VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Transporte placentario de aminoácidos y diabetes gestacional: el papel regulador de la metformina sobre los transportadores SNAT y el crecimiento fetal.

Ximena Guadalupe Delgado Escobedo, Andrés Arturo Mojica Torres, Erick Israel Ruiz Ramírez[1],
Aranza Patricia Hernández Amador[2], Tania Berenice Diaz Tolentino[2], Jesús Emiliano López Enríquez[2], Gloria Barbosa Sabanero[2]
[1]Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato.
[2]Departamento de Ciencias médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, metformina, placenta, transportadores de aminoácidos, DOHaD.

Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones metabólicas más frecuentes en el embarazo, además de que constituye un problema de salud pública importante debido al aumento en la prevalencia a nivel mundial. La DMG se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales, tales como preeclampsia, macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal y aumenta el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 a largo plazo (Castorino *et al.,* 2024; Chen *et al.,* 2024; Semnani-Azad *et al.,* 2024; Ye *et al.,* 2022).

Las complicaciones de la DMG se deben, en gran medida, a las alteraciones en el ambiente intrauterino producidos por la hiperglucemia y los cambios químicos que ocurren en la placenta. La placenta es un órgano transitorio esencial para el desarrollo fetal, además de ser la interfaz entre la circulación materna y fetal, ejerce funciones endocrinas e inmunológicas y regula el intercambio de elementos esenciales para el crecimiento y desarrollo del feto, entre ellos el intercambio de oxígeno, glucosa, lípidos, vitaminas y aminoácidos (Aye *et al.,* 2025; Cindrova-Davies & Sferruzzi-Perri, 2022; Shimada *et al.,* 2024).

Entre los elementos de intercambio en la placenta, uno de los más importantes son los aminoácidos, ya que estos son indispensables para la síntesis de proteínas, la proliferación celular, la formación de tejidos y la programación metabólica fetal, por lo tanto, al ser moléculas tan importantes, cualquier alteración que afecte los mecanismos de transporte pueden repercutir significativamente en el crecimiento, desarrollo y programación fetal (Aye *et al.,* 2025; Cindrova-Davies & Sferruzzi-Perri, 2022; Mahindra *et al.,* 2025; Shimada *et al.,* 2024).

El transporte de aminoácidos a través de la placenta se realiza mediante sistemas especializados ubicados principalmente en la membrana microvellosa y la membrana basal del sincitiotrofoblasto (Cindrova-Davies & Sferruzzi-Perri, 2022; Mahindra *et al.,* 2025). Uno de los sistemas más importantes es el Sistema A, el cual es responsable del transporte activo de aminoácidos neutros no esenciales pequeños que incluyen a la alanina, glutamina y glicina. Este sistema se caracteriza porque utiliza el gradiente de sodio como fuerza impulsora. Se constituye por los transportadores SNAT1 (gen SLC38A1), SNAT2 (gen SLC38A2) y SNAT4 (gen SLC38A4); Estos desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del aporte de aminoácidos para promover un crecimiento y desarrollo fetal normal (Cindrova-Davies & Sferruzzi-Perri, 2022; Shimada *et al.,* 2024).

Diversos estudios han demostrado que la expresión y la actividad de los transportadores SNAT pueden modificarse en diferentes patologías de embarazo, entre ellas la DMG (Mahindra *et al.,* 2025; Shimada *et al.,* 2024). Estas alteraciones se relacionan con cambios en la señalización intracelular, particularmente en la vía mTOR (mammalian target of rapamycin), la cual regula la disponibilidad y actividad de los transportadores de aminoácidos en respuesta al estado nutricional y metabólico materno (Mahindra *et al.,* 2025; Shimada *et al.,* 2024). La hiperglucemia materna, la hiperinsulinemia, la inflamación crónica y el aumento en el estrés oxidativo generan alteraciones estructurales y funcionales en la placenta. Estas alteraciones pueden afectar la expresión de las proteínas transportadoras de nutrientes, entre ellas a los transportadores del sistema A (Mahindra *et al.,* 2025).

Otro punto importante a elucidar es el efecto que los tratamientos de DMG ejercen sobre la placenta, en este caso, sobre los transportadores de aminoácidos. De acuerdo con las guías internacionales de práctica clínica, el tratamiento inicial de la diabetes gestacional consiste en cambios del estilo de vida, tales como la actividad física regular, la terapia de nutrición médica y el automonitoreo de la glucosa capilar.("15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2026", 2026) Cuando estas medidas no permiten alcanzar los objetivos glucémicos establecidos, se opta por iniciar con tratamiento farmacológico. La insulina ha sido considerada el tratamiento de elección en la DMG, ya que hay amplia evidencia sobre eficacia en el control de la glucemia y seguridad al no atravesar la barrera placentaria, sin embargo, durante la última década el uso de metformina ha aumentado considerablemente y actualmente diversas guías, como las de la American Diabetes Association (ADA) y otras guías nacionales, la consideran una alternativa terapéutica en pacientes seleccionadas, especialmente cuando hay rechazo o dificultad para la administración de insulina.("15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2026", 2026; Castorino *et al.,* 2024) Se reconoce que la metformina atraviesa la barrera placentaria y alcanza concentraciones fetales similares a las maternas, y es por ello que los efectos directos sobre la placenta y el feto son objetos de investigación (Castorino *et al.,* 2024).

La metformina ejerce efecto hipoglucemiante principalmente por la activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), reduciendo así la producción hepática de glucosa y mejorando la sensibilidad a la insulina (Foretz *et al.,* 2023). La activación de AMPK puede modular negativamente la vía mTOR, por lo cual se ha sugerido que la metformina puede modificar la expresión y la actividad de los transportadores de aminoácidos del sistema A, disminuyendo la captación de aminoácidos por la placenta o alterando la disponibilidad de nutrientes para el feto (Foretz *et al.,* 2023). El interés por comprender la relación de la DMG, el tratamiento con metformina y los efectos sobre los transportadores SNAT ha aumentado en los últimos años, ya que estos mecanismos podrían explicar diferencias en el crecimiento fetal, tales como la macrosomía, el peso al nacer o la programación fetal.

A pesar de contar con múltiples estudios sobre la función placentaria en la diabetes gestacional y la evidencia relacionada con la expresión de los transportadores SNAT, especialmente en mujeres tratadas con metformina, la evidencia sigue siendo muy limitada y heterogénea entre estudios observacionales, de casos y controles y de cohortes, ya que hay diferencias importantes en la metodología, las variables, la población estudiada, los tratamientos administrados y las técnicas para cuantificar la expresión de los transportadores.

Objetivo

Recopilar, analizar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la expresión y actividad de los transportadores de aminoácidos del Sistema A (SNAT1, SNAT2 y SNAT 4) en la placenta de pacientes con embarazo fisiológico y con diabetes gestacional, así como evaluar la influencia de los tratamientos, particularmente con metformina, sobre dichos transportadores para así poder identificar alteraciones, mecanismos fisiopatológicos y la relación que puede existir con el crecimiento fetal.

Metodología

El proceso de selección de estudios se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la cual establece una guía estandarizada para la identificación, selección, evaluación e inclusión de estudios en revisiones sistemáticas, favoreciendo la transparencia y reproducibilidad del proceso metodológico (Page *et al.,* 2021). La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, así como en las plataformas editoriales Elsevier y Frontiers, utilizando como estrategia de búsqueda términos relacionados con los transportadores de aminoácidos placentarios en diabetes, con especial énfasis en los transportadores del sistema A (SNAT) y su participación en la diabetes mellitus gestacional. La estrategia de búsqueda permitió identificar inicialmente 24 registros, de los cuales 20 correspondieron a artículos recuperados mediante las bases de datos y plataformas bibliográficas consultadas, mientras que 4 registros adicionales fueron localizados a través de editoriales académicas, con el objetivo de ampliar la cobertura de la literatura disponible y reducir el riesgo de omitir estudios relevantes.

En la fase de cribado, los 24 registros fueron revisados y 3 artículos fueron descartados debido a que no fue posible acceder a su texto completo, ya que correspondían a publicaciones de acceso restringido y no contaban

con disponibilidad gratuita, lo que impidió evaluar su calidad metodológica y determinar si cumplían con los criterios establecidos para su inclusión en la revisión.

Posteriormente, 21 artículos pasaron a la etapa de evaluación de elegibilidad, donde fueron analizados de manera detallada considerando los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Se incluyeron artículos de revisión e investigaciones originales publicados a partir del año 2015, escritos en inglés, que evaluaran los transportadores de aminoácidos del sistema A (SNAT1, SNAT2 o SNAT4) en tejido placentario humano, relacionados con diabetes mellitus gestacional y que estuvieran disponibles en texto completo de acceso libre. Por otra parte, se excluyeron cartas al editor, estudios realizados exclusivamente en modelos animales o líneas celulares sin análisis de tejido placentario humano, investigaciones que no abordaran específicamente los transportadores SNAT, estudios enfocados en otras patologías del embarazo distintas de la diabetes gestacional y aquellos cuyo texto completo no se encontraba disponible de forma gratuita. Como resultado de esta evaluación, 10 estudios fueron excluidos por no cumplir con los requisitos metodológicos o temáticos establecidos para responder la pregunta de investigación.

Tras este proceso permanecieron 11 artículos potencialmente elegibles; sin embargo, se identificó un registro duplicado, el cual fue eliminado para evitar la inclusión repetida de la misma evidencia científica. Finalmente, 10 estudios cumplieron todos los criterios de selección y fueron incluidos en la revisión final.

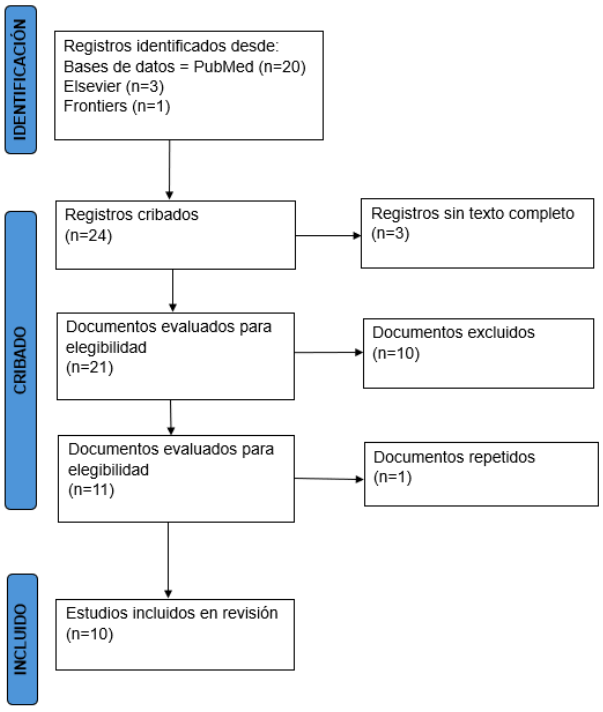


Figura 1. Modelo PRISMA

Resultados

Los estudios seleccionados evidencian que la placenta responde de manera dinámica a las alteraciones del ambiente metabólico materno mediante modificaciones en la expresión, localización y actividad de los transportadores de aminoácidos pertenecientes a la familia SLC38, particularmente SNAT1, SNAT2 y SNAT4. En conjunto, los resultados indican que estos transportadores desempeñan un papel fundamental en la regulación del suministro de aminoácidos al feto y en la adaptación placentaria durante condiciones metabólicas alteradas como la diabetes gestacional, diabetes mellitus tipo 2, obesidad materna y alteraciones del crecimiento fetal.

Diversos estudios han demostrado que SNAT2 representa uno de los transportadores del sistema A con mayor relevancia funcional en la placenta, ya que se identificaron alteraciones en la proteína madura de SNAT2 en placentas humanas asociadas con alteraciones del crecimiento fetal, demostrando que los cambios en este transportador pueden ocurrir mediante mecanismos postranscripcionales y no necesariamente por modificaciones en la expresión del ARN mensajero. Esto sugiere que la regulación de SNAT2 depende de mecanismos adicionales como la maduración proteica, estabilidad del transportador y su disponibilidad en la membrana plasmática (Barroso *et al.,* 2023). Su importancia funcional fue demostrada mediante un modelo murino con reducción específica de SNAT2 placentario, en donde se observó una disminución en la captación de aminoácidos del sistema A y alteraciones en el crecimiento fetal. Además, se encontró una asociación entre la disminución de SLC38A2 humano y casos de restricción del crecimiento fetal, demostrando que SNAT2 no solamente representa un marcador asociado a cambios placentarios, sino un regulador directo del aporte de nutrientes necesario para el desarrollo fetal (Vaughan *et al.,* 2021).

También se ha evaluado la expresión placentaria de SNAT2 y SNAT4 en embarazos con recién nacidos pequeños, adecuados y grandes para la edad gestacional, considerando además la presencia de obesidad materna. Los resultados demuestran que la expresión de estos transportadores varía dependiendo del estado metabólico materno y del fenotipo de crecimiento fetal, indicando que la regulación del transporte de aminoácidos no responde únicamente a la glucosa materna, sino también a factores como inflamación, metabolismo lipídico y composición corporal materna (Garcia-Santillan *et al.,* 2022). De manera similar se analizaron placentas humanas de mujeres con diabetes mellitus tipo 2, y se encontraron modificaciones en la expresión y actividad de transportadores placentarios de aminoácidos, incluyendo SNAT1, SNAT2 y SNAT4. Estos resultados mostraron que las alteraciones en estos transportadores se relacionan con cambios en el crecimiento fetal y la adiposidad neonatal, destacando que un ambiente materno caracterizado por alteraciones metabólicas puede modificar la capacidad de la placenta para regular el transporte de nutrientes (Castillo-Castrejon *et al.,* 2021).

En el contexto específico de la diabetes gestacional, se ha demostrado que las placentas provenientes de embarazos con diabetes gestacional y macrosomía fetal presentan una activación aumentada de la vía IGF-1/mTOR. Se propone que el hiperinsulinismo materno y el incremento de factores de crecimiento favorecen la activación de mTORC1, promoviendo un ambiente placentario con mayor capacidad anabólica y una regulación alterada de los transportadores de aminoácidos, contribuyendo al crecimiento fetal excesivo (Shang y Wen, 2018). Esta relación entre metabolismo materno y transporte placentario demuestra que la diabetes gestacional no siempre induce modificaciones globales en todos los transportadores placentarios, sugiriendo que la respuesta adaptativa depende del fenotipo materno-fetal y que factores como el peso neonatal pueden modificar la interpretación de los cambios observados en la placenta (Mahindra *et al.,* 2025). La regulación de estas alteraciones parece estar estrechamente relacionada con vías sensibles al estado energético celular, ya que modificaciones en la señalización de mTOR en células trofoblásticas humanas afectan la función placentaria, resaltando la importancia de esta vía en la regulación del crecimiento celular y del transporte de nutrientes. Esto apoya la idea de que mTORC1 funciona como un punto de integración entre señales nutricionales y la actividad de transportadores placentarios como los pertenecientes a la familia SLC38 (Francis *et al.,* 2025). Además, se integra evidencia sobre la regulación de transportadores placentarios durante la diabetes gestacional, destacando la participación de señales hormonales como leptina e insulina en la modulación de vías como PI3K/Akt/mTOR. Estas alteraciones hormonales características de la diabetes gestacional pueden modificar la expresión y función de transportadores de aminoácidos, favoreciendo cambios en la disponibilidad de nutrientes para el feto (Guadix *et al.,* 2023).

Respecto al tratamiento farmacológico de la diabetes gestacional, se ha demostrado que la metformina puede ejercer efectos directos sobre la placenta mediante la activación de AMPK y la regulación de procesos metabólicos relacionados con la función mitocondrial. Esto resulta relevante debido a que AMPK actúa como un regulador negativo de mTORC1, por lo que la acción de la metformina podría modificar indirectamente procesos dependientes de esta vía, incluyendo aquellos relacionados con el transporte placentario de nutrientes (Jiang *et al.,* 2020).

De igual manera, se resalta la importancia de los aminoácidos durante el embarazo y su papel en la programación metabólica fetal bajo el concepto DOHaD, ya que las alteraciones en la disponibilidad y transporte de aminoácidos durante etapas críticas del desarrollo pueden generar modificaciones permanentes en la fisiología de la descendencia, reforzando la importancia de estudiar los mecanismos que regulan el transporte placentario (Tain & Hsu, 2024).

VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Discusión

El análisis de la literatura pone de manifiesto que el transportador de aminoácidos SNAT2 (SLC38A2) desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis nutricional durante la gestación, al participar en el transporte activo de aminoácidos neutros desde la circulación materna hacia el feto a través del sistema A. Este proceso resulta indispensable para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo fetal, ya que los aminoácidos no solo constituyen los principales sustratos para la síntesis proteica, sino que también intervienen en múltiples procesos metabólicos, de señalización celular y diferenciación tisular. En este sentido, diversos estudios coinciden en que la alteración de la expresión o de la actividad funcional de SNAT2 puede modificar la disponibilidad de nutrientes hacia el feto y favorecer la aparición de alteraciones en el crecimiento fetal. Se demostró experimentalmente que la disminución específica de SLC38A2/SNAT2 en la placenta ocasiona una reducción significativa del transporte de aminoácidos y del crecimiento fetal, evidenciando que este transportador constituye un elemento esencial para la función placentaria y la adecuada transferencia de nutrientes (Vaughan *et al.,* 2021). Estos hallazgos respaldan la importancia fisiológica de SNAT2 y permiten comprender por qué las alteraciones de este transportador podrían involucrarse en las complicaciones observadas en embarazos complicados por diabetes gestacional.

La evidencia analizada indica que la diabetes gestacional modifica profundamente el ambiente metabólico y endocrino de la placenta. La hiperglucemia materna, la hiperinsulinemia, el incremento de citocinas proinflamatorias y las alteraciones hormonales propias de esta enfermedad generan adaptaciones placentarias encaminadas a mantener el suministro de nutrientes al feto. Sin embargo, cuando estos mecanismos compensatorios se encuentran desregulados, pueden favorecer un aumento excesivo del transporte de aminoácidos y contribuir al desarrollo de macrosomía fetal. La diabetes gestacional se asocia con modificaciones en la actividad de diversos transportadores placentarios de nutrientes, particularmente aquellos pertenecientes al sistema A, sugiriendo que estos cambios representan una respuesta adaptativa frente al ambiente hiperglucémico (Castillo-Castrejon *et al.,* 2021). También se señala que las alteraciones en la regulación molecular de SNAT2 podrían modificar la disponibilidad de aminoácidos para el feto, repercutiendo directamente sobre el crecimiento fetal y la programación metabólica durante la vida intrauterina (Guadix *et al.,* 2023).

No obstante, los resultados disponibles no son completamente consistentes respecto al comportamiento específico de SNAT2 durante la diabetes gestacional. Mientras algunos estudios describen un incremento de la actividad del sistema A asociado con una mayor captación de aminoácidos por la membrana microvellosa del sincitiotrofoblasto, otros no identifican modificaciones significativas en la expresión génica del transportador. Un ejemplo de ello es el estudio de Araujo y colaboradores**,** quienes evaluaron el transporte placentario de L-metionina y observaron que la diabetes gestacional modificó la participación relativa de distintos transportadores de aminoácidos sin detectar diferencias significativas en la expresión de SNAT2 a nivel de ARN mensajero (Araujo *et al.,* 2013). Este hallazgo sugiere que las adaptaciones observadas durante la diabetes gestacional podrían depender más de cambios funcionales o postranscripcionales que de modificaciones en la expresión génica del transportador. Asimismo, se plantea que la heterogeneidad de los resultados publicados podría explicarse por diferencias en el control glucémico materno, la presencia de obesidad, el tratamiento recibido durante el embarazo, la edad gestacional al momento del parto y los criterios diagnósticos empleados para definir la diabetes gestacional.

Otro aspecto relevante identificado en la presente revisión corresponde a la regulación de SNAT2 mediante diversas vías de señalización intracelular. La literatura demuestra que factores como la insulina, la leptina, la disponibilidad de aminoácidos y las vías PI3K/Akt, mTOR y AMPK participan de manera coordinada en el control del transporte placentario de nutrientes. Estas rutas permiten que la placenta adapte el transporte de aminoácidos a las necesidades metabólicas maternas y fetales; sin embargo, durante la diabetes gestacional este delicado equilibrio puede alterarse debido al estado de resistencia a la insulina y a la inflamación crónica de bajo grado característica de esta enfermedad. Se destaca que SNAT2 constituye uno de los principales efectores de estas vías de señalización, por lo que cualquier alteración en su regulación podría repercutir directamente sobre el metabolismo placentario (Guadix *et al.,* 2023). Esta hipótesis se ve reforzada por los hallazgos en placentas provenientes de embarazos con diabetes gestacional y recién nacidos grandes para la edad gestacional, que presentaban una mayor activación de Akt y mTOR, acompañada de una disminución de la fosforilación de AMPK (Hung *et al.,* 2021). Estos resultados sugieren que la activación sostenida de vías anabólicas podría favorecer un incremento del transporte de nutrientes hacia el feto y contribuir al desarrollo de macrosomía, constituyendo un posible mecanismo fisiopatológico mediante el cual la diabetes gestacional altera la función placentaria (Castillo-Castrejon *et al.,* 2021).

Respecto al tratamiento farmacológico, la metformina ha adquirido un papel cada vez más relevante como alternativa terapéutica para el manejo de la diabetes gestacional, debido a que mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la producción hepática de glucosa y presenta resultados perinatales comparables a los obtenidos con la insulinoterapia en mujeres adecuadamente seleccionadas. Sin embargo, además de sus efectos sistémicos, en los últimos años ha surgido un creciente interés por comprender su acción directa sobre la placenta y los mecanismos moleculares involucrados en la regulación del transporte de nutrientes. En este contexto la metformina ejerce parte de sus efectos mediante la activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), favoreciendo la biogénesis mitocondrial, mejorando el metabolismo energético celular y regulando procesos epigenéticos relacionados con la función placentaria. Debido a que AMPK actúa como un regulador negativo de la vía mTOR, la activación de esta proteína podría modular indirectamente el transporte placentario de aminoácidos y, por consiguiente, la actividad de transportadores como SNAT2 (Jiang *et al.,* 2020). No obstante, hasta el momento no existe evidencia suficiente que demuestre de manera directa que la metformina modifica la expresión o la actividad específica de SNAT2 en placentas de embarazos complicados por diabetes gestacional, por lo que esta relación continúa representando un importante vacío de conocimiento (Guadix *et al.,* 2023).

Existen hallazgos que fortalecen esta hipótesis al demostrar que las placentas provenientes de embarazos con diabetes gestacional y recién nacidos grandes para la edad gestacional presentan un incremento en la activación de Akt y mTOR, acompañado de una disminución en la actividad de AMPK. Este patrón de señalización favorece un estado anabólico que incrementa la disponibilidad de nutrientes para el feto y podría explicar, al menos parcialmente, la elevada frecuencia de macrosomía observada en esta enfermedad (Hung *et al.,* 2021). Los resultados permiten plantear que la metformina podría ejercer un efecto modulador sobre estas vías de señalización al restaurar parcialmente la actividad de AMPK y disminuir la hiperactivación de mTOR; sin embargo, esta hipótesis aún requiere confirmación mediante estudios que evalúen simultáneamente la expresión y actividad funcional de SNAT2 en tejido placentario humano (Hung *et al.,* 2021; Jiang *et al.,* 2020).

Otro aspecto de interés identificado durante la revisión corresponde al transporte placentario de la metformina. A diferencia de otros fármacos utilizados durante el embarazo, la metformina atraviesa la placenta mediante transportadores de cationes orgánicos, principalmente OCT3, permitiendo que el feto alcance concentraciones similares a las maternas (Lee *et al.,* 2018). Esta característica ha generado preocupación acerca de sus posibles efectos sobre el desarrollo fetal y ha motivado múltiples investigaciones dirigidas a esclarecer sus mecanismos de acción en la placenta. Aunque los estudios disponibles indican que la metformina no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas y que sus beneficios clínicos superan los posibles riesgos en mujeres con diabetes gestacional, aún se desconoce si la exposición fetal prolongada puede modificar de manera directa la regulación de transportadores de aminoácidos como SNAT2 o inducir cambios metabólicos a largo plazo en la descendencia. En consecuencia, comprender la interacción entre la metformina, los transportadores placentarios y las vías de señalización celular representa una línea de investigación prioritaria (Jiang *et al.,* 2020).

Por otra parte, existen resultados que aportan evidencia adicional sobre la importancia de la vía mTOR en la regulación del transporte placentario de aminoácidos. Estas investigaciones demuestran que la inhibición de mTOR reduce significativamente la actividad del sistema A y limita la captación de aminoácidos esenciales para el crecimiento fetal, confirmando que esta vía constituye uno de los principales mecanismos reguladores del transporte placentario de nutrientes (McIntyre *et al.,* 2020). Dicho estudio, aunque se desarrolló en un contexto diferente al de la diabetes gestacional, coincide en señalar que las alteraciones en la señalización de mTOR modifican la capacidad de la placenta para transportar aminoácidos hacia el feto. En conjunto, estos resultados apoyan la hipótesis de que la regulación de SNAT2 depende estrechamente del equilibrio entre las vías AMPK y mTOR, las cuales se encuentran alteradas durante la diabetes gestacional (McIntyre *et al.,* 2020; Hung *et al.,* 2021; Guadix *et al.,* 2023).

Las diferencias observadas entre los estudios analizados pueden atribuirse, en gran medida, a la heterogeneidad de sus diseños metodológicos. Mientras algunos trabajos evaluaron tejido placentario humano obtenido al término de la gestación, otros utilizaron modelos experimentales *in vitro*, cultivos de trofoblastos, explantes placentarios o modelos animales con silenciamiento específico de SNAT2. Cada uno de estos modelos presenta ventajas y limitaciones particulares. Los estudios *in vitro* permiten controlar variables ambientales y analizar mecanismos moleculares específicos; sin embargo, no reproducen completamente la compleja interacción materno-fetal presente durante el embarazo (Vaughan *et al.,* 2021). Por el contrario, los estudios realizados en tejido placentario humano reflejan de manera más fiel el entorno fisiopatológico de la diabetes gestacional, aunque presentan una elevada variabilidad clínica asociada al grado de control glucémico,

el índice de masa corporal materno, la presencia de obesidad, la edad gestacional al nacimiento, el tratamiento farmacológico recibido y los criterios diagnósticos empleados (Castillo-Castrejon *et al.,* 2021; Araujo *et al.,* 2013; Tain & Hsu, 2024). Asimismo, algunos autores cuantificaron únicamente la expresión génica de SNAT2 (McIntyre *et al.,* 2020), mientras que otros evaluaron la abundancia proteica o la actividad funcional del sistema A (Jiang *et al.,* 2020), dificultando la comparación directa de los resultados. Estas diferencias metodológicas probablemente expliquen la falta de consenso respecto al comportamiento específico de SNAT2 durante la diabetes gestacional.

Desde el punto de vista clínico, comprender los mecanismos que regulan SNAT2 resulta de gran importancia debido a que las alteraciones en el transporte placentario de aminoácidos pueden contribuir al desarrollo de complicaciones obstétricas como la macrosomía fetal y favorecer procesos de programación metabólica asociados con un mayor riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares durante la vida adulta de la descendencia (Vaughan *et al.,* 2021). La evidencia disponible indica que la regulación de este transportador depende de una compleja interacción entre factores metabólicos, hormonales y moleculares, por lo que SNAT2 representa un posible biomarcador de disfunción placentaria y un potencial blanco terapéutico para futuras estrategias dirigidas a optimizar el transporte de nutrientes durante el embarazo (Guadix *et al.,* 2023). No obstante, la información disponible continúa siendo limitada y aún no permite establecer con certeza si las modificaciones observadas en la expresión o actividad de SNAT2 constituyen una causa directa del crecimiento fetal alterado o una respuesta adaptativa frente al ambiente metabólico característico de la diabetes gestacional (Castillo-Castrejon *et al.,* 2021).

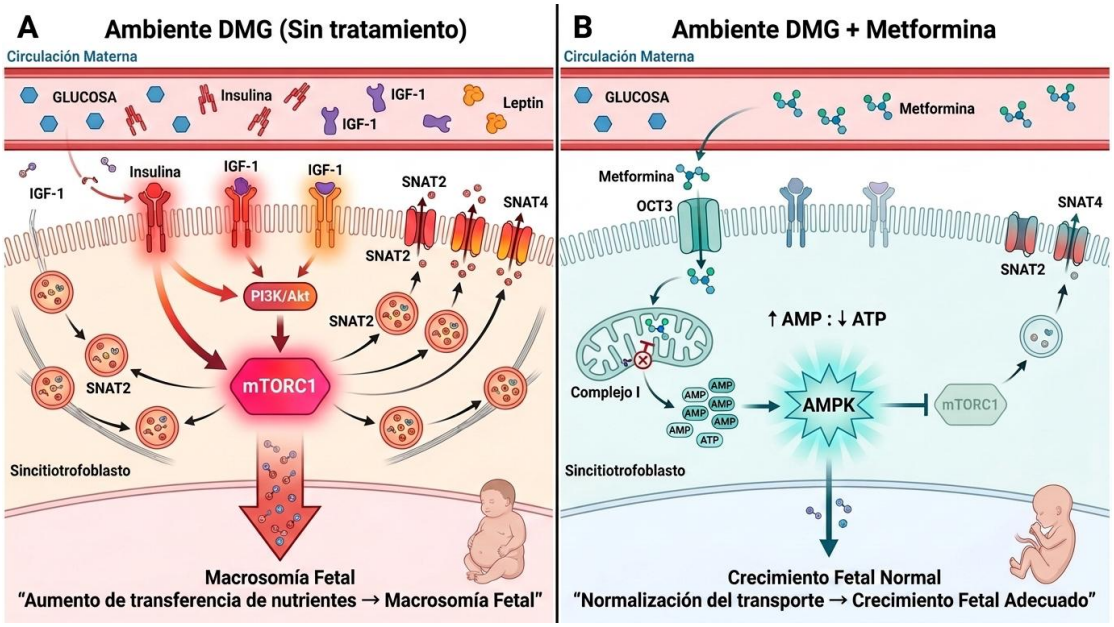


Figura 2. Mecanismo propuesto para la regulación de los transportadores de aminoácidos SNAT mediada por metformina en el sincitiotrofoblasto durante la DMG. (A) En el ambiente de la DMG sin tratamiento, el hiperinsulinismo materno y el aumento de factores de crecimiento (como IGF-1) activan la cascada de señalización intracelular PI3K/Akt, lo que conduce a la hiperactivación de mTORC1. Esto promueve una mayor traslocación de vesículas que contienen al transportador SNAT2 hacia la membrana apical, incrementando el flujo de aminoácidos hacia la circulación fetal y favoreciendo el desarrollo de macrosomía. (B) En el ambiente de DMG con administración de metformina, el fármaco ingresa a la célula a través del transportador OCT3. A nivel mitocondrial, la metformina inhibe parcialmente el Complejo I de la cadena respiratoria, alterando el equilibrio energético celular al incrementar la relación AMP/ATP. Este cambio activa a la AMPK, la cual actúa como un inhibidor de mTORC1, atenuando la traslocación excesiva de SNAT2 a la membrana. La reducción en la densidad de los transportadores normaliza la transferencia de nutrientes, promoviendo un crecimiento fetal adecuado. DMG: Diabetes Mellitus Gestacional; IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (Insulin-like Growth Factor 1); PI3K: Fosfoinositido 3-cinasa; Akt: Proteína cinasa B; mTORC1: Complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1); SNAT: Transportador de aminoácidos neutros acoplado a sodio (Sodium-coupled Neutral Amino acid Transporter); OCT3: Transportador de cationes orgánicos 3; AMP: Adenosín monofosfato; ATP: Adenosín trifosfato; AMPK: Proteína cinasa activada por AMP. Figura creada con FigureLabs (https://figurelabs.ai).

Conclusiones

La DMG incrementa el transporte placentario de aminoácidos a través de la sobreexpresión de SNAT2, mediada por la vía IGF-1/mTORC1, lo que podría explicar la macrosomía. La evidencia actual sugiere que la metformina contrarresta este efecto al activar la AMPK e inhibir a mTORC1, normalizando el flujo de nutrientes hacia el feto. Sin embargo, se requieren estudios clínicos prospectivos para validar este mecanismo *in vivo* y evaluar su impacto en la programación metabólica fetal.

Financiamiento

Convocatoria Institucional de Investigación Científica de la Universidad de Guanajuato (CIICUG 327/2026).

Referencias

American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2026). 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care*, 49(Supplement_1), S321–S338. https://doi.org/10.2337/dc26-S015

Araújo, J. R., Correia-Branco, A., Ramalho, C., Gonçalves, P., Pinho, M. J., Keating, E., & Martel, F. (2013). l-Methionine Placental Uptake: Characterization and Modulation in Gestational Diabetes Mellitus. *Reproductive Sciences*, *20*(12), 1492-1507. https://doi.org/10.1177/1933719113488442

Aye, I. L. M. H., Tong, S., Charnock-Jones, D. S., & Smith, G. C. S. (2025). The human placenta and its role in reproductive outcomes revisited. *Physiological Reviews*, *105*(4), 2305-2376. https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2024

Barroso, E., Díaz, M., Reguera, A. C., Peyman, M., Balsinde, J., Jurado-Aguilar, J., Zhang, M., Rostami, A., Palomer, X., Ibáñez, L., & Vázquez-Carrera, M. (2023). CHOP upregulation and dysregulation of the mature form of the SNAT2 amino acid transporter in the placentas from small for gestational age newborns. *Cell Communication And Signaling*, *21*(1), 326. https://doi.org/10.1186/s12964-023-01352-5

Castillo-Castrejon, M., Yamaguchi, K., Rodel, R. L., Erickson, K., Kramer, A., Hirsch, N. M., Rolloff, K., Jansson, T., Barbour, L. A., & Powell, T. L. (2021). Effect of type 2 diabetes mellitus on placental expression and activity of nutrient transporters and their association with birth weight and neonatal adiposity. *Molecular And Cellular Endocrinology*, *532*, 111319. https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111319

Castorino, K., Osumili, B., Lakiang, T., Banerjee, K. K., Goldyn, A., & De Oliveira, C. P. (2024). Insulin Use During Gestational and Pre-existing Diabetes in Pregnancy: A Systematic Review of Study Design. *Diabetes Therapy*, *15*(5), 929-1045. https://doi.org/10.1007/s13300-024-01541-6

Chen, K., Tang, L., Wang, X., Li, Y., Zhang, X., Cui, S., Chen, W., Jin, Z., & Zhu, D. (2024). Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers In Endocrinology*, *15*, 1486861. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1486861

Cindrova-Davies, T., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2022). Human placental development and function. *Seminars In Cell And Developmental Biology*, *131*, 66-77. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.03.039

Foretz, M., Guigas, B., & Viollet, B. (2023). Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nature Reviews Endocrinology*, *19*(8), 460-476. https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4

Francis, E. C., Shimada, H., Powell, T. L., Boyle, K. E., Dabelea, D., Jansson, T., & Rosario, F. J. (2025). Normalization of trophoblast mTOR signaling rescues impaired function in primary human trophoblast cells isolated from pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Cell Death Discovery*, *11*(1), 513. https://doi.org/10.1038/s41420-025-02801-5

Garcia-Santillan, J., Lazo-De-La-Vega-Monroy, M., Rodriguez-Saldaña, G., Solis-Barbosa, M., Corona-Figueroa, M., Gonzalez-Dominguez, M., Gomez-Zapata, H., Malacara, J., & Barbosa-Sabanero,

G. (2022). Placental Nutrient Transporters and Maternal Fatty Acids in SGA, AGA, and LGA Newborns From Mothers With and Without Obesity. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, *10*, 822527. https://doi.org/10.3389/fcell.2022.822527

Guadix, P., Corrales, I., Vilariño-García, T., Rodríguez-Chacón, C., Sánchez-Jiménez, F., Jiménez-Cortegana, C., Dueñas, J. L., Sánchez-Margalet, V., & Pérez-Pérez, A. (2023). Expression of nutrient transporters in placentas affected by gestational diabetes: role of leptin. *Frontiers In Endocrinology*, *14*, 1172831. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1172831

Hung, T., Wu, C., & Chen, S. (2021). Differential Changes in Akt and AMPK Phosphorylation Regulating mTOR Activity in the Placentas of Pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction and Gestational Diabetes Mellitus With Large-For-Gestational Age Infants. *Frontiers In Medicine*, *8*, 788969. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.788969

Jiang, S., Teague, A. M., Tryggestad, J. B., Jensen, M. E., & Chernausek, S. D. (2020). Role of metformin in epigenetic regulation of placental mitochondrial biogenesis in maternal diabetes. *Scientific Reports*, *10*(1), 8314. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65415-0

Lee, N., Hebert, M. F., Wagner, D. J., Easterling, T. R., Liang, C. J., Rice, K., & Wang, J. (2018). Organic Cation Transporter 3 Facilitates Fetal Exposure to Metformin during Pregnancy. *Molecular Pharmacology*, *94*(4), 1125-1131. https://doi.org/10.1124/mol.118.112482

Mahindra, P., Hillman, S. L., Siassakos, D., & Vaughan, O. R. (2025). Placental nutrient transporter abundance in gestational diabetes mellitus with normal birthweight. *Placenta*, *172*, 179-186. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.10.015

Mason, T., Alesi, S., Fernando, M., Vanky, E., Teede, H. J., & Mousa, A. (2024). Metformin in gestational diabetes: physiological actions and clinical applications. *Nature Reviews Endocrinology*, *21*(2), 77-91. https://doi.org/10.1038/s41574-024-01049-w

McIntyre, K. R., Vincent, K. M. M., Hayward, C. E., Li, X., Sibley, C. P., Desforges, M., Greenwood, S. L., & Dilworth, M. R. (2020). Human placental uptake of glutamine and glutamate is reduced in fetal growth restriction. *Scientific Reports*, *10*(1), 16197. https://doi.org/10.1038/s41598-020-72930-7

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Semnani-Azad, Z., Gaillard, R., Hughes, A. E., Boyle, K. E., Tobias, D. K., Pmdi, A., Tobias, D. K., Merino, J., Ahmad, A., Aiken, C., Benham, J. L., Bodhini, D., Clark, A. L., Colclough, K., Corcoy, R., Cromer, S. J., Duan, D., Felton, J. L., Francis, E. C., . . . Perng, W. (2024). Precision stratification of prognostic risk factors associated with outcomes in gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Communications Medicine*, *4*(1), 9. https://doi.org/10.1038/s43856-023-00427-1

Shang, M., & Wen, Z. (2018). Increased placental IGF-1/mTOR activity in macrosomia born to women with gestational diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, *146*, 211-219. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.017

Shimada, H., Powell, T. L., & Jansson, T. (2024). Regulation of placental amino acid transport in health and disease. *Acta Physiologica*, *240*(7), e14157. https://doi.org/10.1111/apha.14157

Tain, Y., & Hsu, C. (2024). Amino Acids during Pregnancy and Offspring Cardiovascular–Kidney–Metabolic Health. *Nutrients*, *16*(9), 1263. https://doi.org/10.3390/nu16091263

Vaughan, O. R., Maksym, K., Silva, E., Barentsen, K., Anthony, R. V., Brown, T. L., Hillman, S. L., Spencer, R., David, A. L., Rosario, F. J., Powell, T. L., & Jansson, T. (2021). Placenta-specific Slc38a2/SNAT2 knockdown causes fetal growth restriction in mice. *Clinical Science*, *135*(17), 2049-2066. https://doi.org/10.1042/cs20210575

Ye, W., Luo, C., Huang, J., Li, C., Liu, Z., & Liu, F. (2022). Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *377*, e067946. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067946