

## “La diabetes mellitus gestacional y las ciencias ómicas en el estudio de DOHaD”

Andrea-Fernanda Villagómez-Chávez<sup>1</sup> Danna-Paola Calzada-Galván<sup>1</sup>, Miguel Alejandro Lara González<sup>2</sup>, Alejandro Beltrán Bautista<sup>2</sup>, Gloria Barbosa-Sabanero<sup>3</sup>, María-Luisa Lazo-de-la-Vega-Monroy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato. <sup>3</sup>Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León.  
a.villagomezchavez@ugto.mx<sup>1</sup>, dp.calzadagalvan@ugto.mx<sup>1</sup>, ma.laragonzalez@ugto.mx<sup>2</sup>, a.beltranbautista@ugto.mx<sup>2</sup>, mlazo@ugto.mx<sup>3</sup>  
g.barbosasabanero@ugto.mx

### Resumen

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD), propone que la exposición temprana a factores ambientales puede tener efectos a largo plazo en los resultados de salud en la edad adulta. Al incorporar varias tecnologías "ómicas", los investigadores pueden obtener información sobre los mecanismos moleculares y celulares que subyacen a estos efectos. El desarrollo de la placenta es esencial para el correcto crecimiento y desarrollo del feto, y cualquier alteración en este proceso, puede tener consecuencias de por vida tanto para la madre como para su descendencia. En los últimos años, las tecnologías ómicas como la genómica, la epigenómica y la metabolómica, han proporcionado nuevos conocimientos sobre el papel de la placenta en DOHaD. Los factores ambientales como la nutrición y el estrés pueden tener efectos a largo plazo en el desarrollo de la placenta, incluidos los cambios en los marcadores genéticos y epigenéticos. Estos cambios pueden influir en la función de la placenta en la regulación del crecimiento fetal, induciendo cambios en la expresión de genes involucrados en procesos metabólicos y modificando los niveles de varios nutrientes que son importantes para el desarrollo fetal.

**Palabras clave:** placenta, embarazo, DOHaD, proteómica, ómicas, diabetes gestacional

### Abstract

The developmental origins of health and disease (DOHaD) hypothesis proposes that early exposure to environmental factors may have long-term effects on health outcomes in adulthood. By incorporating various "omics" technologies, researchers gain insight into the molecular and cellular mechanisms underlying these effects. The development of the placenta is essential for the proper growth and development of the fetus, and any disruption in this process can have lifelong consequences for both the mother and her offspring. In recent years, omics technologies such as genomics, epigenomics, and metabolomics have provided new insights into the role of the placenta in DOHaD. Environmental factors, such as nutrition and stress, can have long-term effects on placental development, including changes in genetic and epigenetic markers. These changes may influence the role of the placenta in regulating fetal growth, inducing changes in the expression of genes involved in metabolic processes and modifying the levels of various nutrients that are important for fetal development.

**Keywords:** placenta, pregnancy, DOHaD, proteomics, omics, gestational diabetes

## Introducción

### Hipótesis del origen de la salud y la enfermedad durante el desarrollo / DOHaD

El concepto de Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD). Sugiere que las experiencias de la vida temprana pueden tener efectos a largo plazo en los resultados de salud en la edad adulta. La idea de que los eventos de la vida temprana pueden tener impactos duraderos en la salud, se originó a principios del siglo XX, con los estudios que muestran que los niños que sufrieron desnutrición durante el desarrollo fetal tenían más probabilidades de desarrollar enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en la edad adulta (Bianco-Miotto et al., 2017).

El concepto de DOHaD fue propuesto por primera vez como una hipótesis formal por David Barker en la década de 1990, quien observó que el bajo peso al nacer se asociaba con un mayor riesgo de enfermedades crónicas más adelante en la vida (Limesand et al., 2019). Desde entonces, se ha acumulado una gran cantidad de investigaciones que demuestran que los factores ambientales, sociales y psicosociales durante el desarrollo, pueden tener efectos duraderos en los resultados de salud, incluso en ausencia de enfermedad. Además, la investigación DOHaD ha destacado la importancia de las intervenciones tempranas para reducir la carga de enfermedades crónicas en la edad adulta (Meritxell et al., 2010).

En general, DOHaD es un marco teórico importante que ha ayudado a mejorar nuestra comprensión de los vínculos entre las experiencias de la vida temprana y los resultados de salud a largo plazo. Si bien el concepto de DOHaD todavía se está investigando activamente, ha llevado a una mayor apreciación del impacto de las experiencias de los primeros años de vida en la salud y la enfermedad a lo largo de la vida.

Existe evidencia en modelos murinos que apoyan al concepto DOHaD. Estos han demostrado, por ejemplo, que la exposición en el útero a la diabetes materna y/o la obesidad interrumpe el desarrollo y la función de hipotálamo, predisponiendo a la descendencia a la obesidad (Steculorum & Bouret, 2011). En una revisión sistemática de estudios prospectivos de cohortes se informaron asociaciones positivas entre la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) y el metabolismo anormal de la glucosa posnatal (glucosa plasmática en ayunas, posprandial y diabetes mellitus) en la descendencia.

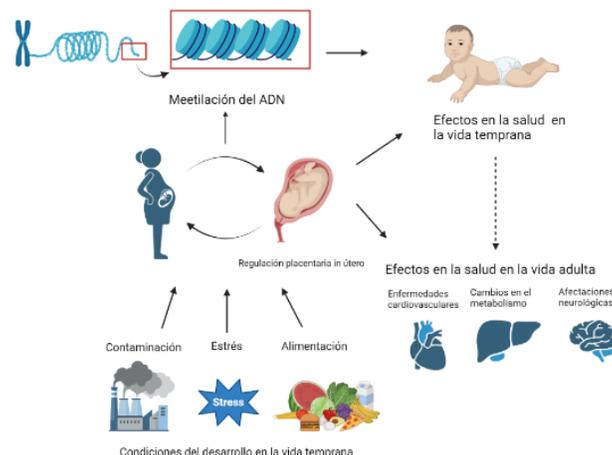


Figura 1. DOHaD Propone que el entorno temprano puede tener un profundo impacto en varios procesos fisiológicos y metabólicos, y que estos efectos pueden persistir en la edad adulta y aumentar el riesgo de una variedad de enfermedades crónicas, incluidos los trastornos metabólicos, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos neurológicos (Bianco-Miotto et al., 2017).

## **Nutrición materna y su importancia en el concepto DOHaD**

Placenta. La placenta es un órgano metabólicamente dinámico que satisface las necesidades bioenergéticas y biosintéticas para sustentar su rápido crecimiento per se y del feto, siendo importante como suministro de nutrientes para el feto. Por lo tanto, la salud placentaria es esencial para el correcto crecimiento y desarrollo fetal. Actúa como una frontera que comunica el estado nutricional materno y las alteraciones ambientales. La placenta se origina a partir de células especializadas del embrión en desarrollo, trofoblastos. Su función facilita la absorción y entrega de nutrientes, y a la eliminación de los desechos. Así mismo, regula el intercambio de gases vitales, como oxígeno y dióxido de carbono, a través del suplemento sanguíneo de la madre y produce hormonas necesarias para sustentar el embarazo. Se compone de tres linajes y numerosos subtipos celulares que son importantes para invasión del trofoblasto, el crecimiento de células madre/progenitoras y el transporte de nutrientes. La exposición intrauterina a un ambiente hiperglucémico puede afectar profundamente el desarrollo, estructura y funcionamiento de la placenta y, a su vez, impactando en el crecimiento fetal, aumentando el riesgo de enfermedad metabólica en la edad adulta (Jiang et al., 2020).

## **Peso al nacimiento y su asociación a enfermedades de la vida adulta**

En las últimas décadas y como resultado de diferentes cambios en el mundo, tales como la industrialización, la sobreurbanización, la contaminación acústica y el estrés psicosocial, ha llevado al desarrollo de nuevos factores de programación. A nivel mundial, se ha visto un aumento considerable de diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, metabólicas (Ramírez et al., 2023), mentales y del comportamiento a lo largo de las diferentes etapas de la vida. Los efectos del estilo de vida y el cambio climático se han considerado causas probables que influyen negativamente en el desarrollo (Justulin et al., 2023).

Es posible que la exposición en el útero a contaminantes ambientales como las partículas pueda tener un impacto en la salud más adelante en la vida, incluso en el desarrollo del feto (Steinle et al., 2020). Usualmente el peso al nacer se usa en los estudios epidemiológicos como un indicador para evaluar los impactos en el desarrollo fetal y los resultados adversos del nacimiento. Se ha evidenciado de que la contaminación por partículas ambientales está asociada a reducciones estadísticamente significativas en el peso al nacer (Steinle et al., 2020). De igual manera, los bebés con bajo peso al nacer tienen mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y fisiopatologías crónicas más adelante en la vida (Nakano, 2020).

A nivel mundial, México ocupa el primer país en niños con sobrepeso y obesidad (Justulin et al., 2023). La persistencia del sobrepeso en la población de edad temprana induce que los individuos sean propensos a la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes en la edad adulta (Justulin et al., 2023). La DM2 es un trastorno del metabolismo de la glucosa caracterizada por hiperglucemia y actualmente es un problema de salud pública en el mundo. La DM se asocia con complicaciones que afectan a diversos órganos, como el corazón, el cerebro, los riñones, los nervios periféricos y la visión (Song et al., 2021).

Los pesos extremos de los bebés al nacer aumentan el riesgo de enfermedades metabólicas en adultos. Nacer pequeño para la edad gestacional (SGA) se ha relacionado con el síndrome metabólico del adulto, la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y renales. Casi el 40% de los individuos que nacen grandes para la edad gestacional (LGA) presentan obesidad cuando son adultos. Además, los recién nacidos LGA tienen un mayor riesgo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y neoplásicas. (Lazo-de-la-Vega-Monroy et al., 2020).

## AMPK y mTOR como sensores de nutrientes

### AMPK

La proteína quinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK) es un sensor de energía celular crucial. Una vez activado por la caída del estado energético, promueve la producción de ATP al aumentar la actividad o expresión de las proteínas involucradas en el catabolismo mientras conserva el ATP al desactivar las vías biosintéticas (Hardie et al., 2012). AMPK es una proteína quinasa heterotrimérica (Song et al., 2021), la cual está involucrada en el balance de energía de todo el organismo en respuesta a la disponibilidad de algunos nutrientes o de situaciones de estrés metabólico que actúan en el sistema nervioso central o en tejidos periféricos capaces de regular el consumo de alimentos y el gasto energético (Natalia Miranda et al., 2007).

La AMPK es un sensor metabólico que puede regular la homeostasis energética (Song et al., 2021), actúa como interruptor metabólico central en el metabolismo celular basado en su capacidad única para responder directamente a las fluctuaciones en la proporción de AMP: ATP. Una vez activada por el estado de baja energía, la AMPK fosforila sustratos reguladores clave y desactiva las vías biosintéticas anabólicas (Mukhopadhyay et al., 2015). Debido a que la glucosa y los aminoácidos estimulan la liberación de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas mediante la regulación de intermediarios metabólicos (Gleason et al., 2007), la AMPK juega un papel importante en la regulación de la diabetes ya que su estimulación puede retrasar la degeneración de los fotorreceptores en la diabetes mediante la regulación de la autofagia y la función mitocondrial para proporcionar una base eficaz para nuevas estrategias terapéuticas clínica de la retinopatía diabética (RD), la cual es un tipo de neurodegeneración de retina grave (Song et al., 2021), por lo que es un candidato atractivo para el control de la función de las células  $\beta$  (Gleason et al., 2007a).

La AMPK también está estrechamente asociada con la función mitocondrial y regula la degradación autofágica, lo que ayuda a mantener la homeostasis celular, inhibe la apoptosis y juega un papel importante en las enfermedades neurodegenerativas (Song et al., 2021).

Sin embargo, la AMPK influye no solo influye en el metabolismo energético sino también en el ritmo circadiano de la célula y ambos cambios favorecen la inducción de la senescencia celular en circunstancias específicas (Morsczeck et al., 2023). Se ha observado una relación directa entre una baja concentración de AMPK en placentas de recién nacidos LGA de madres con obesidad (Lazo-de-la-Vega-Monroy et al., 2020).

### MTOR

El objetivo mecanicista de la rapamicina (mTOR) es una molécula diana de la rapamicina en mamíferos, la cual está relacionada con el fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K) e interactúa con varias proteínas para formar dos complejos distintos denominados: complejo mTOR 1 (mTORC1) y 2 (mTORC2) (Laplanche & Sabatini, 2012). Están regulados por diversos estímulos endógenos y exógenos, como nutrientes, factores de crecimiento, energía, hormonas e hipoxia, y también pueden afectar el metabolismo de la glucosa. (Beetch & Alejandro, 2021).

Debido a que la desregulación de mTOR ocurre en enfermedades humanas, incluido el cáncer, la obesidad, la diabetes tipo 2 y la neurodegeneración, hay esfuerzos significativos en curso para dirigirse farmacológicamente a la vía de interés. mTOR desempeña un papel importante en los mecanismos generales e impulsados por la inflamación que sustentan la enfermedad cardiovascular. La inhibición de la señalización de mTOR reduce el tamaño del infarto de miocardio, mejora la remodelación funcional y reduce la carga general de aterosclerosis (Beetch & Alejandro, 2021). La ingesta excesiva de nutrientes promueve la

señalización a través de mTOR, que, a su vez, puede conducir a alteraciones de la señalización metabólica celular que conduce a la resistencia a la insulina y enfermedades relacionadas con la obesidad, como diabetes, enfermedades cardiovasculares y renales (González et al., 2020).

En embarazos complicados, se ha observado que la activación de mTOR placentario se reduce, lo que se correlaciona positivamente con el peso al nacer en bebés LGA de obesos y madres con diabetes gestacional (DMG) (Lazo-de-la-Vega-Monroy et al., 2020).

## Diabetes Mellitus Gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se caracteriza por la resistencia a la insulina identificada por primera vez durante el embarazo y se asocia con resultados adversos de salud perinatales a largo plazo, tanto en la mujer embarazada como en la descendencia (McIntyre et al., 2019). La reducción fisiológica de la sensibilidad a la insulina durante el embarazo es un marcador metabólico distintivo que conduce a la aparición de intolerancia a la glucosa y DMG. Según las estimaciones más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID), la DMG afecta aproximadamente al 14 % de los embarazos en todo el mundo, lo que representa aproximadamente 18 millones de nacimientos al año. Actualmente no existe una estrategia de tratamiento o prevención totalmente aceptada para la DMG, excepto la intervención en el estilo de vida (dieta y ejercicio) y, ocasionalmente, la terapia con insulina, que solo tiene una efectividad limitada debido a la resistencia a la insulina que a menudo está presente (Plows et al., 2018a), y el uso de fármacos antihiper glucémicos orales, se utilizan con más frecuencia.

### Factores de riesgo

Experimentos en humanos como en ratones han demostrado que existen una amplia gama de factores de riesgo maternos. Estos incluyen sobrepeso, obesidad, aumento de peso gestacional excesivo, dieta alta en grasas saturadas y azúcares refinados, origen étnico, polimorfismos genéticos, edad materna avanzada, ambiente intrauterino (bajo o alto peso al nacer); antecedentes familiares y personales de DMG, y otras enfermedades que confieren resistencia a la insulina, como síndrome de ovario poliquístico (Plows et al., 2018a).

### Fisiopatología

Durante el embarazo normal, el aumento de la resistencia a la insulina actúa como una adaptación para mejorar la transferencia de nutrientes materno-fetal y satisfacer las necesidades nutricionales del feto en desarrollo, particularmente en relación con los requerimientos de glucosa. Sin embargo, aproximadamente uno de cada seis embarazos en todo el mundo se ve afectado por la incapacidad del metabolismo de la madre para mantener la glucosa en niveles normales, con la combinación de resistencia a la insulina y secreción insuficiente de insulina que produce DMG (Chu & Godfrey, 2021a).

En el transcurso de la gestación, la sensibilidad a la insulina cambia según los requisitos del embarazo. Causada por un aumento en el nivel de hormonas gestacionales (progesterona, leptina, lactógeno placentario, cortisol) que son antagonistas de la insulina (Skibinska et al., 2021). Durante las primeras etapas de la gestación, la sensibilidad a la insulina aumenta, promoviendo la captación de glucosa en las reservas adiposas en preparación para las demandas energéticas del embarazo posterior (Chu & Godfrey, 2021b). Como resultado, la glucosa en sangre se eleva ligeramente y se transporta fácilmente a través de la placenta para impulsar el crecimiento del feto. Este leve estado de resistencia a la insulina promueve la producción de glucosa endógena y la descomposición de las reservas de grasa, lo que resulta en un mayor aumento de las concentraciones de glucosa en sangre y ácidos grasos libres. La producción excesiva de insulina en respuesta al consumo excesivo de energía y debido a la resistencia a la insulina, deteriora las células  $\beta$  pancreáticas con el tiempo, lo que nos lleva a la DMG (Plows et al., 2018b). En la mayoría de los casos, el desbalance entre la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina en distintos tejidos existe antes

del embarazo y puede ser progresivo, lo que representa un riesgo más alto para que la persona gestante desarrolle Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) después del embarazo y la descendencia desarrolle alteraciones metabólicas más severas (Chu & Godfrey, 2021b). Existen varios órganos y sistemas involucrados en la fisiopatología o son afectados por la DMG, como el páncreas, intestino, cerebro, músculo, hígado, placenta y el tejido adiposo.

1. **Disfunción de las células  $\beta$ :** se cree que es resultado de la excesiva y prolongada producción de insulina, por la alta demanda de glucosa. Se desconoce exactamente el mecanismo, sin embargo, los defectos pueden ocurrir a cualquier nivel: síntesis pro-insulina, modificaciones post-transcripcionales, etc. En estos casos, como en el embarazo, la reducción a corto plazo, pero dramática en la masa de células  $\beta$ , sobrecarga las células  $\beta$  restantes, lo que resulta en una secreción de insulina estimulada por glucosa severamente reducida y el agotamiento de las reservas internas de gránulos de insulina (Delghingaro-Augusto et al., 2009).
2. **Resistencia a la insulina crónica:** la resistencia a la insulina sucede cuando las células ya no responden adecuadamente a la insulina. A nivel molecular, usualmente se debe a una falla en el señalamiento de la insulina, resultando en una translocación inadecuada en la membrana plasmática del transportador de glucosa 4 (GLUT4)(Catalano, 2014). También se puede ver afectado debido a una concentración alta de ácidos grasos libres, por modificación de la citocinas proinflamatorias y adiponectina (Plows et al., 2018a).
3. **Tejido adiposo:** el embarazo temprano se caracteriza por un incremento de la masa de tejido adiposo, mientras el embarazo posterior por la movilización de grasas del tejido adiposo. Se cree que ambos procesos están limitados en DMG (Rojas-Rodríguez et al., 2015). La DMG se asocia con una diferenciación reducida de adipocitos y aumenta el tamaño de los adipocitos, acompañado de una expresión génica regulada a la baja de la señalización de insulina, esta combinación dificulta la capacidad de eliminar de manera segura el exceso de energía, lo que contribuye a la glucotoxicidad y toxicidad en otros órganos periféricos (Kautzky-Willer et al., 2003). Además, la obesidad, DM2 y DMG están asociadas a un incremento en el número de macrófagos en el tejido adiposo, que secretan citocinas proinflamatorias, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta IL-1 $\beta$ . Estos factores inducen resistencia a la insulina, ya sea disminuyendo la actividad tirosina quinasa del receptor de insulina, aumentando la fosforilación de serina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), o su degradación (Plows et al., 2018).
4. **Hígado:** la GDM está asociada con una alta regulación de la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis). Los factores comunes entre la vía de señalización de la insulina y las vías que controlan la gluconeogénesis, como fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), podrían contribuir a estos efectos (Plows et al., 2018a). El aumento de la ingesta de proteínas y la degradación muscular también pueden estimular el proceso al proporcionar un exceso de sustrato para la gluconeogénesis (Giorgino et al., 2005), a pesar de esto, el hígado no es el órgano principal responsable de DM2 o DMG (Nolan et al., 2011).
5. **Músculo cardíaco:** Existe una disminución en el número y en la función de las mitocondrias dentro de las células del músculo esquelético. Esto podría ser el resultado de la genética, la programación temprana de la vida o la inactividad crónica (Plows et al., 2018a).
6. **Estrés oxidativo:** Un ambiente hiperglucémico está asociado con el estrés oxidativo, y se ha informado que las mujeres con DMG producen un exceso de radicales libres y tienen mecanismos de eliminación de radicales libres deteriorados (Zhu et al., 2015). Las especies reactivas de oxígeno (ROS) inhiben la captación de glucosa estimulada por insulina al interferir con sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) y GLUT4 (Plows et al., 2018a).

7. **Microbiota intestinal:** los niños nacidos de madres con DMG pueden estar en riesgo de desregulación inmunológica. Se ha propuesto que la DMG desencadena la disbiosis del microbiota intestinal, es decir, el ecosistema microbiano intestinal alterado tanto en la madre como en el recién nacido (Wang et al., 2018), lo que podría conducir a la alteración de las subpoblaciones de células T, lo que a su vez implicaría en el mantenimiento de tolerancia inmune. Por lo tanto, es posible que los niveles alterados de células T en la madre tengan un impacto epigenético en la función inmunológica de la descendencia. (Chu & Godfrey, 2021a).

## Placenta y DMG

La glucosa es la principal fuente de energía para el feto y la placenta y, por lo tanto, debe estar disponible en todo momento. Por esta razón, no se requiere insulina para el transporte placentario de glucosa. En cambio, el transporte de glucosa ocurre a través de GLUT1, por difusión independiente de sodio mediada por transportadores (Augustin, 2010). La receptividad de la placenta a la captación de glucosa es particularmente sensible a la hiperglucemia materna, y esto contribuye directamente al aumento del crecimiento fetal y la macrosomía. La alteración en el transporte de aminoácidos contribuye al exceso de captación de proteínas, así como un incremento de la actividad del sistema A y L (Plows et al., 2018a). La mayoría de la alteración de la expresión de genes en la placenta por DMG ocurren en vías lipídicas y en 9% de vía de la glucosa (Radaelli et al., 2009). La alteración en el transporte placentario de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, deben tenerse en cuenta al analizar el impacto de la DMG en la función placentaria y el crecimiento fetal.

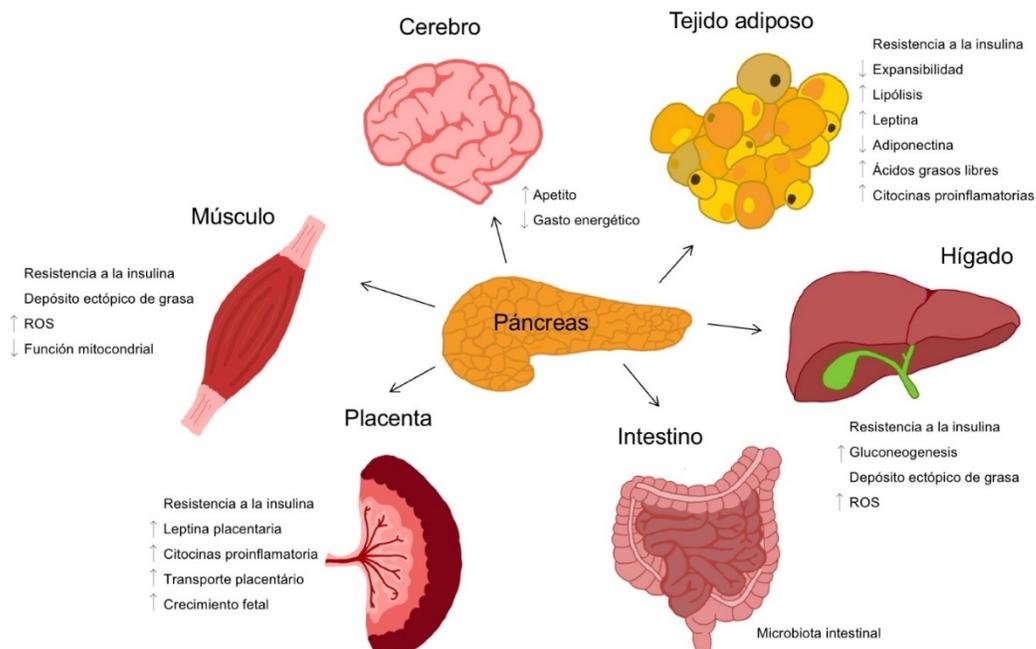


Figura 1 Diagrama resumen de la fisiopatología de DGM. Basado en: Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342> (Images in this figure were obtained from The Noun Project under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Brain and Gut by Hunotika; Liver by Lavmik; Pancreas by Arif Fajar Vulianto; Placenta by Charmeleon Design; Muscle by Misha Petrishchev).

## Diagnóstico

El estándar de oro para el tamizaje y criterio diagnóstico de DMG se estableció con base en los resultados de una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) de 75 g realizada entre las semanas 24 y 28 de gestación (Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes, 2020), de acuerdo con la Asociación Internacional de Diabetes (IAD) y la Criterios de la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio del Embarazo (IADPSG). Los criterios de diagnóstico de DMG de la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio del Embarazo (IADPSG, por sus siglas en inglés) para la OGTT de 75 g, así como los criterios de detección y diagnóstico de DMG utilizados en el enfoque de dos pasos, no se derivaron de datos en la primera mitad del embarazo, por lo que el diagnóstico de DMG en el embarazo temprano por los valores de glucosa plasmática en ayunas (FPG) o OGTT no se basa en la evidencia (McIntyre et al., 2016). El diagnóstico GDM se puede lograr con cualquiera de dos estrategias ("Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020," 2020)

1. El OGTT de 75 g de "un paso" derivado de los criterios IADPSG o
2. El enfoque anterior de "dos pasos" con 50 g (sin ayuno) seguida de una OGTT de 100 g para aquellos con resultados positivos, basada en el trabajo de interpretación de Carpenter y Coustan de los criterios más antiguos de O'Sullivan.

## Tratamiento

Existe confusión sobre si el tratamiento de la DMG es efectivo y en qué nivel de control glucémico producirá resultados beneficiosos sin aumentar el daño. Además, no está claro a qué nivel de hiperglucemia se debe iniciar el tratamiento farmacológico. Aunque las guías de práctica clínica del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés) recomiendan el asesoramiento nutricional como la opción terapéutica de primera línea, la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) aún no ha brindado ninguna recomendación específica para el manejo de la DMG (Association, 2014; Walker JD., 2008; Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, 2013; Poolsup et al., 2014). Las recomendaciones actuales para los niveles de glucemia deseados en pacientes con DMG son <96 mg/dl en ayunas, <140 mg/dl 1 hora después de la comida y <120 mg/dl a las 2 horas de la comida (Johns et al., 2018). Se recomienda una modificación intensiva del estilo de vida que involucre modificaciones nutricionales y actividad física como tratamiento de primera línea para la DMG (Mukerji & Feig, 2017). El manejo de la GDM debe ser en un entorno multidisciplinario con aporte conjunto de diabetes y obstetricia (Johns et al., 2018). La educación en la modificación del estilo de vida y el control de la glucosa en sangre capilar debe ser proporcionada por enfermeras y dietistas especialistas en diabetes (Johns et al., 2018). Las recomendaciones generales son cuatro veces al día realizadas en ayunas y en estado posprandial a intervalos de 1 o 2 h después de las comidas (Thompson et al., 2013; Mukerji & Feig, 2017), pero se puede individualizar entre mujeres con DMG.

La intervención en el estilo de vida, que comprende la modificación de la dieta, la actividad física y el control del peso, es un componente esencial del control de la DMG. Se estima que esta estrategia puede ser suficiente para alcanzar los objetivos de glucosa en sangre en hasta el 70-85 % de las mujeres diagnosticadas según los criterios de la ADA (American Diabetes Association, 2018; Johns et al., 2018). Los niveles medios de glucosa capilar <87 mg/dl están asociados con una mayor incidencia de bebés con un peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (Metzger et al., 2007; Poolsup et al., 2014). En un estudio, encontraron que la intervención dietética junto con el control de la glucosa era la opción terapéutica principal en todos los estudios que cumplían con los criterios de inclusión y que la terapia con insulina se iniciaba si la modificación de la dieta no lograba controlar los niveles glucémicos (Poolsup et al., 2014). En ensayos individuales, se observa que el control glucémico es difícil de lograr con una intervención dietética en pacientes con una forma más grave de la enfermedad, como se refleja en los criterios de diagnóstico

empleados en el estudio y el porcentaje de pacientes que requieren terapia con insulina (Crowther et al., 2005; Langer et al., 1989; Poolsup et al., 2014).

### Insulina

La insulina en inyecciones diarias únicas o múltiples ha sido tradicionalmente la terapia principal para la DMG cuando la modificación intensiva del estilo de vida es insuficiente para alcanzar los objetivos glucémicos durante el embarazo. La insulina no atraviesa la placenta debido a su gran tamaño molecular, excepto a dosis muy altas (CHALLIER et al., 1986). Se considera con un perfil de seguridad fetal, por lo que muchos organismos profesionales la consideran la opción terapéutica de primera línea para mujeres con DMG. Datos más recientes han sugerido que ciertos fármacos antihiper glucémicos orales (ADO), metformina y gliburida, pueden ser opciones de tratamiento alternativas aceptables para la DMG (Mukerji & Feig, 2017; Thompson et al., 2013; American Diabetes Association, 2018; Shanks, 2015). Tradicionalmente se ha utilizado como tratamiento de primera línea para la DMG después de un ensayo de modificación intensiva del estilo de vida cuando no se alcanzan los objetivos glucémicos. Por el contrario, la insulina debe ajustarse continuamente durante el embarazo para alcanzar los objetivos glucémicos y requiere educación y supervisión, preferiblemente en clínicas especializadas, por personal adecuadamente capacitado, sin embargo, también se considera en aquellos que no pueden tolerar los efectos secundarios de otros ADO. Los análogos en bolo de acción rápida aspart y lispro tienen resultados neonatales similares a la insulina regular, pero se prefieren a la insulina regular para usar en mujeres con DMG ya que se pueden lograr objetivos posprandiales con menos hipoglucemia (Toledano et al., 2016; Pettitt et al., 2007). Los análogos de insulina de acción prolongada, glargina y detemir, parecen seguros con resultados maternos/fetales similares en comparación con la insulina de Hagedorn con protamina neutra (NPH); sin embargo, hay más datos sobre el uso de NPH entre mujeres con DMG (Herrera et al., 2015).

### Antihiper glucémicos orales

Los antihiper glucémicos orales se utilizan cada vez más como terapia de primera línea para la DMG, ya que son más convenientes, menos costosos y pueden ser más aceptables en términos de administración y almacenamiento en comparación con la terapia de inyección de insulina (Camelo Castillo et al., 2014; Goetzl & Wilkins, 2002).

### Metformina

La metformina, un fármaco biguadina (antidiabético) de primera línea que mejora la hiper glucemia y la resistencia a la insulina. Disminuye la producción de glucosa hepática, aumenta la captación de glucosa periférica en los músculos y las células de los adipocitos, y disminuye la absorción intestinal de glucosa (Markowicz-Piasecka et al., 2017). También se sabe que la metformina aumenta la secreción del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) de las células intestinales (Mulherin et al., 2011). Debido a sus propiedades de baja unión a proteínas y bajo peso molecular, hacen que la metformina atraviese libremente la placenta (Charles et al., 2006; Vanky et al., 2005), y que la concentración detectada en cordón umbilical puede ser la misma o el doble a los niveles de sangre de la madre. Durante el embarazo, puede haber una mayor eliminación de metformina, lo que puede requerir una dosis más alta para un efecto terapéutico similar al final del embarazo (de Oliveira Baraldi et al., 2011; Eyal et al., 2010). El estudio más grande sobre el uso de metformina en la DMG se realizó en el ensayo MiG (uso de metformina en la DMG), en el que 751 mujeres con DMG fueron aleatorizadas para recibir metformina (empezando con 500 mg una o dos veces al día y aumentando hasta un máximo de 2500 mg según fuera necesario, con adición de insulina si no se alcanzaban los objetivos glucémicos) o sola, tras la incapacidad de alcanzar adecuadamente los objetivos glucémicos después de una modificación intensiva del estilo de vida con insulina (Rowan et al., 2008). Posteriormente, se observaron 2 años a los bebés nacidos de madres que participaron en el estudio MIG, y se llevó a cabo un proyecto de seguimiento llamado "Metformina en la diabetes gestacional: el seguimiento de los hijos" (por sus siglas en inglés, MiG TOFU). Mostró que, en el grupo de metformina, los niños tenían más tejido adiposo

subcutáneo, pero no hubo diferencia en la cantidad de tejido adiposo central, presión arterial o cualquier otro parámetro probado en comparación con los niños de grupo de insulina (Battin et al., 2015; Rowan et al., 2011). En una búsqueda bibliográfica exhaustiva, que incluía 16 estudios mostró un menor aumento de peso materno menos bebés LGA, menos casos de hipertensión inducida por el embarazo o eventos de hospitalización infantil en unidad de cuidados intensivos en el grupo de metformina en comparación con el grupo de insulina sola. No hubo incidencia de partos prematuros entre los dos grupos (Butalia et al., 2017).

## AMPK y metformina

La metformina actúa a través de la activación de AMPK, promoviendo la fisión mitocondrial para mejorar la respiración mitocondrial y restaurar su ciclo de vida. Sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes a los defectos mitocondriales placentarios en la DMG siguen sin estar claros. En humanos y modelos animales con resistencia a la insulina presentan disfunción mitocondrial (Wang et al., 2019), lo que conduce a reducciones en la utilización de nutrientes y la acumulación intracelular de lípidos y el desarrollo de insulina. Estos datos sugieren que la reducción de la densidad y función mitocondrial en el hígado de ratones obesos puede deberse a una fisión mitocondrial comprometida que da como resultado un ciclo de vida mitocondrial anormal. La metformina puede inhibir el glicerol 3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial (regulada negativamente por AMPK), lo que lleva a la supresión de la gluconeogénesis al impedir el uso de lactato (Madiraju et al., 2014). La activación de AMPK suprime la producción de glucosa hepática, aumentando la captación de glucosa periférica, con mejora del perfil de lípidos circulantes y reduciendo la inflamación (Gleason et al., 2007b). Colectivamente, conduce a la supresión de la expresión génica de la enzima limitante de la tasa en la vía gluconeogénica y la síntesis de ácidos grasos, junto con un aumento en la oxidación de ácidos grasos a través de la actividad mitocondrial disminuida (Y. Wang et al., 2019) lo que resulta en una mejora de la sensibilidad a la insulina.

Además de sus efectos hipoglucemiantes, el tratamiento con metformina se asocia con una reducción de la incidencia de enfermedades mediadas por la placenta. Varios metanálisis han informado una reducción de la hipertensión inducida por el embarazo en pacientes con DMG tratadas con metformina, en comparación con las tratadas con insulina (Tong et al., 2019). La terapia con metformina también reduce la incidencia de preeclampsia en pacientes embarazadas obesas sin diabetes (Syngelaki et al., 2016), y en comparación con el tratamiento con dieta sola, la metformina reduce el riesgo de que el feto sea pequeño para la edad gestacional entre las mujeres con DMG. Asimismo, la exposición a metformina también se ha asociado con niveles reducidos de citoquinas inflamatorias, TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en suero, placenta y tejido epiplón tomados de mujeres embarazadas (Anness et al., 2021).

## Ciencias Ómicas

'Ómicas' es un concepto relativamente nuevo y significa un dominio de la biología que termina en el sufijo -ómica, como la genómica, la proteómica o la metabolómica. Las tecnologías ómicas están dirigidas principalmente a cinco campos de investigación ómicos, genómica, transcriptómica, proteómica o metabolómica y farmacogenómica (ver Figura 3), (Karahalil, 2016).

Las ómicas han traído nuevas tecnologías y han se ha utilizado en la definición de tecnologías de dicho sufijo. Las tecnologías novedosas son: genómica y transcriptómica, que son perfiles de expresión génica, proteómica, que facilita el análisis global de proteínas, metabolómica, que representa la colección de todos los metabolitos y farmacogenómica y toxicogenómica, que revela la función dinámica y sus interacciones. Las tecnologías ómicas proporcionan la medición simultánea del número de proteínas/genes/metabolitos y permiten obtener datos a gran escala en poco tiempo (Karahalil, 2016). Con el tiempo, la ómica va creciendo y se agregan nuevos campos de estudio, por ejemplo, la lipidómica, que es el estudio de la estructura y función del conjunto completo de lípidos o la nutrigenómica, que es el estudio de cómo los alimentos afectan nuestros genes (Karahalil, 2016). El conocimiento de esta nueva tecnología ayuda a tener un conocimiento

más amplio de los distintos campos que se quiere estudiar y es una forma más rápida y eficiente de realizar una evaluación de cada uno de los aspectos que se va a considerar. Ver Figura 3.

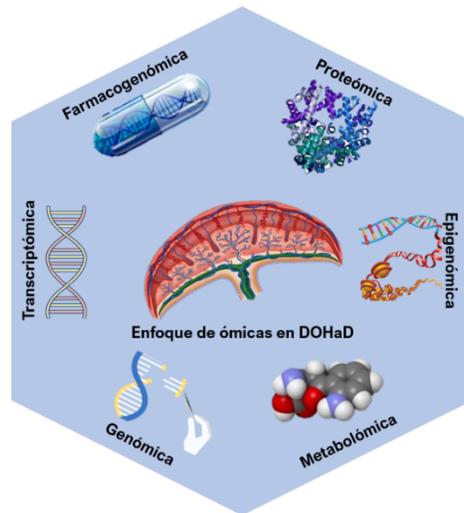


Figura 3. Múltiples enfoques de ómicos en DOHaD que se han utilizado para hacer nuevos descubrimientos. Imagen modificada de: (Jaremek et al., 2021)

## MicroARN

Los microARN (miARN) son una clase de pequeñas moléculas de ARN no codificantes que desempeñan un papel importante en la regulación de la expresión génica. Un mecanismo por el cual los miARN pueden contribuir a DOHaD es mediante la regulación de la expresión de genes implicados en el desarrollo, crecimiento y metabolismo de los órganos. Por ejemplo, se ha demostrado que algunas especies de miARN regulan la proliferación (He L et al., 2005) y diferenciación celular (Lee et al., 1993; Wightman et al., 1993) y la expresión anormal de estos miARN se ha asociado con una variedad de defectos fisiológicos y de desarrollo, que incluyen enfermedades cardiovasculares como la hipertrofia debido a la sobreexpresión del miR-133 (Carè et al., 2007) diabetes y obesidad (Fullston et al., 2013) así como trastornos del metabolismo del colesterol (Jeon et al., 2016).

## La ómica en el estudio de la placenta

La placenta humana es un órgano transitorio que permite el desarrollo del feto. La placenta regula el intercambio de nutrientes y gases entre la sangre materna y fetal, además, tiene funciones endocrinas muy específicas que cumplen un papel fundamental en el inicio y el mantenimiento del embarazo, la adaptación del organismo materno, el crecimiento y el desarrollo del feto, y el mecanismo del parto. (Tsatsaris et al., 2006)(Tsatsaris et al., 2006)

Las tecnologías ómicas proporcionan un enfoque holístico e integrador hacia el estudio de los sistemas biológicos. Estas tecnologías producen datos a gran escala sobre ADN, ARN, proteínas y/o metabolitos, que luego se organizan mediante herramientas computacionales para proporcionar un marco para la contribución jerárquica de las vías celulares integradas. (Jaremek et al., 2021)

El estudio de las ómicas en placenta está basado en llevar un análisis de los principales enfoques ómicos que existen como lo son proteómicas para analizar las proteínas expresadas en este órgano, la metabolómica para conocer los metabolitos presentes en la placenta, la genómica para estudiar la base genética del individuo, así como de sus próximas generaciones, la transcriptómica que muestra la cantidad de material

genético y por último las modificaciones del genoma en la epigenética. Teniendo en cuenta las diferentes circunstancias que tienen los neonatos, las madres y las placentas que se estudian. (Jaremek et al., 2021)

## **Apoyo de Ómicas en DOHaD**

Las tecnologías ómicas, se refiere a una variedad de técnicas de alto rendimiento que permiten el análisis simultáneo a gran escala de múltiples genes, proteínas o metabolitos. Estas tecnologías han llevado al desarrollo de disciplinas "ómicas", como la genómica, la proteómica y la metabolómica, que han revolucionado la investigación en los campos de la medicina, la biología y la salud pública.

En el contexto de DOHaD, las tecnologías ómicas se pueden utilizar para estudiar cambios en el genoma, el epigenoma y el proteoma en respuesta a exposiciones en la vida temprana (Meritxell et al., 2010). Los datos ómicos pueden ayudar a los investigadores a determinar qué genes, proteínas y metabolitos se ven alterados por los factores estresantes de la vida temprana y cómo estas alteraciones pueden contribuir al desarrollo de enfermedades más adelante en la vida.

Por ejemplo, los estudios ómicos han identificado variantes genéticas que están asociadas con un mayor riesgo de obesidad (Fullston et al., 2013) diabetes y enfermedades cardiovasculares en adultos que estuvieron expuestos a factores estresantes ambientales durante la vida fetal o la infancia. De manera similar, los estudios ómicos también han evaluado los efectos del microbioma. Como es el caso de, la colonización bacteriana alterada del tracto alimentario de los lechones, después de la exposición a antibióticos y al estrés en los primeros años de vida, se ha asociado con alteraciones del desarrollo inmunitario (Schokker et al., 2014)

Los estudios ómicos han evaluado los efectos de las exposiciones tempranas en el epigenoma, examinando cómo los cambios en la metilación del ADN las modificaciones de las histonas y la expresión del ARN no codificante (Vives-Usano et al., 2020) pueden estar involucrados en las consecuencias a largo plazo del estrés en el desarrollo.

En general, las contribuciones de las ómicas a la investigación DOHaD radican en su capacidad para proporcionar información sobre los mecanismos biológicos subyacentes que vinculan los factores estresantes ambientales de la vida temprana con los resultados de salud en la vida posterior. Al integrar los datos ómicos con otros factores biológicos, conductuales y sociales, los investigadores pueden desarrollar una comprensión más integral de cómo las exposiciones en la vida temprana pueden afectar la salud y los resultados de la enfermedad a largo plazo.

## **Limitantes actuales y perspectiva de futuro**

En el campo de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD), es importante destacar que el enfoque ha pasado de observar únicamente los factores de desarrollo que predisponen a la enfermedad a aquellos que promueven la salud y la resiliencia. Sin embargo, en el contexto del mundo contemporáneo, donde es probable que haya una "desigualdad" entre los entornos postinfantiles predichos y reales, muchos niños corren un riesgo potencial mayor de problemas de salud en el futuro. Además, los fetos y los bebés ahora se enfrentan a un número cada vez mayor de entornos evolutivamente novedosos, como la obesidad materna, las toxinas ambientales, la diabetes gestacional y la sobrealimentación infantil, que tienen un impacto crítico (Hanson & Gluckman, 2016)(Hanson & Gluckman, 2016). El trabajo futuro debería considerar un movimiento crítico y autorreflexivo que se aleje del presente, con una contextualización más robusta; y un mayor compromiso con la teoría social y la teoría y los enfoques de la epidemiología social, incluidos los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD), los determinantes sociales de la salud y la interseccionalidad (Zuckerman et al., 2023)(Zuckerman et al., 2023).

## Conclusiones

La placenta es un órgano el cual tiene un papel vital en el desarrollo del feto y se debe seguir estudiando como este interviene en la programación del metabolismo del nuevo ser vivo que desarrolla, además se condujo a conocer cómo se ven alteradas ciertas moléculas transportadoras de glucosa en este órgano en el caso de presentarse DMG y como su estudio plantea una base para predecir alguna enfermedad que el neonato pueda desarrollar en su etapa adulta y así poder prevenirla o tratarla.

Además, el estudio de nuevas tecnologías como son las ómicas abre la oportunidad de conocer las distintas alteraciones que puede presentar la placenta en distintas condiciones a las que estuvo presente la madre, esto da un paso más a poder predecir como se afecta al feto desde el punto de su concepción y como el metabolismo de los progenitores se ve envuelto en esta problemática que tiene muy poco tiempo de empezar a ser estudiada. Para de igual manera poder predecir el metabolismo que se le fue programado al feto y como se puede ver alterado en su desarrollo a lo largo de su vida.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo técnico y académico de la Lic. Vianey Guadalupe de Jesús Bravo Jiménez y del M.en C. Héctor Alfredo Valente Godínez. Proyecto apoyado por CIIC UG 131/2023 y CIIC UG 056/2023.

## Bibliografía/Referencias

- American Diabetes Association. (2018). 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Supplement\_1), S137–S143. <https://doi.org/10.2337/dc18-S013>
- Anness, A. R., Baldo, A., Webb, D. R., Khalil, A., Robinson, T. G., & Mousa, H. A. (2021). Effect of metformin on biomarkers of placental-mediated disease: A systematic review and meta-analysis. In *Placenta* (Vol. 107). <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.02.021>
- Association, A. D. (2014). American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(1).
- Augustin, R. (2010). The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. In *IUBMB Life* (Vol. 62, Issue 5). <https://doi.org/10.1002/iub.315>
- Battin, M. R., Obolonkin, V., Rush, E., Hague, W., Coat, S., & Rowan, J. (2015). Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: Follow up data from the MiG trial. *BMC Pediatrics*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0372-1>
- Beetch, M., & Alejandro, E. U. (2021). Placental mTOR Signaling and Sexual Dimorphism in Metabolic Health across the Lifespan of Offspring. *Children*, 8(11), 970. <https://doi.org/10.3390/children8110970>
- Butalia, S., Gutierrez, L., Lodha, A., Aitken, E., Zakariassen, A., & Donovan, L. (2017). Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 34(1). <https://doi.org/10.1111/dme.13150>
- Camelo Castillo, W., Boggess, K., Stürmer, T., Brookhart, M. A., Benjamin, D. K., & Jonsson Funk, M. (2014). Trends in Glyburide Compared With Insulin Use for Gestational Diabetes Treatment in the United States, 2000–2011. *Obstetrics & Gynecology*, 123(6), 1177–1184. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000285>
- Catalano, P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 31(3), 273–281. <https://doi.org/10.1111/dme.12381>
- Chu, A. H. Y., & Godfrey, K. M. (2021a). Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Programming. *Annals of Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1159/000509902>
- Chu, A. H. Y., & Godfrey, K. M. (2021b). Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Programming. *Annals of Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1159/000509902>

- Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. (2020). *Diabetes Care*, 43. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. (2013). American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 122(2 Pt 1).
- de Oliveira Baraldi, C., Lanchote, V. L., de Jesus Antunes, N., de Jesus Ponte Carvalho, T. M., Dantes Moisés, E. C., Duarte, G., & Cavalli, R. C. (2011). Metformin pharmacokinetics in nondiabetic pregnant women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67(10), 1027–1033. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1053-0>
- Delghingaro-Augusto, V., Nolan, C. J., Gupta, D., Jetton, T. L., Latour, M. G., Peshavaria, M., Madiraju, S. R. M., Joly, É., Peyot, M. L., Prentki, M., & Leahy, J. (2009). Islet beta cell failure in the 60% pancreatectomised obese hyperlipidaemic Zucker fatty rat: Severe dysfunction with altered glycerolipid metabolism without steatosis or a falling beta cell mass. *Diabetologia*, 52(6). <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1317-8>
- Eyal, S., Easterling, T. R., Carr, D., Umans, J. G., Miodovnik, M., Hankins, G. D. V., Clark, S. M., Risler, L., Wang, J., Kelly, E. J., Shen, D. D., & Hebert, M. F. (2010). Pharmacokinetics of Metformin during Pregnancy. *Drug Metabolism and Disposition*, 38(5), 833–840. <https://doi.org/10.1124/dmd.109.031245>
- Giorgino, F., Laviola, L., & Eriksson, J. W. (2005). Regional differences of insulin action in adipose tissue: Insights from in vivo and in vitro studies. In *Acta Physiologica Scandinavica* (Vol. 183, Issue 1). <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.2004.01385.x>
- Gleason, C. E., Lu, D., Witters, L. A., Newgard, C. B., & Birnbaum, M. J. (2007). The Role of AMPK and mTOR in Nutrient Sensing in Pancreatic  $\beta$ -Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 282(14), 10341–10351. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610631200>
- Goetzl, L., & Wilkins, I. (2002). Glyburide Compared to Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Cost Analysis. *Journal of Perinatology*, 22(5), 403–406. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210759>
- González, A., Hall, M. N., Lin, S.-C., & Hardie, D. G. (2020). AMPK and TOR: The Yin and Yang of Cellular Nutrient Sensing and Growth Control. *Cell Metabolism*, 31(3), 472–492. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.015>
- Hanson, M., & Gluckman, P. (2016). Commentary: Developing the future: life course epidemiology, DOHaD and evolutionary medicine. *International Journal of Epidemiology*, 45(4), 993–996. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw105>
- Hardie, D. G., Ross, F. A., & Hawley, S. A. (2012). AMPK: A nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 13, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/nrm3311>
- Herrera, K. M., Rosenn, B. M., Foroutan, J., Bimson, B. E., Al Ibraheemi, Z., Moshier, E. L., & Brustman, L. E. (2015). Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(3), 426.e1–426.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.010>
- Jaremek, A., Jeyarajah, M. J., Jaju Bhattad, G., & Renaud, S. J. (2021). Omics Approaches to Study Formation and Function of Human Placental Syncytiotrophoblast. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.674162>
- Jiang, S., Teague, A. M., Tryggstad, J. B., Jensen, M. E., & Chernausk, S. D. (2020). Role of metformin in epigenetic regulation of placental mitochondrial biogenesis in maternal diabetes. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65415-0>
- Johns, E. C., Denison, F. C., Norman, J. E., & Reynolds, R. M. (2018). Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 29, Issue 11). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004>
- Justulin, L. A., Zambrano, E., Ong, T. P., & Ozanne, S. E. (2023). Editorial: Early Life Epigenetic Programming of Health and Disease through DOHaD Perspective. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1139283>
- Kaldirim, M., Lang, A., Pfeiler, S., Fiegenbaum, P., Kelm, M., Bönner, F., & Gerdes, N. (2022). Modulation of mTOR Signaling in Cardiovascular Disease to Target Acute and Chronic Inflammation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.907348>

- Karahalil, B. (2016). Overview of Systems Biology and Omics Technologies. *Current Medicinal Chemistry*, 23(37), 4221–4230. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160926150617>
- Kautzky-Willer, A., Krssak, M., Winzer, C., Pacini, G., Tura, A., Farhan, S., Wagner, O., Brabant, G., Horn, R., Stingl, H., Schneider, B., Waldhäusl, W., & Roden, M. (2003). Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. *Diabetes*, 52(2). <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.244>
- Laplante, M., & Sabatini, D. M. (2012). mTOR Signaling in Growth Control and Disease. *Cell*, 149(2), 274–293. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.017>
- Lazo-de-la-Vega-Monroy, M.-L., Mata-Tapia, K.-A., Garcia-Santillan, J.-A., Corona-Figueroa, M.-A., Gonzalez-Dominguez, M.-I., Gomez-Zapata, H.-M., Malacara, J.-M., Daza-Benitez, L., & Barbosa-Sabanero, G. (2020). Association of placental nutrient sensing pathways with birth weight. *Reproduction*, 160(3), 455–468. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0186>
- Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2020. (2020). *Diabetes Care*, 43. <https://doi.org/10.2337/dc20-S014>
- Markowicz-Piasecka, M., Huttunen, K. M., Mateusiak, L., Mikiciuk-Olasik, E., & Sikora, J. (2017). Is Metformin a Perfect Drug? Updates in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Current Pharmaceutical Design*, 23(17). <https://doi.org/10.2174/1381612822666161201152941>
- McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., & Damm, P. (2019). Gestational diabetes mellitus. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
- McIntyre, H. D., Sacks, D. A., Barbour, L. A., Feig, D. S., Catalano, P. M., Damm, P., & McElduff, A. (2016). Issues with the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Early Pregnancy. In *Diabetes Care* (Vol. 39, Issue 1). <https://doi.org/10.2337/dc15-1887>
- Meritxell Gironella Cos. (2010). Transcriptómica (mARN y miR). *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 9(4), 160–164. [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(10\)70035-8](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(10)70035-8)
- Morsczeck, C., Reck, A., & Reichert, T. E. (2023). Changes in AMPK activity induces cellular senescence in human dental follicle cells. *Experimental Gerontology*, 172. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.112071>
- Mukerji, G., & Feig, D. S. (2017). Pharmacological Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Drugs*, 77(16). <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0807-0>
- Mukhopadhyay, S., Saqceña, M., Chatterjee, A., Garcia, A., Frias, M. A., & Foster, D. A. (2015). Reciprocal Regulation of AMP-activated Protein Kinase and Phospholipase D. *Journal of Biological Chemistry*, 290(11), 6986–6993. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.622571>
- Mulherin, A. J., Oh, A. H., Kim, H., Grieco, A., Lauffer, L. M., & Brubaker, P. L. (2011). Mechanisms Underlying Metformin-Induced Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 from the Intestinal L Cell. *Endocrinology*, 152(12), 4610–4619. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1485>
- Nakano, Y. (2020). Adult-Onset Diseases in Low Birth Weight Infants: Association with Adipose Tissue Maldevelopment. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 27(5), 397–405. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17039>
- Natalia Miranda, \*Armando R. Tova, Berenice Palacios, & Nimbe Torres. (2007). La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de Investigación Clínica*, 59(6), 458–469.
- Nolan, C. J., Damm, P., & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *The Lancet*, 378(9786). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
- Pettitt, D. J., Ospina, P., Howard, C., Zisser, H., & Jovanovic, L. (2007). Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 24(10), 1129–1135. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02247.x>
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018a). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>

- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018b). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Poolsup, N., Suksomboon, N., & Amin, M. (2014). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. In *PLoS ONE* (Vol. 9, Issue 3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092485>
- Radaelli, T., Lepercq, J., Varastehpour, A., Basu, S., Catalano, P. M., & Hauguel-De Mouzon, S. (2009). Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(2). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.019>
- Rojas-Rodriguez, R., Lifshitz, L. M., Bellve, K. D., Min, S. Y., Pires, J., Leung, K., Boeras, C., Sert, A., Draper, J. T., Corvera, S., & Moore Simas, T. A. (2015). Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 58(9). <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3662-0>
- Rowan, J. A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., & Moore, M. P. (2008). Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 2003–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>
- Rowan, J. A., Rush, E. C., Obolonkin, V., Battin, M., Woudes, T., & Hague, W. M. (2011). Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU) - Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, 34(10). <https://doi.org/10.2337/dc11-0660>
- Shanks, A. (2015). Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 10th Edition. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 72(14), 1239–1240. <https://doi.org/10.1093/ajhp/72.14.1239>
- Skibinska, M., Zurawska-Klis, M., Krekora, M., & Cypriak, K. (2021). Metformin administration during pregnancy — current insight. *Ginekologia Polska*, 92(1). <https://doi.org/10.5603/GP.A2020.0149>
- Song, S., Bao, S., Zhang, C., Zhang, J., Lv, J., Li, X., Chudhary, M., Ren, X., & Kong, L. (2021). Stimulation of AMPK Prevents Diabetes-Induced Photoreceptor Cell Degeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5587340>
- Steculorum, S. M., & Bouret, S. G. (2011). Maternal diabetes compromises the organization of hypothalamic feeding circuits and impairs leptin sensitivity in offspring. *Endocrinology*, 152(11), 4171–4179. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1279>
- Steinle, S., Johnston, H. J., Loh, M., Mueller, W., Vardoulakis, S., Tantrakarnapa, K., & Cherrie, J. W. (2020). In Utero Exposure to Particulate Air Pollution during Pregnancy: Impact on Birth Weight and Health through the Life Course. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8948. <https://doi.org/10.3390/ijerph17238948>
- Thompson, D., Berger, H., Feig, D., Gagnon, R., Kader, T., Keely, E., Kozak Bsn, S., Ryan, E., Sermer, M., & Pdt, C. V. (2013). Clinical Practice Guidelines Diabetes and Pregnancy Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Canadian Journal of Diabetes*, 37, S168–S183.
- Toledano, Y., Hadar, E., & Hod, M. (2016). Safety of insulin analogues as compared with human insulin in pregnancy. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(7), 963–973. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1182153>
- Tong, S., Joy Kaitu'u-Lino, T., Walker, S. P., & MacDonald, T. M. (2019). Blood-based biomarkers in the maternal circulation associated with fetal growth restriction. In *Prenatal Diagnosis* (Vol. 39, Issue 11). <https://doi.org/10.1002/pd.5525>
- Tsatsaris, V., Malassiné, A., Fournier, T., Handschuh, K., Schaaps, J.-P., Foidart, J.-M., & Evain-Brion, D. (2006). Placenta humana. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 42(2), 1–23. [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(06\)46493-6](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(06)46493-6)
- Walker JD. (2008). NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. *Diabetic Medicine*, 25(9), 1025–1027.
- Wang, J., Zheng, J., Shi, W., Du, N., Xu, X., Zhang, Y., Ji, P., Zhang, F., Jia, Z., Wang, Y., Zheng, Z., Zhang, H., & Zhao, F. (2018). Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*, 67(9). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315988>

Zhu, C., Yang, H., Geng, Q., Ma, Q., Long, Y., Zhou, C., & Chen, M. (2015). Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. *PLoS ONE*, *10*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126490>

Zuckerman, M. K., Malis, S. W., Dillon, D. D., Widrick, K. J., Adams, E. J., Hill, M. E., McKenna, M. K., Baumgartel, O. C., & Willis, H. D. (2023). Sex, gender, and sexuality in paleopathology: Select current developments and pathways forward. *International Journal of Paleopathology*, *41*, 8–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2023.02.002>