

el nidito

■ **Diabetes gestacional: una ventana de oportunidad para modificar los riesgos de salud a largo plazo**

Diabetes mellitus gestacional: definición e impacto en los resultados a corto y largo plazo en madres y sus descendientes

Rodrigo Zamora Escudero y Carlos Ortega González, Ciudad de México (México)

Mantenimiento de niveles sanguíneos saludables de glucosa durante el embarazo para reducir el riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG): estrategias de nutrición y estilo de vida

Irma Silva-Zolezzi, Lausanne (Suiza) y Marloes Dekker Nitert, Brisbane, QLD (Australia)

Hiper glucemia y embarazo

Gian Carlo Di Renzo e Irene Giardina, Perugia (Italia)

Diabetes gestacional y programación temprana en la vida para obesidad y diabetes

Keith M. Godfrey (Reino Unido)

Diabetes mellitus gestacional: definición e impacto en los resultados a corto y largo plazo en madres y sus descendientes

Rodrigo Zamora Escudero¹
Carlos Ortega González²

¹Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes,
Ciudad de México, México

²Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional
de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes,
Ciudad de México, México
Correo electrónico: rod.zamora@gmail.com

Mensajes clave

Si consideramos el constante aumento de riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG) en mujeres (p. ej., de aquellas con sobrepeso u obesidad), es necesario implementar pruebas de detección y de diagnóstico desde la primera visita prenatal.

Es muy importante establecer el diagnóstico y el tratamiento de la DMG para reducir las graves complicaciones del embarazo y neonatales, los índices de cesáreas y la predisposición para que se desarrolle posteriormente diabetes mellitus tipo 2, tanto en las madres como en los hijos.

Durante muchos años la diabetes mellitus gestacional se ha definido como la presencia de cualquier grado de intolerancia a la glucosa identificada por primera vez durante el embarazo, independientemente de si esta condición existiese desde antes del embarazo o si fuera a persistir después del mismo. Esta definición ha aportado un sistema uniforme para la detección y clasificación de la DMG y para establecer estrategias de tratamiento, pero el sis-

tema es limitado dada su imprecisión [1].

La prevalencia actual de obesidad y de diabetes tipo 2 (DMT2), global y ascendente, significa también que un número creciente de mujeres en edad de procrear tiene sobrepeso u obesidad y que un número cada vez mayor de mujeres embarazadas presenta

DMT2 no diagnosticada. Se hace necesario, por lo tanto, realizar tamizajes y pruebas diagnósticas desde la primera visita prenatal en las mujeres con riesgo de DMT2, utilizando los criterios diagnósticos estándar para la población general. Las mujeres con niveles anormales de glucosa durante el primer trimestre del embarazo deben cla-

sificarse como portadoras de DMT2, mientras que las diagnosticadas durante el segundo trimestre deberán clasificarse, utilizando la definición actual, como casos de DMG [2, 3].

Es importante diagnosticar y tratar la DMG debido a su asociación con resultados adversos en el embarazo. La macrosomía, la distocia de hombros y la hipoglucemia neonatal suelen ser complicaciones graves. En las pacientes con DMG, son comunes tanto un mayor número de cesáreas como un mayor riesgo de preeclampsia. También se han descrito ictericia, policitemia, insuficiencia respiratoria e hipocalciemia como complicaciones neonatales frecuentes y, asimismo, aumento de la mortalidad perinatal. La exposición fetal a la hiperglucemia puede predisponer al niño a presentar DMT2 más adelante en su vida [4 - 6].

Actualmente la DMT2 es la principal causa de muerte entre las mujeres mexicanas, y la obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar DMT2. Se ha estimado que en México 69% de todas las mujeres en edad fértil tiene sobrepeso u obesidad, y el nú-

mero de mujeres embarazadas con DMG está aumentando, con una prevalencia estimada de entre 8 y 12%. Estas cifras deben motivar para llevar a cabo el cribado y las estrategias de diagnóstico de DMG en todas las mujeres embarazadas en todos los países con condiciones similares, pero desafortunadamente no se hace así.

Además, un historial de DMG expone a la madre a un mayor riesgo de recurrencia durante posteriores embarazos y de desarrollar DMT2, así como posiblemente una enfermedad cardiovascular. La hiperglucemia en la DMG suele ser leve y de corta duración para afectar negativamente la salud de la mujer. Sin embargo, en una mujer afectada el riesgo a largo plazo para desarrollar DMT2 es alto, oscilando entre 2.6 y 70% según muestran los estudios de seguimiento de entre 6 semanas y 28 años después del parto [7]. Por lo menos un tercio de todas las mujeres con DMG muestra recurrencia en un embarazo posterior. Estos riesgos pueden disminuirse mediante un buen control glucémico y una adecuada atención obstétrica.

Referencias

- American Diabetes Association: Section 2: Classification and diagnosis of diabetes. In: Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care 2016;39:S13–S22.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–682.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al; HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991–2002.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA: Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. Diabetes Care 2008;31:899–904.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group: effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477–2486.
- Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al: NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements 2013;29:1–31.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002;25:1862–1868.



Mantenimiento de niveles sanguíneos saludables de glucosa durante el embarazo para reducir el riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG): estrategias de nutrición y estilo de vida

Irma Silva-Zolezzi¹
Marloes Dekker Nitert²

¹ Nutrition and Health Research, Nestlé Research Center, Lausanne, Switzerland

² School of Chemistry and Molecular Biosciences, and UQ Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia
E-Mail Irma.SilvaZolezzi@rdls.nestle.com

Mensajes clave

La prevención de la DMG es clave para asegurar resultados óptimos en la madre y el bebé en el embarazo.

La suplementación con mioinositol y probióticos puede ser una estrategia de prevención exitosa que puede adoptarse fácilmente por las mujeres en edad de procrear.

La resistencia a la insulina y su secreción aumentan durante el embarazo para asegurar un suministro apropiado de nutrientes fetales; sin embargo, un incremento excesivo conduce a diabetes mellitus gestacional (DMG). La prevalencia mundial de DMG oscila entre 6 y 13%, alcanzando 25% en algunos países [1]. La DMG es una condición multifactorial, pero tanto el sobrepeso como la obesidad materna y el excesivo aumento ponderal durante el embarazo (APE) son factores de riesgo importantes [2]. La DMG se asocia con resultados maternos adversos, como la preeclampsia y una futura diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), y con morbilidad a corto y largo plazo en el lactante, incluyendo hipoglucemia neonatal,

macrosomía y en el futuro, obesidad y DMT2 [2].

El tratamiento de la DMG se centra en el control glucémico mediante cambios dietéticos con o sin farmacoterapia (metformina, gliburida y/o insulina) [2]. Sin embargo, dados los efectos adversos de la DMG, las intervenciones preventivas son cruciales. Diferentes tipos de intervenciones han reportado resultados mixtos debido a diferencias en los criterios diagnósticos, el uso de intervenciones no estandarizadas y niveles variables de apego, particularmente con intervenciones de estilo de vida [3].

La modificación dietética no logra reducir la incidencia de DMG en las mujeres delgadas y tiene efectos mixtos en las mujeres obesas [3], aunque un metanálisis informó 61% de reducción en el riesgo de DMG [4]. Las intervenciones basadas en la actividad física en mujeres delgadas también muestran resultados contradictorios; y en las mujeres obesas, que se mejoran los niveles de glucosa y de insulina en ayunas sin reducir la tasa de DMG [3]. Las intervenciones combinadas so-

bre la dieta y la actividad física en las mujeres delgadas u obesas no reducen la incidencia de DMG, pero sí reducen el APE en las mujeres obesas [3].

Se han probado intervenciones nutricionales específicas para prevenir la DMG. La suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3, que puede mejorar la acción de la insulina y mejorar la tolerancia a la glucosa, no reduce sistemáticamente el riesgo de DMG en ensayos clínicos aleatorizados pequeños [3]. Además, la deficiencia materna de vitamina D durante el embarazo temprano aumenta el riesgo de DMG [5], pero su suplementación no reduce la incidencia de DMG. Sin embargo, la mayoría de los estudios de vitamina D no incluyen la DMG como un resultado de investigación y tienen defectos metodológicos [6].

Dos ingredientes bioactivos prometedores son el mioinositol y los probióticos (Fig. 1). Cuatro pequeños ensayos clínicos en mujeres italianas de alto riesgo reportan que la suplementación con mioinositol, un imitador de la insulina, reduce el riesgo de DMG en 60-70% y normaliza el peso al nacer [7, 8].



Fig. 1. Los dos ingredientes bioactivos más prometedores para reducir el riesgo de DMG.

Se justifica la necesidad de ensayos más amplios en otras poblaciones para confirmar estos resultados. La combinación de dos cepas probióticas, *Lactobacillus rhamnosus* NCC4007 o LPR y *Bifidobacterium lactis* NCC2818 o BL818, redujo el riesgo de DMG en 61% en mujeres finlandesas sanas [8, 9], al tiempo que tuvo efectos benéficos sobre el tamaño del producto al nacer, la adiposidad materna y los niveles de glucemia después del parto [10, 11]. Los probióticos pueden actuar equilibrando la microbiota intestinal, normalizando la permeabilidad intestinal aumentada y / o controlando la inflamación de bajo grado [12]. Tres ensayos en curso que utilizan la misma mezcla de probióticos aportarán nuevos puntos de vista [9].

Referencias

- Zhu Y, Zhang C: Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep* 2016;16:7.
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al: The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:S173-S211.
- Agha-Jaffar R, Oliver N, Johnston D, Robinson S: Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:533-546.
- Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, et al: Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ* 2012;344:e2088.
- Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M: Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:959-966.
- De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD008873.
- Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J: Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD011507.
- Rogozinska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratinam S: Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised studies. *PLoS One* 2015;10:e0115526.
- Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, Callaway LK: Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009951.
- Ilmonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K: Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2011;30:156-164.
- Laitinen K, Poussa T, Isolauri E; Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group: Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009;101:1679-1687.
- Isolauri E, Rautava S, Collado MC, Salminen S: Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:713-719.

Gian Carlo Di Renzo
Irene Giardina

Departamento de Obstetricia y Ginecología y Centro para Medicina Reproductiva y Perinatal, Universidad de Perugia, Perugia, Italia
Correo electrónico: giancarlo.direnzo@unipg.it

Mensaje clave

La hiper glucemia durante el embarazo está relacionada con un mayor riesgo de complicaciones desfavorables para la madre y el recién nacido: es necesario examinar a las mujeres embarazadas y aplicar medidas preventivas junto con cambios en el estilo de vida para mejorar los resultados.

Definición y fisiopatología de la hiper glucemia durante el embarazo

La hiper glucemia gestacional es consecuencia de diferentes niveles de intolerancia a la glucosa iniciados o encontrados por primera vez durante el embarazo. Esta definición incluye también a las mujeres con diabetes preexistente no diagnosticada. Así que hoy en día se utiliza con mayor frecuencia un concepto más amplio: el de "hiper glucemia en el embarazo", para referirse tanto a la aparición de diabetes por primera vez durante el embarazo, como a la diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo aunque de aparición más temprana.

El número de casos con diabetes gestacional está aumentando en todo el mundo debido al incremento de factores de riesgo específicos, como obesidad, inactividad física, sobrenutrición

y desnutrición, contaminación ambiental y edad materna avanzada.

La resistencia fisiológica a la insulina durante el embarazo se debe principalmente a la acción de las hormonas placentarias, que es predominantemente una acción antagonista de la insulina. La principal hormona involucrada en este mecanismo es el lactógeno placentario (LP).

En condiciones normales este nuevo equilibrio induce un aumento compensatorio en la secreción materna de insulina para mantener un estado normoglucémico. De lo contrario, si la producción adicional de insulina

materna fuere insuficiente, se desarrollará hiper glucemia y, en consecuencia, diabetes gestacional.

Obesidad e hiper glucemia gestacional

Entre los factores de riesgo modificables para la diabetes gestacional, la obesidad materna (índice de masa corporal, IMC > 30) es un factor fuertemente asociado. La obesidad, en efecto, induce un estado materno de inflamación crónica de bajo grado debido a la secreción de adipocinas alteradas. Este estado inflamatorio, debido principalmente a la acción directa del

TNF- α sobre los receptores de insulina, ocasiona una reducción adicional en la sensibilidad a la insulina.

El diagnóstico de diabetes gestacional (hiper glucemia gestacional) se basa en la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG), en la que se ingieren 75 g de glucosa en una sola toma. La prueba se realiza en mujeres embarazadas a las 24 a 28 semanas de gestación. En casos con factores de riesgo importantes, como un embarazo previo con diabetes gestacional u obesidad, la paciente se considera de alto riesgo, y se recomienda que la prueba se haga de forma temprana, hacia las 16 a 18 semanas de gestación.

Los resultados materno-fetales / neonatales están directamente correlacionados con el grado de control glucémico materno. Esto puede lograrse en algunos casos mediante una dieta especial y ejercicio físico adecuado; en algunos casos es necesario añadir insulino terapia. El manejo correcto y efectivo de estas pacientes requiere un enfoque multidisciplinario que incluye la participación del ginecólogo, el diabetólogo, el nutricionista, la partera y el médico general [2].

Prevención de la hiper glucemia gestacional

Un posible programa de prevención de la hiper glucemia gestacional puede basarse no sólo en el ejercicio físico y la dieta sino también en el uso de probióticos e inositoles. Una dieta personalizada combinada con el ejercicio físico regular debe convertirse en parte del estilo de vida de las mujeres que pla-

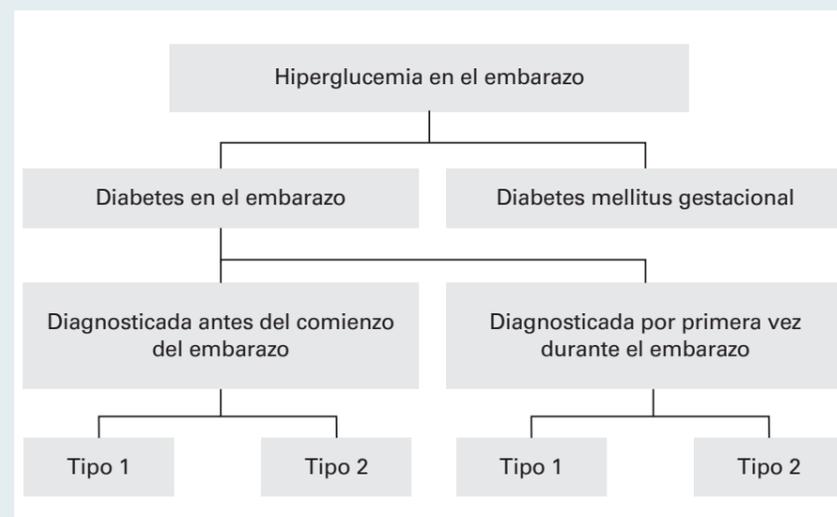


Fig. 1. Tipos de hiper glucemia en el embarazo. Modificado de Ref. 1.



Diagnóstico y manejo de la hiper glucemia gestacional, modificado de [1].

nean quedar embarazadas, especialmente en aquellas con importantes factores de riesgo como la obesidad.

En muchos estudios se ha demostrado que el uso de inositoles es una posible medida para modular la sensibilidad a la insulina también en pacientes embarazadas afectadas por diabetes gestacional o con alto riesgo de desarrollarla (es decir, en pacientes obesas). El mioinositol parece ser un mediador de la insulina y se le ha relacionado con la sensibilidad a la insulina tanto en modelos animales como en humanos caracterizados por presentar resistencia a la insulina.

Se ha propuesto muy recientemente que el uso de probióticos puede ser una herramienta preventiva. Se ha demostrado que están implicados en numerosos mecanismos sobre el metabolismo de la glucosa al que se le atribuyen sus

propiedades inmunorreguladoras; la regulación de los mecanismos inflamatorios, en efecto, puede ser de particular importancia para el papel fundamental que desempeña la inflamación en el proceso de resistencia a la insulina. El cambio en la composición de la microbiota intestinal a través de probióticos, es decir, cambiando el ambiente inmunológico intestinal, podría considerarse como una nueva herramienta para la regulación del metabolismo de la glucosa.

Referencias

- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL, Divakar H: The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet 2015;131:S173-S211.
- Hod M, Jovanovic LG, Di Renzo GC, De Leiva A, Langer O: Textbook of Diabetes and Pregnancy, ed 3. Boca Raton, CRC Press, Taylor and Francis Group, 2016.

Diabetes gestacional y programación temprana en la vida para obesidad y diabetes

Keith M. Godfrey

MRC Lifecourse Epidemiology Unit & NIHR, Centro de Investigación Biomédica de Southampton y Hospital Universitario Southampton, Reino Unido
Correo electrónico kmg@mrc.soton.ac.uk

Mensajes clave

Los niños nacidos de madres con diabetes mellitus gestacional (DMG) tienen un mayor riesgo de obesidad y enfermedad metabólica en la edad adulta. Hoy en día existen pruebas que sugieren que la DMG materna induce modificaciones estables del epigenoma de la descendencia, que dan como resultado cambios persistentes en la expresión génica y en la programación de efectos a largo plazo sobre el apetito y el metabolismo.

Efectos a largo plazo de la DMG materna sobre la descendencia

Además de las implicaciones perinatales de la DMG, los hijos nacidos de mujeres con DMG presentan un mayor riesgo de adiposidad y son más propensos a desarrollar diabetes tipo 2 más adelante en su vida [1 - 3]. Entre hermanos, el riesgo de diabetes es mayor en los nacidos después de que la madre fue diagnosticada con diabetes, lo que indica que este riesgo está relacionado con la exposición intrauterina a la hiperglucemia [3]. Al mismo tiempo que el aumento de la prevalencia de la obesidad materna, la creciente incidencia de DMG puede ahora desempeñar un pa-

pel importante en el empeoramiento del ciclo intergeneracional de la enfermedad metabólica [4]. Mientras que la investigación sugiere que los riesgos de complicaciones perinatales aumentan abruptamente por encima de ciertos umbrales particulares de la glucemia materna, tanto el estudio HAPO como las cohortes más recientes de madres con sus descendientes, muestran una correlación lineal entre los mayores niveles de hiperglucemia gestacional y la mayor adiposidad de la descendencia [5].

Procesos epigenéticos

Los procesos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, la modificación post-traduccional de las histonas y los ARN no codificantes. La metilación del ADN que ocurre predominantemente a nivel de citosinas en los dinucleótidos de citosina-guanina (CG) es el más ampliamente estudiado [4]. Estos procesos inducen cambios heredables en la expresión génica sin un cambio en la secuencia de nucleótidos y juegan un papel esencial en la diferenciación celular, determinando cuándo y dónde se expresa un gen. Cada vez más pruebas sugieren que los cambios epigenéticos in-

ducidos por el medio ambiente de la vida temprana contribuyen de manera importante al fenotipo posterior [6]. Encontramos que la metilación perinatal de un sitio CG en la región promotora del receptor nuclear RXRA estaba fuertemente relacionada con la adiposidad infantil en dos cohortes independientes, explicando > 25% de la varianza en la masa de grasa de la infancia [7]. De forma similar, la metilación de *loci* específicos de CG en el promotor de PGC1 α [8] a los 5 años predijo la adiposidad tardía a los 14 años, apoyando firmemente la hipótesis de que las marcas epigenéticas inducidas por el desarrollo pueden ser valiosos predictores de adiposidad posterior, independientemente de la influencia de potenciales confusores.

Las investigaciones para determinar sistemáticamente la contribución de los procesos epigenéticos en la provisión de la "memoria" de cómo la DMG influye en la obesidad y en la enfermedad metabólica se encuentran aún en fase temprana, pero las pruebas en modelos animales y estudios clínicos iniciales apuntan hacia la probabilidad de que la influencia sea importante (Fig. 1). En los seres humanos se han observado cambios en la metilación en la san-

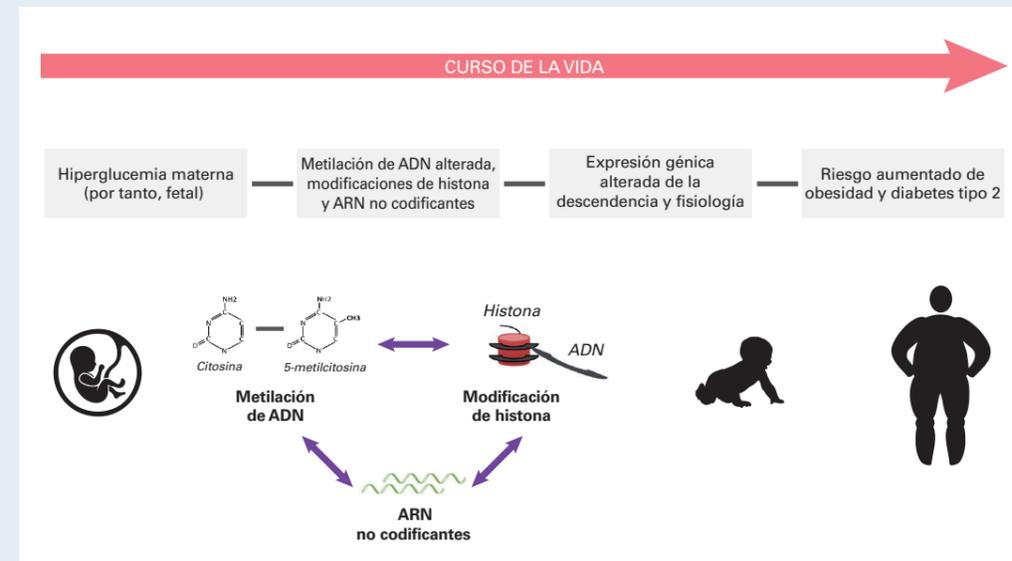


Fig. 1. Diabetes gestacional, procesos epigenéticos y programación metabólica de la descendencia. Difusión transplacentaria de glucosa facilitada que resulta en hiperglucemia fetal también; se piensa que esto altera el proceso epigenético durante el desarrollo, cambiando el "empaquetamiento" del ADN, de modo que se altera la expresión del gen y el metabolismo a través del curso de la vida y, por tanto, incrementando el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2 en la vida adulta

gre del cordón umbilical y en la placenta en descendientes de madres con DMG en comparación con los controles no expuestos [9, 10]. La investigación actual está extendiendo estas observaciones a abordar otros procesos epigenéticos, tales como ARN no codificantes, con el objeto de utilizar técnicas de escala genómica y replicar y validar observaciones en cohortes más grandes. Los estudios epigenéticos pronto podrían conducir a la identificación de biomarcadores que tengan utilidad en ensayos de intervenciones nutricionales y de estilo de vida que prevengan la DMG y normalicen la glucemia materna durante el embarazo, acelerándose así el desarrollo de medidas tendientes a reducir el riesgo de sobrepeso y obesidad en la descendencia.

Referencias

1. HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58:453-459.
2. Tam WH, Ma RC, Yang X, Li AM, Ko GT, Kong AP, Lao TT, Chan MH, Lam CW, Chan JC: Glucose intolerance and cardiometabolic risk in adolescents exposed to maternal gestational diabetes: a 15-year follow-up study. *Diabetes Care* 2010;33:1382-1384.
3. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-2211.
4. Low FM, Gluckman PD, Godfrey KM: Early life development and epigenetic mechanisms: mediators of metabolic programming and obesity risk. In Kussmann M, Stover P (eds): *Nutrigenomics and Proteomics in Health and Disease*. Oxford, Wiley, in press.
5. Aris IM, Soh SE, Tint MT, Liang S, Chinadurai A, Saw SM, Rajadurai VS, Kwek K, Meaney MJ, Godfrey KM, Gluckman PD, Yap FK, Chong YS, Lee YS: Effect of maternal gly-

6. Godfrey KM, Costello PM, Lillycrop KA: The developmental environment, epigenetic biomarkers and long-term health. *J Dev Orig Health Dis* 2015;6:399-406.
7. Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, et al: Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011;60:1528-1534.
8. Clarke-Harris R, Wilkin TJ, Hosking J, et al: PGC1 α promoter methylation in blood at 5-7 years predicts adiposity from 9 to 14 years (EarlyBird 50). *Diabetes* 2014;63:2528-2537.
9. El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Müller T, Korenkov M, Aretz M, Zechner U, Lehnen H, Haaf T: Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2013;62:1320-1328.
10. Finer S, Mathews C, Lowe R, et al: Maternal gestational diabetes is associated with genome-wide DNA methylation variation in placenta and cord blood of exposed offspring. *Hum Mol Genetics* 2015;24:3021-3029.



Este folleto está protegido por derechos de autor. Sin embargo, puede reproducirse sin el permiso escrito previo de Nestlé Nutrition Institute o S. Karger AG, siempre y cuando se cite la publicación original.

El material contenido en este folleto fue entregado en calidad de material inédito, excepto en los casos en los cuales se ha dado crédito a la fuente de la que deriva parte del material ilustrativo.

Fuente de ilustraciones:
Nestlé Nutrition Collection

Se ha puesto mucho cuidado en mantener la precisión de la información contenida en este folleto. Sin embargo, ni Nestlé Nutrition Institute ni S. Karger AG pueden hacerse responsables de errores o de cualquier consecuencia que derive del uso de la información aquí presentada.

Publicado por S. Karger AG, Suiza,
Para Nestlé Nutrition Institute
Avenue Reller 22
CH-1800 Vevey
Suiza

© Copyright 2017 por
Instituto de Nutrición Nestlé, Suiza

ISSN 1270-9743

Para obtener más información sobre el Instituto de Nutrición Nestlé y sus recursos y oportunidades de becas visite:
www.nestlenutrition-institute.org

Nestlé
NutritionInstitute