

## REVISIÓN

# Factores epigenéticos en mujeres embarazadas con diabetes

## Epigenetic Factors in Pregnant Women with Diabetes

Faingold MC

Responsable médico del Servicio de Endocrinología de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein.

Médica de planta del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología, UBA.

Docente de posgrado de la Universidad Dr. Renée Favalaro.

Consultora del Comité de Diabetes y Embarazo de la Sociedad Argentina de Diabetes.

### RESUMEN

En la actualidad se acepta que el producto de la gestación de madres que han sido expuestas a desnutrición, obesidad o diabetes gestacional, tiene un aumento de riesgo de desarrollar enfermedades crónicas a lo largo de su vida. El principal resultado adverso en la progenie de embarazos complicados con diabetes materna es la macrosomía, y es sabido que habitualmente la exposición intrauterina a un medio hiperglucémico incrementa el riesgo y programación en la descendencia para desarrollar diabetes y/u obesidad más tarde en la vida adulta. Esta “programación fetal” ocasionada por un entorno diabético se denomina “memoria metabólica”. Además, existe evidencia que la obesidad materna también puede incrementar el riesgo de obesidad y diabetes en la descendencia. Sin embargo las mujeres con diabetes gestacional (DG) probablemente tengan más riesgo de macrosomía en la descendencia. Obesidad y diabetes en el embarazo tienen efectos independientes y aditivos. A pesar de todo, los mecanismos moleculares a través de los cuales la exposición a un medio ambiente uterino alterado se traduce en el desarrollo de enfermedades crónicas no son todavía del todo comprendidos. Reportes recientes sugieren que las modificaciones epigenéticas son un potencial mecanismo para la mal programación metabólica fetal.

Esta revisión ofrece un panorama general sobre la relación entre la exposición a un ambiente intrauterino alterado y la programación metabólica fetal, poniendo especial énfasis en la DG y las variaciones epigenéticas y en cómo estos cambios epigenéticos tempranos programan una predisposición para el desarrollo de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 más tarde en la vida. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:151-159, 2014**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

**Palabras clave:** diabetes gestacional, epigenética, programación, ambiente intrauterino, descendencia

### ABSTRACT

It is now accepted that offspring exposed to maternal undernutrition, obesity, or gestational diabetes mellitus (GDM) have an increased risk for chronic diseases later in life, supporting the theory of the early origin of chronic diseases. The main adverse outcome on progenies from pregnancy complicated with maternal diabetes appears to be macrosomia, and it is well known that intrauterine exposure to hyperglycemia usually increases the risk and misprograms the offspring to develop diabetes and/or obesity at adulthood. This “fetal programming”, due to intrauterine diabetic milieu, is called “metabolic memory”. Furthermore, there is evidence that maternal obesity may also increase the risk of obesity and diabetes in the offspring. However, offspring born to women with GDM possibly exhibit a greater development of macrosomia than that born to obese women. Obesity and GDM have independent and additive effects.

However, the molecular mechanisms through which the offspring exposure to an altered in utero environment translates into the development of chronic metabolic diseases are not yet well understood. Recent reports suggest that epigenetic modifications are a potential mechanism for fetal metabolic misprogramming. This

Recibido: 12-05-2014 Aceptado: 14-08-2014

**Correspondencia a:** M. Cristina Faingold - Díaz Vélez 262, La Lucila, Ptdo. Vte. López, Buenos Aires - mfaingold@intramed.net  
Cel.: 154 053 1494

review provides an overview of the relationship between the exposure to an altered intrauterine environment and fetal metabolic misprogramming with special emphasis on gestational diabetes mellitus and epigenetic variations, and on how these early epigenetically-related changes program the offspring predisposition for the development of obesity and type 2 diabetes mellitus later in life. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:151-159, 2014**

No financial conflicts of interest exist.

**Key words:** gestational diabetes, epigenetics, programming, intrauterine environment, offspring

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad es universalmente aceptado que los niños expuestos a lo largo del embarazo a desnutrición, obesidad o diabetes gestacional en la madre, tienen un riesgo incrementado de padecer enfermedades crónicas a lo largo de su vida, abonando esto la teoría del origen temprano de las enfermedades crónicas. De todas formas, el mecanismo molecular a través del cual un ambiente intrauterino alterado se traduce en predisposición a padecer enfermedades crónicas, no es del todo claro.

Existen cuestionamientos acerca de si estas alteraciones metabólicas son solamente debidas a la susceptibilidad genética heredable o si existe un rol de los factores ambientales y/o metabólicos en el ambiente intrauterino que llevan a cambios estructurales a largo plazo, que “programan” la salud durante la vida adulta. Los hijos de madres con diabetes parecen tener un mayor riesgo, o por lo menos un inicio a edades más tempranas, de obesidad e hiperglucemia.

La hipótesis del origen fetal según Taylor<sup>(1)</sup> concluye que factores metabólicos en el medio ambiente intrauterino como glucemia AGL, triglicéridos, citoquinas inflamatorias, hormonas, factores de crecimiento, etc. tienen un profundo efecto en el desarrollo prenatal e incrementan la susceptibilidad a padecer enfermedades crónicas más tarde en la vida.

La programación metabólica fetal es un concepto que fue sugerido por primera vez por Barker y Hales a principios de la década de los 90<sup>(2,3)</sup>. Barker tomó los registros de nacimiento de la población de Hertfordshire y vio que los niños que habían presentado bajo peso al nacer y al año de vida, tenían mayor predisposición de padecer DM2 a la edad de 64 años. El bajo peso al nacer también se asoció a síndrome metabólico, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular y muerte prematura. Surgió entonces la hipótesis de que eventos perinatales, como la desnutrición materna, eran funda-

mentales para determinar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la descendencia.

Los datos epidemiológicos que respaldaron la teoría de Barker se basaron en las investigaciones de los efectos de la “hambruna holandesa”. Entre noviembre de 1944 y mayo de 1945, la parte occidental de los Países Bajos sufrió una grave escasez de alimentos, debido a los estragos de la Segunda Guerra Mundial. En las grandes ciudades el promedio de raciones diarias individuales eran tan bajas como 400 a 800 kcal. En 1994, se inició un estudio a gran escala que involucró a cientos de personas nacidas entre noviembre de 1943 y febrero de 1947, el objetivo fue determinar hasta qué punto la restricción de la alimentación a lo largo de la gesta había afectado la salud de los sujetos en su vida posterior<sup>(4)</sup>. Este estudio, denominado “Dutch Famine Birth Cohort Study”<sup>(5)</sup> encontró una fuerte asociación entre malnutrición y/o desnutrición intra útero, enfermedades cardiovasculares y diabetes en la edad adulta.

Si la restricción alimentaria se producía en forma **Temprana** en el embarazo: **No había efecto** sobre el peso de nacimiento, pero sí > riesgo de obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, enfermedad cardiovascular, alteración del perfil lipídico y aumento de factores procoagulatorios en la vida adulta. Si la restricción se producía en la **Mitad** del embarazo había: impacto en función renal, tolerancia alterada a la glucosa y < secreción de insulina. Si en cambio la restricción se producía en forma **Tardía**: había < peso al nacer, **no** riesgo de obesidad en la vida adulta, pero sí de tolerancia alterada a la glucosa.

La programación fetal implica adaptaciones realizadas durante la vida intrauterina para asegurar la adaptación a la vida posnatal, lo que maximiza la salud a largo plazo. El feto ajusta su desarrollo basado en el suministro de nutrientes aportados por la madre, de acuerdo con la expectativa de nacer en un entorno que coincida con el que tenía en el útero. Sin embargo, esta adaptación puede colocar al individuo en riesgo de enfermedades en el futuro

si hay una discrepancia entre el medio ambiente fetal y posnatal. Un genotipo por lo tanto, puede dar lugar a diferentes fenotipos dependiendo de las condiciones ambientales<sup>(6)</sup> Mc Millen y Robinson proponen el concepto de plasticidad genética<sup>(7)</sup>, que sugiere que la herencia genética y la expresión génica no son rígidas sino que dependen de varios factores medio ambientales que actúan a lo largo del desarrollo hasta establecer el fenotipo definitivo.

Niños con un crecimiento acelerado temprano tienen mayor índice de masa corporal, una mayor masa grasa, resistencia a la insulina, y una mayor presión arterial sistólica durante la infancia y adolescencia. Ciertos patrones de crecimiento sugieren un momento específico de daño fetal: un índice de masa corporal bajo en el nacimiento puede reflejar un período de desnutrición durante el tercer trimestre del embarazo, pero una circunferencia cefálica pequeña sugiere que la lesión comenzó temprano en el desarrollo fetal.

Desde la primera introducción de este concepto, se han realizado un importante número de estudios en animales, pero solo unos pocos en humanos<sup>(8)</sup>. Por lo tanto, muchas cuestiones clave aún no han sido aclaradas, como por ejemplo cuáles son los mecanismos intrínsecos involucrados en la programación metabólica fetal. Uno de los modelos de investigación más prometedores es, sin dudas, el seguimiento de las mujeres con diabetes gestacional (DG)

La DG tiene dos a cuatro veces mayor riesgo de desarrollar sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico en la descendencia, lo cual determina un importante problema de salud pública, sobre todo si tenemos en cuenta que estas alteraciones pueden estar presentes en etapas tan tempranas de la vida como a la edad de 3 años<sup>(9-11)</sup> y que hasta un 80 % de estos niños presentarán sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y/o diabetes en la edad adulta<sup>(12)</sup>.

Por lo tanto la DG es un buen modelo para estudiar los mecanismos implicados en la programación metabólica del feto y de esta forma ayudar a diagnosticar, tratar y prevenir sus consecuencias, para los recién nacidos y las generaciones sucesivas.

El principal resultado adverso del embarazo complicado con diabetes materna parece ser la macrosomía. Como se sabe, la exposición intrauterina a la hiperglucemia, aumenta el riesgo de la misma, pero además aumenta el riesgo de desarrollar diabetes y/u obesidad en la edad adulta.

Esta “programación fetal”, debida al entorno diabético intrauterino, se ha denominado “memoria metabólica”<sup>(13-15)</sup>. Existe además evidencia de que la obesidad materna también puede aumentar el riesgo de obesidad y diabetes en la descendencia<sup>(16)</sup>.

Ya en el año 1985 Pettitt y col. demostraron en un estudio realizado en Indios Pima que la prevalencia de obesidad en hijos de madres con DG o Diabetes Mellitus (DM) preexistente, era significativamente mayor que en las mujeres sin trastornos del metabolismo hidrocarbonado<sup>(17)</sup>. Más tarde Dabelea y col. demostraron en esa misma población, en un estudio de seguimiento denominado SEARCH, que la prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) en los niños, cuyas madres habían presentado diabetes y/u obesidad a lo largo del embarazo<sup>(18)</sup> era mayor que en las madres que no habían presentado ninguna de las dos patologías. Esto último determinó que la investigación no solo se centrara en la DG sino también en la obesidad, una epidemia a la cual no escapa casi ningún país desarrollado ni en vías de desarrollo.

La Argentina, no está fuera de este aumento importante de riesgo ya que según la primera Encuesta Nacional sobre Nutrición y Salud de 2005 del Ministerio de Salud de la Nación, la prevalencia de obesidad en niños de entre 6 meses y 5 años de edad fue del 10,4 % y de sobrepeso de un 31,5 %.

Como dijimos al comienzo, una posible explicación de los fenómenos de programación fetal antes descriptos, se basa en cambios epigenéticos<sup>(19,20)</sup>.

La epigenética constituye un importante mecanismo capaz de regular la transcripción de genes, implica cambios heredables en la cromatina que alteran la expresión de genes sin alterar la secuencia de ADN<sup>(21)</sup>. La evidencia sugiere que la metilación del ADN<sup>(22)</sup> está estrechamente implicada en la regulación de la expresión génica y que los patrones de metilación de ADN pueden ser distorsionados durante el proceso patogénico de la enfermedad. La metilación del ADN se altera durante el desarrollo y por el estrés del medio ambiente<sup>(23,24)</sup>. Muchos de los fenómenos epigenéticos son mitóticamente estables y duraderos incluso por décadas. Pueden ser modificados por factores medioambientales, como dieta, cigarrillo, contaminantes, etc. y tienen efecto transgeneracional<sup>(25,26)</sup>. La evidencia sugiere que la metilación del ADN está estrechamente implicada en la regulación de la expresión génica y que los patrones de metilación de ADN pueden ser distorsionados durante el proceso patogénico de la enfermedad.

Sin embargo, los mecanismos por los cuales estos efectos epigenéticos se ejercen, aún no se han aclarado. Los principales procesos epigenéticos son: la mutilación del ADN, la modificación de las histonas, y la regulación de los microARN.

La metilación del ADN es el sistema epigenético más estable y mejor estudiado<sup>(27)</sup> e implica la adición de un grupo metilo en el carbono 5 de las citosinas entre los dinucleótidos citosina y guanina (Cp Gs). Cp Gs se encuentran usualmente en elementos del ADN llamados islas Cp Gs? localizadas en la región regulatoria de alrededor del 50-60 % de los genes transcritos. En la mayoría de los casos, regiones de ADN altamente metiladas (en especial regiones promotoras) actúan reduciendo la expresión génica<sup>(28)</sup>. Dado que estas alteraciones epigenéticas tienen la potencialidad de modular la expresión génica, que es el mayor determinante de varias enfermedades, se postula que estas alteraciones epigenéticas sean el posible mecanismo a través del cual un medio ambiente uterino adverso se traduzca en enfermedades tales como la obesidad y la diabetes tipo 2 en la descendencia<sup>(29)</sup>.

Los potenciales cambios permanentes en la metilación del ADN están relacionados con cambios en la dieta materna que podrían predisponer a un daño metabólico<sup>(30)</sup>. Los componentes macro y micronutrientes de la dieta, junto con el contenido calórico, actúan para establecer el control celular de la oxidación y almacenamiento de energía. Tanto la desnutrición como el exceso en la nutrición materna pueden estimular mecanismos de programación similares, que regulan la bioactividad mitocondrial, la agresión celular y la inflamación<sup>(31,32)</sup>. Las intervenciones nutricionales durante la gestación y la lactancia pueden programar el síndrome metabólico en los hijos. Las dietas bajas en proteínas y alta en grasas durante el embarazo podrían alterar el epigenoma de la descendencia. El fenotipo resultante se caracteriza por alteraciones morfológicas y funcionales de los tejidos diana como el páncreas, hígado, sistema nervioso central, los riñones y sistema cardiovascular. Estas alteraciones favorecen la hiperfagia, obesidad, resistencia a la insulina, esteatosis hepática y alteración en el perfil lipídico de los descendientes en la vida adulta<sup>(33)</sup>.

El Hajj y col.<sup>(22)</sup>, estudiaron sangre de cordón y de vellosidades coriales en: 88 mujeres con DG tratadas con dieta solamente, 98 mujeres con DG tratadas con insulina y 65 mujeres sin DG. Compararon los niveles de metilación de 7 genes implicados en el crecimiento pre y posnatal, 4 genes

comprometidos en el metabolismo energético, 1 gen antiinflamatorio, 1 gen supresor de tumores, 1 gen pluripotencial y 2 familias de ADN repetitivo. Observaron que en sujetos obesos había una menor metilación del gen *MEST* y que esta hipometilación del *MEST* en recién nacidos de madres con DG es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad a lo largo de la vida.

Hace unos pocos años, Bouchard y col. llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo era determinar si la exposición intraútero a diabetes gestacional alteraba el perfil de metilación del ADN de los recién nacidos. Para ello monitorearon un grupo de mujeres desde el primer trimestre hasta el parto<sup>(34)</sup>. Para investigar el impacto de la DG sobre el perfil epigenético de los recién nacidos seleccionaron en primer lugar los genes de leptina y adiponectina para su estudio (LEP y ADIPOQ). Estas adipocinas (literalmente citoquinas secretadas por los adipositos) son bien conocidas como genes candidatos para obesidad y DM2 dado que están comprometidas en el metabolismo y regulación de la sensibilidad a la insulina<sup>(35)</sup>. Examinaron entonces los niveles de metilación del ADN de LEP y ADIPOQ en muestras de placenta y sangre de cordón expuestas y no expuestas a DG. Los resultados demostraron que la metilación de estas adipocinas se alteraba ante la presencia de hiperglucemia materna. Del lado fetal del tejido placentario observaron una disminución de los niveles de metilación del ADN de LEP y ADIPOQ ante hiperglucemia, sugiriendo esto que la hiperglucemia materna (y probablemente la consecuente hiperinsulinemia fetal) tiene similar efecto en ambos genes. Sin embargo cuando examinaron el lado materno de la placenta, observaron que la metilación del ADN de LEP se incrementaba ante la hiperglucemia materna, mientras que la metilación del ADN de ADIPOQ disminuía, llevando esto a mayor insulinoresistencia. Esta observación, es en apariencia contradictoria, dado que es sabido que la insulina estimula la expresión del gen de leptina y disminuye la expresión del gen de adiponectina. Se hipotetizó entonces que modificaciones epigenéticas de LEP y ADIPOQ podrían haber sido modificadas para contrarrestar el efecto de la hiperinsulinemia materna en la regulación de la expresión de estos genes.

Se sospecha que la leptina tiene un rol importante en la fisiopatología de la DG y en la programación fetal de obesidad<sup>(36)</sup>. Niveles elevados de leptina en el embarazo temprano, asocian con de-

sarrollo de DG, independientemente de si la madre presenta o no obesidad. Este incremento ha sido atribuido en parte a un aumento de la capacidad secretoria de leptina por parte de la placenta y del tejido adiposo visceral. La expresión placentaria del gen de leptina y de su receptor (LEPR), en el embarazo a término, es superior en los embarazos que estuvieron expuestos a diabetes. Bouchard y col. encontraron que la expresión placentaria de LEP correlacionaba con los niveles de metilación del ADN de los genes y con los niveles de leptina circulantes en las mujeres con hiperglucemia, sugiriendo esto que los cambios de metilación de LEP son funcionales.

Dado que la metilación del ADN es mitóticamente bastante estable, la metilación del ADN de LEP observada en la DG, así como su respuesta transcripcional, pueden tener profundos efectos sobre el fenotipo y podrían explicar porqué los recién nacidos expuestos a un ambiente uterino adverso tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad y DM2 a lo largo de su vida.

Cabe señalarse que en estudios experimentales en ratas, se demostró que el tratamiento posnatal con leptina, de las ratas que estaban “programadas” para desarrollar obesidad determinó la protección de las mismas<sup>(37)</sup>.

En los casos de diabetes gestacional tratada de manera inadecuada, el feto adquiere su característica macrosómica hacia fines de la gestación. Producto de la mayor secreción insulínica del páncreas fetal en respuesta a la hiperglucemia materna, esto promueve en el feto un estado anabólico que conduce a una mayor acumulación de lípidos en diferentes órganos fetales, ampliamente facilitada y promovida por una mayor transferencia de lípidos a través de la placenta<sup>(38)</sup>. La transferencia lipídica se regula en el tejido placentario. Los ácidos grasos provenientes de la circulación materna son reesterificados en este tejido, y luego catabolizados mediante la acción de lipasas para ser transferidos al feto en desarrollo. La estructura y la función placentaria se ven afectados por la plasticidad del desarrollo, los efectos epigenéticos, así como por factores estresantes exógenos o endógenos, limitación de nutrientes, o desequilibrios metabólicos. La estructura de la placenta está alterada en la diabetes pregestacional y gestacional, la superficie y las zonas de cambio se agrandan como resultado de la hiperproliferación e hipervascularización<sup>(39)</sup>.

Las importantes anomalías en el metabolismo lipídico y la presencia de un estado prooxidante en

la placenta de pacientes con diabetes tipo 2<sup>(40,41)</sup> son anomalías que se acompañan de diferentes alteraciones en la expresión y función de los receptores nucleares PPARs (proliferadores peroxisomales), que condicionarían la función placentaria, y en consecuencia el desarrollo fetal. Esto último ha sido demostrado en un estudio desarrollado en forma colaborativa entre el laboratorio de Reproducción y Metabolismo CEFYBO-CONICET y la Maternidad Ramón Sardá<sup>(42)</sup>. El objetivo de dicho trabajo fue evaluar los niveles de PPARs en la placenta y la capacidad de los agonistas de PPARs de regular el metabolismo lipídico y la lipoperoxidación en la placenta a término de gestantes sanas (12 mujeres) y con DM2 (12 mujeres).

Las características del grupo de pacientes sanas (Control) y de las pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del estudio se describen en la **Tabla 1**. El grupo de pacientes diabéticas fue tratado con una dieta controlada de 1800 a 2000 Kcal diarias y con insulina (tratamiento personalizado). El monitoreo glucémico de estas pacientes demostró que este tratamiento logró mantener los niveles de glucemia en ayunas entre los parámetros normales. Sin embargo, este grupo de pacientes diabéticas mostró un incremento en el peso placentario y neonatal con respecto al control. Con respecto a las complicaciones en los neonatos de madre diabética, 1 de 12 casos presentó síndrome de distrés respiratorio y 2 de 12 casos presentaron macrosomía.

Se observó un incremento en los niveles de fosfolípidos ( $p < 0,05$ , Figura 1.A), ésteres de colesterol ( $P < 0,001$ ; Figura 1.B), triglicéridos ( $P < 0,05$ ; Figura 1.C) y colesterol ( $P < 0,05$ ; Figura 1.D) en las placentas de pacientes diabéticas comparadas con las placentas de pacientes sanas.

Al evaluar las concentraciones placentarias de PPARa, se pudo observar que sus niveles se encuentran reducidos en el tejido placentario de pacientes con diabetes en relación al control (Figura 2)

De esta forma se evidenció la capacidad reguladora de los PPARs sobre la masa lipídica placentaria, evidente tanto en las placentas de mujeres sanas como de aquellas con DM, sugiriendo que los niveles de este receptor nuclear identificado en la placenta de las mujeres con DM estarían involucrados en la mayor acumulación de diferentes especies de lípidos placentarios.

La importante función metabólica y reguladora de parámetros prooxidantes ejercida por los

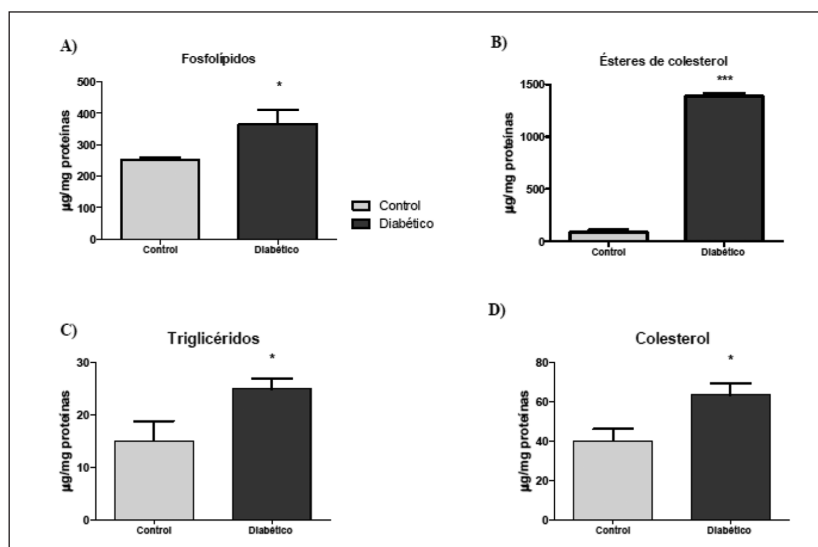
**TABLA 1.** Datos antropométricos y metabólicos de la población en estudio

	Pacientes control (n = 12)	Pacientes DMT2 (n = 12)
Edad materna (años)	27,7 ± 1,7	32,4 ± 1,7
Paridad		
Primíparas	1	1
Múltiparas	11 (Paridad: 2 a 6)	11 (Paridad: 2 a 7)
Glucemia en ayunas (mg/dl)	< 99	75-100
IMC materno (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 1,8	29 ± 1,6
Tratamientos		
Dieta (Kcal)	–	1800-2000
Insulina (U por día)	–	24-138
Edad gestacional (semanas)	38,5 ± 0,2	38,6 ± 0,3
Peso placentario (g)	508 ± 12	581 ± 28 *
Peso fetal (g)	3217 ± 96	3795 ± 113 ***
Complicaciones neonatales	Ninguna	SDR (n = 1) Macrosomía (n = 2)

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; DM T2, diabetes mellitus tipo 2; SDR,

síndrome de distrés respiratorio.

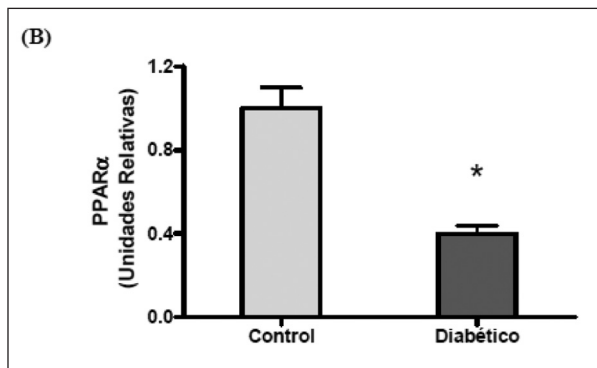
\*P < 0,05, \*\*\*P < 0,001 versus pacientes sanas (Control).



**Figura 1.** Niveles lipídicos en placentas de pacientes sanas (Control) y pacientes diabéticas. Los lípidos evaluados son (A) fosfolípidos, (B) ésteres de colesterol, (C) triglicéridos y (D) colesterol. Los datos representan la media ± S.E.M. n = 12. Test estadístico: t-Student. \* P < 0,05; \*\*\* P < 0,01 vs. Control.

agonistas de PPARs, que ha sido identificada en la placenta humana a término de mujeres sanas y con diabetes nos brinda un aporte básico necesario para comprender mecanismos reguladores del anómalo entorno metabólico y proinflamatorio que induce la diabetes tipo 2 materna en forma intra-

uterina, sentando quizás la base para el diseño de estrategias terapéuticas necesarias para prevenir estas anomalías y sus consecuencias adversas en la vida del neonato y su futuro desarrollo en la vida adulta. La hipótesis sería que dietas enriquecidas en ácidos grasos agonistas de PPARs podrían ser



**Figura 2. Niveles de PPAR $\alpha$ .** Western blot representativo de los niveles de PPAR $\alpha$  en placentas de pacientes sanas (Control) y con diabetes. (B) Análisis densitométrico de los niveles de PPAR $\alpha$  en placentas de mujeres sanas (Control) y con diabetes. Los datos representan la media  $\pm$  S.E.M. n = 8. Test estadístico: t-Student. \*  $P < 0,05$  vs. Control.

capaces de prevenir las anomalías embrionarias y feto-placentarias inducidas por la diabetes materna.

Otro punto a discutir como vimos con anterioridad es el impacto de la obesidad sobre la descendencia. Al respecto son muy interesantes los trabajos de seguimiento de madres que se han sometido a cirugía bariátrica. Kral y col. estudiaron mujeres que cursaron gestas antes (n: 638) y después (n: 156) de la cirugía y vieron que un 34,8 % de los hijos de madres que quedaron embarazadas antes de la cirugía presentaban macrosomía, vs. un 7,7 % en las que cursaron su embarazo después de la intervención<sup>(43)</sup>.

En otro estudio Guénard y col.<sup>(44)</sup>, tomaron 20 mujeres obesas que tuvieron 50 niños, 25 de los cuales nacieron antes de la cirugía y 25 después de la misma, es decir, tuvieron la oportunidad de evaluar en la misma mujer el efecto de la cirugía sobre su descendencia y pudieron demostrar por 1° vez que el tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida materna produce diferencias significativas en el metiloma y transcriptoma de los genes comprometidos en las vías de los fenómenos inflamatorios de la descendencia.

No obstante nuevos estudios sugieren que el embarazo en mujeres que fueron sometidas a cirugía bariátrica tiene una peor evolución que la anteriormente descrita. En un reciente estudio retrospectivo del Instituto Karolinska de Suecia<sup>(45)</sup> compararon los resultados de las gestas en 253 mujeres que habían sido sometidas a cirugía bariátrica previo a la gesta (by pass gástrico, gastroplastía vertical o banda gástrica) con 12.000 mujeres que

no habían sido sometidas a dicha cirugía, para lo cual tomaron los registros de nacimiento entre los años 1992 y 2009. Para evitar factores confundidores que pudieran influir sobre los resultados perinatales, las mujeres sin antecedentes de cirugía fueron apareadas con las mujeres con antecedentes, en una relación de 5:1 teniendo en cuenta edad, paridad, IMC en la 1° visita prenatal, tabaquismo, nivel de educación y año del parto. Los objetivos principales del estudio fueron determinar la frecuencia de parto pretérmino (menos de 37 semanas de gestación) y el peso de los recién nacidos de acuerdo a la edad gestacional. Encontraron, que las mujeres que habían sido sometidas a cirugía bariátrica presentaban una (estadísticamente significativa) mayor frecuencia, de nacidos pretérmino (9,7 % vs. 6,1 %). También presentaban una mayor frecuencia de niños pequeños para edad gestacional, un signo de restricción de crecimiento fetal (5,2 % vs. 3,0).

Este riesgo incrementado se observó con cualquiera de los 3 tipos de cirugía bariátrica utilizada y se encontraban presentes aún después de 5 años de la cirugía.

No obstante lo anterior, las mujeres que habían sido sometidas a cirugía bariátrica tenían menos porcentaje de niños grandes para edad gestacional que los controles (4,2 % vs. 7,3 %), observándose en ellos una disminución del riesgo de presentar tolerancia alterada a la glucosa y obesidad en edades tempranas de la vida. Con lo cual se plantea un cuestionamiento: ¿la cirugía bariátrica es beneficiosa o perjudicial para el desarrollo fetal?

De momento, con los datos aportados por el estudio, los investigadores, solo se arriesgan a concluir que el embarazo en una mujer con antecedentes de haber sido sometida a una cirugía bariátrica debe ser considerado como un embarazo de alto riesgo y ser controlado adecuadamente, teniendo en cuenta las probables restricciones nutricionales del feto que lo podrían conducir a una restricción del crecimiento y el riesgo de un parto pretérmino.

Todo lo expuesto parece abonar a favor de la teoría de un gen candidato, pero se necesita una mayor cantidad de estudios integrados, en los cuales, los genes comprometidos en vías metabólicas comunes sean analizados en forma conjunta e interpretados como un todo. El estudio de todo el genoma es una opción interesante, pero por ahora el análisis de los datos sigue siendo un reto.

## CONCLUSIÓN

Queda claro que existen importantes evidencias que demuestran que los niños expuestos durante su desarrollo fetal a un ambiente uterino adverso, relacionado este último con el estado nutricional materno, tienen mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas tales como obesidad y diabetes, perpetuando de esta manera un círculo vicioso de obesidad y diabetes a lo largo de generaciones.

En la actualidad existen pocos estudios a nivel molecular en humanos, para corroborar la teoría de la epigenética en la programación metabólica fetal. El estudio de placentas de madres con diabetes ha demostrado modificaciones en la metilación del ADN de ciertos genes, como los de leptina y adiponectina. Estas alteraciones epigenéticas son principalmente funcionales y tendrían efectos a largo plazo en la regulación del metabolismo energético de la descendencia.

Sin lugar a dudas el próximo paso, es estudiar en forma prospectiva grandes poblaciones, desde la concepción hasta la vida adulta y diseñar estudios randomizados en los cuales las mujeres con riesgo de desarrollar DG, puedan tener acceso a programas de prevención previo a la gesta o al menos no más allá de la finalización del 1° trimestre del embarazo, para probar que las modificaciones epigenéticas que se producen en la DG y en la obesidad son las responsables de la programación metabólica fetal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Taylor PD.** Exp Physiol 92:287-291, 2007.
2. **Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phillips K, Clark PM.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 36:62-67, 1993
3. **Hales CN, Barker DJ.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 35:595-601, 1992
4. **Hales CN, Barker DJ.** "The thrifty phenotype hypothesis," *British Medical Bulletin* 60:5-20, 2001
5. **Stein AD, Kahn HS, Rundle A, Zybert PA, Van Der Pal-de Bruin K, Lumey LH.** Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine. Am J Clin Nutr 85:869-876, 2007
6. **Gicquel C, El-Osta A, Le Bouc Y.** Epigenetic regulation and fetal programming. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 22,(1):1-16, 2008
7. **McMillen C, Robinson J.** Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. *Physiol Rev* 85:571-633, 2005
8. **Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T.** Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab; 94:2464-2470, 2009
9. **Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD.** Anthropometry, glucose tolerance, and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. Diabetes Care; 28:2919-2925, 2005
10. **Wright CS, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Taveras EM, Gillman MW, Oken E.** Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity, and blood pressure. Am J Hypertens; 22:215-220, 2009
11. **Bunt JC, Tataranni PA, Salbe AD.** Intrauterine exposure to diabetes is a determinant of hemoglobin A(1)c and systolic blood pressure in Pima Indian children. J Clin Endocrinol Metab; 90:3225-3229, 2005
12. **Lee JM, Pili S, Gebremariam A.** Getting heavier, younger: trajectories of obesity over the life course. Int J Obes (Lond); 34:614-623, 2010
13. **Yessoufou A, Moutairou K.** Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of "Metabolic Memory". Experimental Diabetes Research 2011:1-12, 2011
14. **Yessoufou A, Soulaïmann N, Merzouk S.** "N-3 fatty acids modulate antioxidant status in diabetic rats and their macrosomic offspring," International Journal of Obesity, 30(5):739-750, 2006
15. **Kamath U, Rao G, Raghobama C, Rai L, Rao P.** "Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes," Acta Paediatrica, 87(6):676-679, 1998
16. **Cox NJ.** "Maternal component in NIDDM transmission: how large an effect?" Diabetes 43(1):166-168, 1994
17. **Pettitt L.** Diabetes, 34 Suppl 2, 119, 1985
18. **Dabelea D, Mayer Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Liese AD, Vehik KS, Zeitler P, Hamman RF.** Association of Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes and Obesity with Type 2 Diabetes in Youth. (The SEARCH Case-Control Study). Diabetes Care 31:1422-1426, 2008
19. **Stöger R.** The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? Bioessays 30:156-166, 2008
20. **Petronis A.** Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. Nature 465:721-727, 2010
21. **Henikoff S, Matzke MA.** Exploring and explaining epigenetic effects. Trends Genet.; 13:293-295, 1997
22. **El Hajj N, Pliushch G, Schneider E.** Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. Diabetes; 62:1320-1328, 2013
23. **Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D.** Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. Diabetes; 61:1272-1280, 2012

24. **Bouchard L, Thibault S, Guay SP.** Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 33:2436-2441, 2010
25. **Hatchwell E, Grealley JM.** The potential role of epigenomic dysregulation in complex human disease. *Trends Genet* 23:588-595, 2007
26. **Feil R, Fraga MF.** Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 13:97-109, 2011
27. **Bird A.** DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 16:6-?? 2002
28. **Barres R, Zierath JR.** DNA methylation in metabolic disorders. *Am J Clin Nutr.* 93:S897-S900, 2011.
29. **Stoger R.** The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays* 30:156-166, 2008
30. **Lillycrop K, Phillips E, Alan A, Mark J, Hanson A, Burdge G.** Dietary Protein Restriction of Pregnant Rats Induces and Folic Acid Supplementation Prevents Epigenetic Modification of Hepatic Gene Expression in the Offspring *J. Nutr.* 135:1382-1386, 2005
31. **Vieau D.** Perinatal nutritional programming of health and metabolic adult disease. *World J Diabetes* 2(9):133-136, 2011
32. **Lly C, Sebert SP, Hyatt MA, Stephenson T, Budge H, Symonds ME, Gardner DS.** Effect of maternal nutrient restriction from early to mid-gestation on cardiac function and metabolism after adolescent-onset obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, May 296(5):R1455-R1463, 2009
33. **de Gusmaõ Correia ML, Volpato AM, A´guila MB, Mandarin CA.** Developmental origins of health and disease: experimental and human evidence of fetal programming for metabolic syndrome. *Journal of Human Hypertension* 26:405-419, 2012
34. **Bouchard L, Hivert MF, Guay SP.** Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 61:1272-1280, 2012
35. **Rasouli N, Kern PA.** Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(11 Suppl 1):S64-S73, 2008
36. **Vickers MH.** Developmental programming and adult obesity: the role of leptin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14:17-22, 2007
37. **Vickers MH, Gluckman PD, Coveny AH.** Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 146:4211-4216, 2005.
38. **Catalano P.** Obesity and Pregnancy-The Propagation of a Viscous Cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 88(8):3505-3506, 2003
39. **Longtine M, Nelson M.** Placental Dysfunction And Fetal Programming: The Importance of Placental Size, Shape, Histopathology, and Molecular Composition. *Semin Reprod Med* 29(3):187-196, 2011
40. **Gauster M, Desoye G, Totsch M, Hiden U.** The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 12:16-23, 2012
41. **Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzou SH, Jawerbaum A.** The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal* 15:3061-3100, 2011.
42. **Capobianco E, Martínez N, Fornes D, Higa R, Di Marco I, Basualdo MN, Faingold MC, Jawerbaum A.** PPAR activation as a regulator of lipid metabolism, nitric oxide production and lipid peroxidation in the placenta from type 2 diabetic patients. *Molecular and Cellular Endocrinology* 377:7-15, 2013
43. **Kral JG, Biron S, Simard S.** "Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years," *Pediatrics* 118(6):e1644-e1649, 2006
44. **Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, Vohl MC.** Methylation and expression of immune and inflammatory genes in the offspring of bariatric bypass surgery patients. *Journal of Obesity* Article ID, 492170, 2013
45. **Roos N, Neovius M, Cnattingius S, Trolle Lagerros Y, Säaf M, Granath F, Stephansson O.** Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *BMJ* 347:f6460 doi: 10.1136/bmj.f6460, 2013