diabetes in adulthood in the rat. *Diabetes.* 51: 1499–506
21. Vuguin PM (2007) Animal Models for Small for Gestational Age and Fetal Programming of Adult Disease. *Horm. Res. Paediatr.* 68: 113–123
22. Dahri, S., Snoeck, A., Reusens-Billen, B., Remacle, C., and Hoet, J. J. (1991) Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes.* 40 Suppl 2: 115–20
23. Snoeck A, Remacle C, Reusens B y Hoet J J (1990) Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *Biol. Neonate.* 57: 107–18
24. Garofano A, Czernichow P y Bréant B (1997) In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. *Diabetologia.* 40: 1231–4
25. Kwon EJ y Kim YJ (2017) What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet. Gynecol. Sci.* 60: 506–519
26. Rathmann W y Giani G (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 27: 2568–9; author reply 2569
27. Zimmet PZ, McCarty DJ y de Courten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J. Diabetes Complications.* 11: 60–8
28. Baier LJ y Hanson RL (2004) Genetic studies of the etiology of type 2 diabetes in Pima Indians: hunting for pieces to a complicated puzzle. *Diabetes.* 53: 1181–6
29. Narro J, Secretario R, Salud D, Antonio P, Morales K, De Prevención S, De Y P, Salud L, Guillermina M, González V, De Administración S, Finanzas Y, Mondragón M, Kalb Y, Añcer Rodríguez J, Ruiz-Palacios GM, Santos Y, Sánchez JS, Tépoz Y, O'GJ, Cuevas S, Hugo M, De R, Guerrero C, Del P, De C, Comisión L y De Bioética N (2016) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC2016). [online] <http://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2017/04/ENSANUT2016-mc.pdf>
30. Barquera S, Tovar-Guzmán V, Campos-Nonato I, González-Villalpando C y Rivera-Dommarco J (2003) Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. *Arch. Med. Res.* 34: 407–414
31. Mohd-Shukri N, Duncan A, Denison F, Forbes S, Walker B, Norman J y Reynolds R (2015) Health Behaviours during Pregnancy in Women with Very Severe Obesity. *Nutrients.* 7: 8431–8443
32. Gunatilake RP y Perlow JH (2011) Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 204: 106–119
33. Phelan S, Hart C, Phipps M, Abrams B, Schaffner A, Adams A y Wing, R. (2011) Maternal Behaviors during Pregnancy Impact Offspring Obesity Risk. *Exp. Diabetes Res.* 2011: 1–9
34. Buckley AJ, Keserü B, Briody J, Thompson M, Ozanne SE y Thompson CH (2005) Altered body composition and metabolism in the male offspring of high fat-fed rats. *Metabolism.* 54: 500–7
35. Cerf ME, Muller CJ, Du Toit DF, Louw J y Wolfe-Coote SA (2006) Hyperglycaemia and reduced glucokinase expression in weanling offspring from dams maintained on a high-fat diet. *Br. J. Nutr.* 95: 391–6
36. Cerf ME, Williams K, Chapman CS y Louw J (2007) Compromised beta-cell development and beta-cell dysfunction in weanling offspring from dams maintained on a high-fat diet during gestation. *Pancreas.* 34: 347–53
37. Cerf ME (2015) High fat programming of beta cell compensation, exhaustion, death and dysfunction. *Pediatr. Diabetes.* 16: 71–8
38. Buchanan TA, Xiang AH y Page KA (2012) Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8: 639–649
39. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR y Cho NH (2014) Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 103: 176–185
40. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA y Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care.* 10: 76–80
41. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE y Colditz GA (2003) Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics.* 111: e221–6
42. Farrar D, Fairley L, Santorelli G, Tuffnell D, Sheldon TA, Wright J, van Overveld L y Lawlor DA (2015) Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *lancet. Diabetes Endocrinol.* 3: 795–804

43. Yaghoodeh H y Freathy RM (2012) Genetic origins of low birth weight. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 15: 258–264
44. Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ y Ozanne SE (2017) Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 8: 513–519
45. Jang HS, Shin WJ, Lee JE y Do JT (2017) CpG and Non-CpG Methylation in Epigenetic Gene Regulation and Brain Function. *Genes (Basel).* 8: 148
46. Simmons RA (2007) Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 14: 13–16
47. Park JH, Stoffers DA, Nicholls RD y Simmons RA (2008) Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J. Clin. Invest.* 118: 2316–24
48. Sandovici I, Smith NH, Nitert MD, Ackers-Johnson M, Uribe-Lewis S, Ito Y, Jones RH, Marquez VE, Cairns W, Tadayyon M, O'Neill LP, Murrell A, Ling C, Constâncio M y Ozanne SE (2011) Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108: 5449–54
49. Alfaradhi MZ, Kusinski LC, Fernandez-Twinn DS, Pantaleão LC, Carr SK, Ferland-Mccollough D, Yeo GS H, Bushell M y Ozanne SE. Maternal Obesity in Pregnancy Developmentally Programs Adipose Tissue Inflammation in Young, Lean Male Mice Offspring. *10.1210/en.2016-1314*
50. Cora' D, Re A, Caselle M y Bussolino F (2017) MicroRNA-mediated regulatory circuits: outlook and perspectives. *Phys. Biol.* 14: 45001
51. Lie S, Morrison JL, Williams-Wyss O, Suter C M, Humphreys DT, Ozanne SE, Zhang S, MacLaughlin SM, Kleemann DO, Walker S K, Roberts CT y McMillen IC (2014) Periconceptional Undernutrition Programs Changes in Insulin-Signaling Molecules and MicroRNAs in Skeletal Muscle in Singleton and Twin Fetal Sheep1. *Biol. Reprod.* 90: 5
52. Chango A y Pogribny IP (2015) Considering maternal dietary modulators for epigenetic regulation and programming of the fetal epigenome. *Nutrients.* 7: 2748–70