

CUERPO EDITORIAL

DIRECTORA

- Dra. Margarita Karol Malpartida Ampudia, Consultorio Médico grupo del Sol, Limón, Costa Rica.

EDITOR

- Dr. Esteban Sánchez Gaitán, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlán, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<http://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2

Epigenetic relation between maternal malnutrition and type 2 diabetes mellitus



¹**Dra. Geovanna Fabiola Rodríguez Nájera**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-5164-977X>

²**Dr. Fabián Alberto Camacho Barquero**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4348-4071>

³**Dr. Carlos Andrés Umaña Bermúdez**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4988-0198>

RECIBIDO

05/09/2019

CORREGIDO

15/09/2019

ACEPTADO

26/09/2019

RESUMEN

En la actualidad la diabetes mellitus representa un gran problema de salud pública. Su gran prevalencia e incidencia la han puesto como una de las enfermedades crónicas más comunes de los últimos años solo por debajo de la hipertensión arterial, el cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Al encontrar evidencia epigenética de la relación entre la desnutrición materna y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo dos se logra no solo disminuir la tasa de incidencia de la enfermedad previniendo la desnutrición materna, sino también avanzar en estudios de tratamiento hacia la diana del problema en cuanto a epigenética se discute.

PALABRAS CLAVE: desnutrición; diabetes mellitus; desarrollo fetal; epigenética; metilación del ADN

ABSTRACT

Currently, diabetes mellitus represents a major public health problem. Its high prevalence and incidence have made it one of the most common chronic diseases of recent years, only below high blood pressure, cancer and chronic obstructive pulmonary disease. Finding epigenetic evidence of the relationship between maternal malnutrition and the development of type two diabetes mellitus is achieved not only decrease the incidence rate of the disease, preventing maternal malnutrition, but also progress in treatment studies towards of the problem target as for epigenetics it is discussed.

¹ Médica investigadora independiente, graduada de la Universidad Internacional de las Américas (UIA). San José, Costa Rica. Cod. [MED16258](#). joha9412@yahoo.com

² Médico investigador independiente, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). San José, Costa Rica. Cod. [MED16176](#). fabiankb95@gmail.com

³ Médico investigador independiente, graduado de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), San José, Costa Rica. Cod. [MED16261](#). caubz@hotmail.com



KEYWORDS: malnutrición; diabetes mellitus; fetal development; epigenetic; DNA methylation.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en Costa Rica ha ido en aumento, de manera general se encontró una diferencia de 6 puntos entre la tasa general de diabetes mellitus (DM) pasando de 14,21 en el año 2012, a 20,34 por cada 100 000 habitantes en el 2015 (1). La DM es una enfermedad crónica, multifactorial, que se ha extendido por todo el mundo con altos índices de incidencia y mortalidad. Es la enfermedad del siglo XXI, frase que apoya la OMS en su informe mundial sobre la DM en el 2016 cuando describe a la enfermedad como una epidemia mundial.

La DM y sus complicaciones conllevan importantes pérdidas económicas para las personas que la padecen y sus familias, así como para los sistemas de salud y las economías nacionales por los costos médicos directos y la pérdida de trabajo y sueldos. Al conocer la fisiopatología, factores de riesgo y consecuencias de dicha enfermedad, se puede dar énfasis en la importancia de poder prevenirla. Este planteamiento no solo es de valor en las personas adultas sino también desde antes del nacimiento, ya que es una enfermedad crónica e incurable que afecta cada vez más a la población mundial.

Nuevos estudios señalan que en situaciones de alimentación adecuada respecto al consumo de energía, pero inadecuada bajo el punto de vista de calidad y contribución de nutrientes, se puede afectar negativamente a la

resistencia a la insulina del recién nacido, induciendo un perfil prediabético ya desde el nacimiento y muy probablemente en la etapa fetal (2). Desde el momento de la fecundación, el embrión inicia su proceso de desarrollo, el cuál le permitirá adaptarse y poder sobrevivir al momento del nacimiento.

Este nuevo ajuste dependerá no solo de los factores fisiológicos involucrados, sino que también del ambiente uterino que su madre le proporcione, incluyendo el aporte adecuado de nutrientes de la dieta. González citando a Hales y Barker hace referencia a que si un feto crece en condiciones intraútero subóptimas adoptará estrategias en el desarrollo de órganos y acometerá cambios metabólicos que maximicen las oportunidades de supervivencia posnatal. Dichas adaptaciones van en detrimento de la salud si a lo largo de la vida recibe una nutrición adecuada o en exceso durante un período prolongado, pues incrementan el riesgo de obesidad, DM, hipertensión e hipercolesterolemia (3).

Debido a lo anterior, si bien se reúne bibliografía para apoyar dicha teoría, también se hace una búsqueda de los mecanismos que intervienen en los cambios metabólicos adaptativos producidos en el feto.

Esta permuta permite explicar la relación entre la desnutrición materna y el desarrollo de DM. Con lo discutido anteriormente, se plantea como objetivo el describir la relación entre la desnutrición materna como factor

prenatal y el riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 desde la perspectiva epigenética.

MÉTODO

Para la presente revisión se seleccionaron un total de 18 artículos, 6 en español y los demás en el idioma inglés. Todos fueron consultados de fuentes como Pubmed, Redalyc, International Journal of Obesity, Human Molecular Genetics, Experimental and molecular medicine, The Lancet, y The Journal of Clinical Investigation. Todos los artículos comprenden desde 2014 hasta 2019, se incluyen uno de 2013 por el valor de su información. Las investigaciones consultadas son de los países: Costa Rica, Estados Unidos, Nueva Zelanda, Holanda, España, Australia, México, Inglaterra y Malasia.

Las temáticas de los artículos incluyen investigaciones científicas en poblaciones donde mujeres embarazadas o animales fueron sometidos a periodos de hambruna.

El objeto de estudio en estas investigaciones fueron los hijos de las poblaciones anteriormente descritas en edad media desarrollando enfermedad metabólica (incluida la DM tipo 2). Se excluye la DM tipo 1 y otras enfermedades como cardiovasculares y pulmonares. Se encontraron artículos de investigación que detallan los genes y locis involucrados en el desarrollo de DM tipo 2.

También se tomaron en cuenta revisiones bibliográficas que estudian los aspectos moleculares de la metilación del ADN y su participación en el desarrollo de dicha enfermedad.

DIABETES MELLITUS

La DM es un conjunto heterogéneo de síndromes de etiopatogenia multifactorial. El nexo común es el trastorno metabólico, fundamentalmente la hiperglucemia crónica, aunque también las alteraciones en el metabolismo lipídico y proteico. Dichas alteraciones son debidas a un déficit relativo o absoluto de insulina, junto con alteraciones en su mecanismo de acción fundamentalmente en el caso de la DM tipo 2. Es característico el desarrollo de complicaciones crónicas, macrovasculares y microvasculares a largo plazo.

Con respecto a la DM tipo 2, su fisiopatología se basa en dos causas, la primera es una resistencia a la insulina, por lo que esta si se produce, pero hay un daño a nivel periférico por lo cual esta no se puede utilizar, la glucosa no ingresa a los tejidos y se produce un aumento de esta en la sangre. La segunda causa sería una falta relativa de insulina, donde también hay producción de esta, pero no la suficiente para que la glucosa del organismo sea utilizada.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad se encuentran: familiar de primer grado con DM tipo 2, obesidad o sobrepeso (IMC mayor a 25), enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, dislipidemias y madres de niños nacidos con peso mayor a 4500 g o que cursaron con DM gestacional. Es importante lograr hacer un tamizaje a las personas con factores de riesgo, esto para así poder prevenir y diagnosticar la enfermedad o tratarla de forma precoz, ya que la mayoría de las personas al momento del diagnóstico

llevan años con dicho padecimiento y por ende daños a nivel de la microcirculación.

HIPÓTESIS DEL FENOTIPO AHORRADOR

A final de los años 1980, el profesor Davis J.P. Barker y su grupo en la Unidad de epidemiología ambiental en la Universidad de Southampton en el Reino Unido establecen una hipótesis sobre el origen intrauterino de las enfermedades que causan mayor morbimortalidad en la etapa adulta, es decir el origen fetal de las enfermedades del adulto.

La malnutrición y otros factores adversos de la madre afectarían la expresión de los genes desde la concepción hasta el final del embarazo, modulando de forma negativa la regulación endocrina, el metabolismo, el flujo sanguíneo y la homeostasis fetal, favoreciendo la redistribución preferente de nutrientes y oxígeno hacia el cerebro con el fin de preservar su crecimiento y desarrollo y en consecuencia afectando el de otros órganos y tejidos con cambios permanentes en estructura, tamaño y función de los mismos.

El fenotipo ahorrador describe que si un feto crece en condiciones de malnutrición, adoptará varias estrategias en el desarrollo de órganos y acometerá cambios metabólicos que maximicen las oportunidades de supervivencia postnatal en condiciones de escasez de alimentos (4). Hoy en día con la hipótesis de Barker, es posible entender que los niños que se mal nutren inicialmente, tienen una adaptación genética la cual los

vuelve más susceptibles a los trastornos genéticos y metabólicos que llevan a desequilibrios que con el tiempo se manifiestan en obesidad, DM tipo 2 y más enfermedades crónicas.

RELACIÓN DE LA DESNUTRICIÓN MATERNA CON EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los bebés dentro del útero de una mujer con restricción de nutrientes deben acoplarse a la poca glucosa que ingresa a su organismo, y esto lo logran dividiendo el sustrato energético en los órganos que ocupan mayor desarrollo durante la gestación (cerebro y corazón), por lo que si queda energía, esta se distribuirá entre el resto de órganos, incluyendo el páncreas, por lo que este no tendrá un óptimo desarrollo, ni una secreción de hormonas adecuadas. Esta redistribución de nutrientes y desarrollo incompleto son cambios fenotípicos que el feto debe realizar para lograr sobrevivir tanto en su vida prenatal como posnatal, lo que se denomina programación fetal. Dicha teoría es parte de la evolución, sin embargo, los efectos a largo plazo podrían reflejarse en patologías como la DM tipo 2. La exposición temprana del feto a una mala nutrición conduce a cambios permanentes en el metabolismo de la insulina y la distribución de la grasa corporal (5). Según Lindblom et al citando la teoría de Barker, esta tiene tres etapas: una inicial, caracterizada por trastornos en la nutrición fetal que desencadenan cambios estructurales y funcionales; una segunda etapa, que se expresa por cambios bioquímicos y clínicos; y en tercer lugar, la presencia de la enfermedad propiamente dicha (5).

Se proponen dos momentos en el proceso de estudio: programación y amplificación. El primero se refiere a los cambios producidos en el feto, ya sean estructurales, bioquímicos o metabólicos, que suceden como consecuencia de la adversidad o situación que pone en riesgo la vida como es el caso de restricción dietética. Con respecto a la amplificación, los pequeños cambios adaptativos producidos por la programación no se reproducen como enfermedad al nacimiento, sino que se expresarían en la edad adulta. La explicación a esto sería que las células y los mecanismos implicados en los cambios producidos quedan "debilitados" por lo que con paso del tiempo, aunado a más factores ambientales, dejan de funcionar o simplemente el umbral de su trabajo se disminuye a un punto en el cual no es suficiente para las demandas orgánicas, evidenciándose la enfermedad.

En el estudio de cohorte de Finer et al (6), se realiza una investigación en una población de Bangladesh con historia de desnutrición por guerra civil. La exposición a la hambruna se definió a través de la fecha de nacimiento de los sujetos y los registros históricos. Se dividieron y compararon los sujetos seleccionados en tres grupos: los expuestos a la hambruna en la vida posnatal, expuestos a la hambruna durante la gestación y los no expuestos. Lo que se pretendía era confirmar si los bangladesíes expuestos durante la vida de desarrollo están programados para la DM y obesidad, si dicha programación es específica para la exposición gestacional y si las diferencias epigenéticas se asociaron con la exposición al hambre.

Para valorar los resultados, a los sujetos en estudio se les tomó el IMC y pruebas de tolerancia a la glucosa. Las conclusiones de dicho estudio fueron las siguientes: los adultos expuestos al hambre en la gestación eran hiperglucémicos después de una prueba de tolerancia a la glucosa en comparación con los no expuestos, y se identificaron diferencias significativas en la metilación del ADN, las cuales varían con la exposición al hambre gestacional (6).

En el artículo de investigación de Li et al (7), se evalúa prospectivamente la asociación del bajo peso al nacer con los estilos de vida riesgosos para la enfermedad y la incidencia de esta a lo largo de 20-30 años. Los participantes fueron 149794 hombres y mujeres sin DM, enfermedad cardiovascular o cáncer al inicio del estudio. Después de 2 a 3 décadas de seguimiento, se documentaron 11709 nuevos casos de DM tipo 2, donde se obtuvo que la mayoría de los nuevos casos se produjeron en personas con bajo peso al nacer, aunado a un estilo de vida poco saludable (7), por lo que se podría deducir de lo anterior que, la mayoría de los casos de DM tipo 2 podrían prevenirse mediante la adopción de estilos de vida más saludables, pero la mejora simultánea de los factores prenatales y posnatales podrían prevenir aún más los casos adicionales.

Con respecto a la investigación de Li et al (8), los cuales investigan el papel de la exposición prenatal a la hambruna china para afectar el riesgo futuro de DM tipo 2 en la edad adulta.

El método utilizado para dicho estudio fue de cohortes, donde tomaron un total

de 1183 descendientes de padres del área rural de Suihua en China, la cual fue afectada por la hambruna en los años 1959- 1961. Los participantes expuestos fueron los que nacieron en dicho periodo, los no expuestos se definieron como los nacidos entre 1962 y 1964.

Los resultados de dicho estudio se evidencian con una concentración de glucosa plasmática en ayunas significativamente mayor en la cohorte fetal expuesta que en la cohorte no expuesta, tanto que los sujetos expuestos a la hambruna durante la vida fetal en zonas de hambruna gravemente afectados tenían una mayor prevalencia de hiperglucemia que la cohorte no expuesta (8).

La investigación de Lumey, Khalangot y Vaiserman (9) utiliza datos de la hambruna ucraniana de 1932-1933 para examinar la asociación entre la desnutrición restringida en la gestación temprana y la DM tipo 2 en la descendencia en la edad adulta. Se incluyen todos los pacientes con la enfermedad, diagnosticados a los 40 años o más para el año 2000-2008, y se utiliza como población de referencia a todas las personas nacidas entre 1930 y 1938. Esta población de estudio incluye individuos nacidos antes y después del período de hambruna como controles, y aquellos de regiones que experimentaron hambruna extrema, severa o nula.

El estudio arrojó datos reveladores que mostraron una relación dosis-respuesta entre la gravedad del hambre durante el desarrollo prenatal y las probabilidades de DM tipo 2 en la edad adulta, ya que los sujetos nacidos en la primera mitad de 1934 (hambruna extrema) mostraron más casos de DM que los nacidos de entre 1932 y 1933 (hambruna severa) y

los nacidos después de dichas fechas (hambruna nula), sin embargo, la segunda también arrojó datos más altos con respecto a la última (9). Dichos hallazgos sugieren que la gestación temprana es un periodo crítico de desarrollo.

La desnutrición en la madre predispone a una falta de nutrientes en el feto, periodo en el cual necesita más sustrato para completar su desarrollo. En los párrafos anteriores, se comprueba por medio de estudios científicos la relación real entre la desnutrición y el desarrollo posterior de la enfermedad. La manera y el momento en que se desarrolla la patología está determinado por la carga genética. Lo anterior hace referencia a la cantidad de cambios que pudo realizar el organismo del bebé en su vida intrauterina, así como por los factores ambientales a través de su infancia y adultez temprana (10). El sujeto predispuesto nace ya con una disminución en la función de sus células pancreáticas secretoras de insulina. Este factor aunado al resto que se adquieren a través de la vida, terminan provocando un agotamiento de las células, lo que culmina con la expresión de la enfermedad.

MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN EL GENOMA HUMANO

El genoma humano contiene el ADN, material indispensable para producir proteínas y otros elementos funcionales, los cuales producen las características tanto genotípicas como fenotípicas de los individuos. Está definido como toda la información genética que un organismo posee, cuyos pilares químicos son las

bases conocidas como adenina, guanina, timina y citosina (11). Éste se hereda de los padres, es una combinación del 50% de cada uno.

La epigenética se podría considerar como una rama de la biología que explica el por qué los organismos vivos expresan unos genes y silencian otros para conformar así sus características físicas y la susceptibilidad de desarrollar determinadas enfermedades. Los mecanismos epigenéticos regulan cómo y en qué grado estas características tienen que expresarse, así el genoma incluye la secuencia completa del ADN y el epigenoma se refiere a los elementos que regulan la expresión de los genes sin alterar la secuencia del ADN (12, 13).

Por lo anterior se deduce que el genoma no es estático y se puede modificar. El ambiente fetal adverso debido a la nutrición inadecuada, expone al feto a factores hormonales, de crecimiento, citocinas y adipocinas. Estos afectan los parámetros metabólicos del crecimiento y mitocondriales en etapas posteriores de la vida y origina deficiencia en la homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina y DM tipo 2 (10).

La programación fetal implica funciones de plasticidad durante el desarrollo, con la consecuencia de sus efectos adversos en la vida adulta. Los cambios que produce el organismo del bebé se realizan mediante ajustes hormonales desde la madre, de manera que el recién nacido estará mejor preparado para un ambiente hostil (con falta de nutrientes), el cual fue aprendido al ahorrar energía disminuyendo la cantidad de hormonas secretadas.

Un mecanismo epigenético puede ser entendido como un sistema complejo para utilizar selectivamente la

información genética, activando y desactivando diversos genes funcionales. El proceso más conocido para regular la epigenética en el genoma es la metilación del ADN. Este es susceptible a cambios en cualquier momento de la vida (12), y se refiere a la adición de un grupo metilo a una de las unidades que conforman el ADN (la citosina), el cual actúa como una señal de inhibición para dicho gen, es decir, su expresión se reprime.

El ADN está compuesto por dos pares de bases (dinucleótidos): adenina- timina, citosina- guanina (A-T y CG), las cuales llevan un orden no específico y diferente en todos los seres humanos. El único cambio epigenético a nivel de ADN que existe es la metilación. Esta consiste en la agregación enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina convirtiéndose el dinucleótido de base C-G en CpG (14). Este cambio existe en el 1% del genoma normal, ya que sirve para silenciar la expresión de distintos genes, importante para la eliminación de expresión de enfermedades recesivas con dos genes activos.

Dichos pares de nucleótidos no están distribuidos uniformemente en el genoma, los CpG están presentes en un promedio de una vez por cada ochenta dinucleótidos (14). Las islas CpG que no están metiladas, sirven para la expresión de distintas proteínas, siendo importante para la fisiología del organismo. La metilación como cambio epigenético sucede cuando, por factores externos como falta de glucosa (aporte energético para la función celular), las islas CpG no metiladas sufren adición de un grupo metilo, el cual inactiva su función (silenciamiento), creándose un patrón de

metilación de novo, pudiendo ser heredado a futuras generaciones.

Aunque la programación del desarrollo se utiliza típicamente para referirse sólo a las respuestas al ambiente intrauterino, también puede ocurrir antes de la concepción, con la programación de los gametos (15). Teniendo en cuenta la información anterior, se podrían prevenir la mayoría de enfermedades metabólicas desde antes de la concepción, mejorando el ambiente intraútero, con una adecuada planificación familiar. Los mecanismos epigenéticos han adquirido especial importancia por varias razones. Se ha demostrado que las alteraciones en la nutrición durante el desarrollo pueden alterar las marcas epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN y modificaciones de las histonas.

También, gracias a las investigaciones realizadas, ha sido posible demostrar que los cambios epigenéticos al ser estables, pueden ser heredables, contribuyendo al aumento en la incidencia de enfermedades a largo plazo.

GENES SLC2A4 Y ABCC8

Un número de estudios han identificado cambios epigenéticos específicos proporcionando información sobre algunas de las alteraciones del genoma en órganos clave del metabolismo implicados en la homeostasis de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, y el balance energético (15). Lo anterior ayuda a demostrar cómo el ambiente intrauterino puede afectar la patogénesis de la enfermedad y dado que dichos cambios suceden a nivel del ADN, se sugiere que estas modificaciones pueden

ser transmitidas a través de múltiples generaciones.

Una vez conocido el proceso por el cual suceden los cambios epigenéticos y donde ocurren estos, se podrá explicar cuáles son algunos genes implicados en la expresión de la enfermedad DM tipo 2. Es importante reconocer que no se han podido determinar todos los genes y partes de estos involucrados en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo los que se expondrán a continuación son los más investigados y de los que hay certeza hasta el momento.

El gen SLC2A4 se ha visto implicado en el desarrollo de DM tipo 2 por deficiencias calóricas en los fetos. Dicho gen codifica la proteína transportadora de glucosa regulada por insulina (GLUT4) la cual se encuentra en los adipocitos, miocardio y músculo esquelético.

En el estudio de Ramírez, M. et al se concluye que, tras la exposición de una dieta hipocalórica se documentan cambios epigenéticos asociados a la expresión de GLUT4 asociados a metilación (16). La información anterior que confirma la participación del gen codificante del GLUT 4 demuestra una vez más que la manipulación de nutrientes durante el embarazo y restricción del crecimiento fetal, aumentan la susceptibilidad de la descendencia expuesta a resistencia a la insulina y la DM más tarde en la vida.

Otro gen importante es el ABCC8 el cual codifica una proteína de membrana llamado receptor de sulfonilureas (SUR 1), subunidad de los canales iónicos de potasio que se forman junto con cuatro subunidades de Kir6.2, los cuales promueven la liberación de la insulina a

partir de células beta pancreáticas (17). Haghverdizadeh y Sadat en su artículo (17) mencionan a Jiménez et al con su estudio de investigación donde exponen ratas de laboratorio a desnutrición y evalúan la progenie, comparándola con la descendencia de ratas alimentadas normalmente. Se encuentra que los hijos de las ratas expuestas tienen una hiperglucemia y resistencia a la insulina mayor que las no expuestas. Sin embargo, también se evalúa su genoma, especialmente el gen ABCC8.

Se identificó que las proteínas codificadas por dicho gen estaban alteradas, disminuyendo la actividad de canales de potasio en células beta, alterando la secreción de la insulina en un 56% (17, 18).

Dado que la regulación epigenética en SUR 1 podría estar mecánicamente vinculado a la expresión diferencial en la descendencia de los ratones con bajo peso al nacer, se evaluó la metilación del ADN dentro de las islas CpG en el promotor SUR 1 usando PCR sensible a la metilación, la cual también dio resultado aumentado (17).

Como se explica anteriormente, se demostró científicamente que el gen ABCC8 está implicado en el desarrollo de DM tipo 2, y no solamente desarrollada a partir de desnutrición materna, sino también en la DM neonatal y el síndrome de Wolcott- Rallison (18). Todos estos genes estudiados anteriormente son de gran ayuda ya que se logra entender como suceden los cambios epigenéticos en el organismo del embrión para adaptarse a un medio hipocalórico, lo que a largo plazo se expresaría como una enfermedad metabólica, específicamente la DM tipo 2.

CONCLUSIONES

Mediante esta revisión se concluye que la hipótesis de Barker es un modelo explicativo que establece una relación entre la enfermedad y el ambiente fetal. El entorno de la vida temprana es muy crítico en la determinación de susceptibilidad a la enfermedad y las perturbaciones del entorno de desarrollo, por lo que la mayoría de los artículos revisados coincidían en que los factores maternos como la desnutrición pueden tener un profundo impacto en la edad de aparición y la incidencia de DM, lo cual contribuye a la actual crisis de salud de DM tipo 2 en todo el mundo.

Con respecto a la relación entre la desnutrición materna y la aparición de DM se concluye que: los fetos desnutridos adoptan diversas estrategias para optimizar sus posibilidades de supervivencia durante el período neonatal. Dichas adaptaciones pueden llegar a ser perjudiciales si los alimentos en la vida posnatal se vuelven más abundantes. Por lo tanto, cualquier cambio en las condiciones intraútero pueden tener consecuencias deletéreas a futuro.

La dieta periconcepcional puede influir persistentemente en los niveles de metilación del ADN con consecuencias fenotípicas. Sin embargo, en los humanos no se cuenta con una evaluación exhaustiva de las características de las regiones metiladas diferencialmente asociadas a la desnutrición prenatal, por lo que se incluyeron también artículos de investigación los cuales utilizan modelos animales expuestos a desnutrición durante el desarrollo prenatal, mostrando cambios epigenéticos a nivel de

metilación del ADN en genes específicos.

Se concluyó que el gen ABCC8 codifica una proteína de membrana SUR 1, la cual está implicado en el desarrollo de DM tipo 2, ya que al metilarse disminuye su expresión, reduciendo la funcionalidad de los canales de potasio en las células beta pancreáticas, restringiendo la secreción de insulina hacia el organismo. El gen SLC2A4 codificante de la proteína GLUT4, sufre modificación por restricción calórica en el feto, lo cual disminuye el paso de glucosa a través de las células que lo utilizarían, exponiendo al niño a resistencia a la insulina.

Como última conclusión, la presente revisión bibliográfica, cumple la misión de abarcar uno de los grandes problemas de la DM, el cual es la prevención de dicha patología, desde antes del nacimiento. Está comprobado científicamente que si la enfermedad es atacada desde el nacimiento y antes de este, la incidencia disminuiría notablemente, sin embargo para poder observar los resultados, es necesario que la población cambie los estilos de vida tanto nutricionales como en el ámbito del ejercicio físico.

REFERENCIAS

1. Cubero-Alpizar C, Rojas-Valenciano LP. Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *HORIZONTE SANITARIO*. 2017 09 06;16(3). <https://doi.org/10.19136/hs.a16n3.1871>
2. Sánchez, F. J. Gesteiro, E. Espárrago, M. Rodríguez, B y Bastida, S. (2013). La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al nacimiento de diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutrición Hospitalaria*. 28(2):250-274. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.2.6307>
3. Basain, V. Valdés, A. Miyar, P. Chirino, G. Álvarez, V. (2014). Proceso de programación fetal como mecanismo de producción de la obesidad en la vida extrauterina. *Medisan*. 18(10):1452-1459. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medisan/mds-2014/mds1410q.pdf>
4. Reyes RB, Carrocera LF. Programación metabólica fetal. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2015 07;29(3):99-105. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.003>
5. Lindblom R, Ververis K, Tortorella SM, Karagiannis TC. The early life origin theory in the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Molecular Biology Reports*. 2014 Oct 01;42(4):791-797. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3766-5>
6. Finer S, Iqbal MS, Lowe R, Ogunkolade BW, Pervin S, Mathews C, Smart M, Alam DS, Hitman GA. Is famine exposure during developmental life in rural Bangladesh associated with a metabolic and epigenetic signature in young adulthood? A historical cohort study. *BMJ Open*. 2016 Nov;6(11):e011768. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011768>
7. Li Y, Ley SH, Tobias DK, Chiuve SE, VanderWeele TJ, Rich-Edwards JW, Curhan GC, Willett WC, Manson JE, Hu FB, Qi L. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2015 07 21:h3672. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3672>
8. Li J, Liu S, Li S, Feng R, Na L, Chu X, Wu X, Niu Y, Sun Z, Han T, Deng H, Meng X, Xu H, Zhang Z, Qu Q, Zhang Q, Li Y, Sun C. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: a population-based cohort study of families in

- Suihua, China. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016 Dec 07;105(1):221-227. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.138792>
9. Lumey LH, Khalangot MD, Vaiserman AM. Association between type 2 diabetes and prenatal exposure to the Ukraine famine of 1932–33: a retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 Oct;3(10):787-794. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(15\)00279-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(15)00279-x)
 10. Rooij SR, Roseboom TJ, Painter RC. Famines in the Last 100 Years: Implications for Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2014 08 31;14(10). <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0536-7>
 11. Quigley P. Mapeo del genoma humano: repercusiones en la práctica. *Nursing (Ed. española)*. 2016 05;33(3):28-35. <https://doi.org/10.1016/j.nursi.2016.06.015>
 12. Vickers M. Early Life Nutrition, Epigenetics and Programming of Later Life Disease. *Nutrients*. 2014 06 02;6(6):2165-2178. <https://doi.org/10.3390/nu6062165>
 13. Rosales-Reynoso M, Ochoa-Hernández A, Juárez-Vázquez C, Barros-Núñez P. Epigenetic mechanisms in the development of memory and their involvement in certain neurological diseases. *Neurología (English Edition)*. 2016 Nov;31(9):628-638. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2014.02.011>
 14. Kurdyukov S, Bullock M. DNA Methylation Analysis: Choosing the Right Method. *Biology*. 2016 01 06;5(1):3. <https://doi.org/10.3390/biology5010003>
 15. Muka T, Nano J, Voortman T, Braun K, Ligthart S, Stranges S, Bramer W, Troup J, Chowdhury R, Dehghan A, Franco O. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: A systematic review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2016 07;26(7):553-566. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.04.002>
 16. Ramírez, M. et al. (2015). El papel de la dieta materna en la programación metabólica y conductual: revisión de los mecanismos biológicos implicados. *Redalyc*. 32(6), 2433-2445. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309243321012>
 17. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Sadat Haerian B. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014 07;545(2):198-204. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.04.040>
 18. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, Allen HL, Mackay DJ, Temple IK, Ellard S, Hattersley AT. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *The Lancet*. 2015 09;386(9997):957-963. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60098-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60098-8)