

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores asociados a enfermedad renal terminal en pacientes diabéticos en San Luis Potosí, México **P. 113**

Implementación de estrategias para la reducción de amputaciones por pie diabético. De lo individual a lo poblacional **P. 125**

Estilo de vida, funcionalidad familiar y control glucémico en pacientes con diabetes *mellitus* **P. 133**

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Asociación entre la memoria metabólica y la aparición de complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. Una revisión del tema **P. 141**

La obesidad materna: mecanismos genómicos y no genómicos de transmisión inter- o transgeneracional **P. 150**

ARTÍCULOS ORIGINALES

Factores asociados a enfermedad renal terminal en pacientes diabéticos en San Luis Potosí, México 113

Factors associated with end-stage renal disease in diabetic patients in San Luis Potosí, Mexico

Erasmus López-Rodríguez, Darío Gaytán-Hernández, Óscar B. Sánchez-Benítez, María C. Pérez-Rodríguez, Maribel Cruz-Ortiz, Yesica Y. Rangel-Flores y Luis E. Hernández-Ibarra

Implementación de estrategias para la reducción de amputaciones por pie diabético. De lo individual a lo poblacional 125

Implementation of strategies to reduce diabetic foot amputations. From the individual to the population

Cristina García-Ulloa, Nancy H. Serrano-Pérez, Francis Rojas-Torres, Héctor Infanzón-Talango y Sergio Hernández-Jiménez

Estilo de vida, funcionalidad familiar y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 133

Lifestyle, family functionality, and glycemic control in patients with diabetes mellitus

Rosa I. Castellanos-Lima, Jorge Nieto-Montero, María L. León-Vázquez, Teresa de la Luz-Pérez y Elizabeth Muñoz-Paredes

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Asociación entre la memoria metabólica y la aparición de complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Una revisión del tema. 141

Association between metabolic memory and the occurrence of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. A topic review

Manuel A. Flores-García

La obesidad materna: mecanismos genómicos y no genómicos de transmisión inter- o transgeneracional. 150

Maternal obesity: genomic and non-genomic mechanisms of inter- or transgenerational transmission

Ana L. Elías-López y Óscar Vázquez-Mena

La *Revista de la ALAD* es el órgano de difusión científica de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Su función es publicar artículos relacionados con la diabetes y sus complicaciones en América Latina. Es una publicación trimestral, revisada por pares, de acceso gratuito a través de internet y dirigida a profesionales de la salud.

Los manuscritos para ser publicados deberán ser depositados, en versión electrónica, en la URL:

<http://publisher.alad.permanyer.com>.

Toda la correspondencia deberá ser dirigida a las oficinas de la ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Revista de la ALAD is the official journal of the *Asociación Latinoamericana de Diabetes* (ALAD, Latin-American Diabetes Association). Its aim is to publish articles related to diabetes and its complications in Latin America. It is a quarterly, peer reviewed, open access journal aimed to health professionals.

Manuscripts for publication should be submitted electronically at the website: <http://publisher.alad.permanyer.com>.

All correspondence must be addressed to the offices of ALAD (*Asociación Latinoamericana de Diabetes*).

Calle Francisco Prats Ramirez #55, Ensanche Piantini, Santo Domingo, República Dominicana.

ISSN: 2248-6518

<http://www.revistaalad.com>

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2023 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2023 Permanyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 2248-6518
Ref.: 11262ALAT251

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La *Revista de la ALAD* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2023 Asociación Latinoamericana de Diabetes. Publicado por Permanyer.

COMITÉ EJECUTIVO ALAD

PRESIDENTE: Dr. José Esteban Costa Gil (Argentina)

VICEPRESIDENTA: Dra. Clara Eugenia Pérez Gualdrón (Colombia)

SECRETARIO: Dr. Cristian Suárez Cordo (Argentina)

TESORERO: Dr. Guillermo Alzueta (Argentina)

VOCALES:

Dra. Helen Barreto (Colombia)

Dra. Lizet Romero (Nicaragua)

Dra. Patricia Calero (Ecuador)

Dra. Susana Salzberg (Argentina)

Dr. Josué Salud (México)

PRESIDENTE ELECTO: Dr. Segundo Nicolas Seclen (Perú)

PRESIDENTE SALIENTE: Dr. José Mesa (México)

Coordinadores de regiones

REGIÓN ANDINA

Dra. Omidres Pérez de Carveli (Venezuela)

REGIÓN SUR

Dr. Enzo H. Pereyra (Uruguay)

REGIÓN NORTE

Dr. Antonio González Chávez (México)

Representante de regiones

CENTRO AMÉRICA

Dr. Rolando Caballero (Panamá)

Delegaciones

ARGENTINA

Delegada: Dra. Silvia Gorban de Lapertosa

Subdelegada: Dra. María Cristina Faingold

BOLIVIA

Delegado: Dr. Pablo Vergara Hanson

Subdelegado: Dr. Rodrigo Espinoza

BRASIL

COLOMBIA

Delegada: Dra. Patricia Villamil Molina

Subdelegada: Dra. Claudia Patricia

Lenis Rendón

COSTA RICA

Delegada: Dra. Marlen Rosello.Araya

CUBA

Delegado: Dr. Jedou Cruz Hernández

Subdelegado: Dr. Neraldo Orlandi González

ECUADOR

Delegado: Dr. Gover Fabricio Loayza Toro

Subdelegada: Dra. Adriana Victoria

González Neira

EL SALVADOR

Delegado: Dr. David Ernesto Chicas Nuñez

Subdelegado: Dr. Max MolinaBarriere

HONDURAS

Delegada: Dra. Sandra Raquel

Rodriguez Osorto

Subdelegada: Dra. Nubia Etelvina

Díaz Arrazola

MÉXICO

Delegado: Dr. Cuauhtémoc Matadamas Zárate

NICARAGUA

Delegado: Dr. Francisco Suazo Gómez

Subdelegada: Dra. Arlen Mercedes

Reyes Ramirez

PARAGUAY

Delegada: Dra. Helen López

Subdelegada: Dra. Guiselda Sosa

PANAMÁ

Delegada: Dra. Guadalupe Lismeys Pérez

Subdelegado: Dr. Antonio Alfredo

Quirós Coronel

PERÚ

Delegado: Dr. Dante Gamarra González

Subdelegado: Dr. Juan Carlos Lizarzaburu

REPÚBLICA DOMINICANA

Delegado: Dra. Sherezade Hasbun

Subdelegado: Dr. Luis Bloise Polanco

URUGUAY

Delegada: Dra. Cristina Ferrand

Subdelegada: Dra. María Isabel Costa

VENEZUELA

Delegado: Dr. Roald Eduardo Gómez Pérez

Subdelegado: Dr. Paúl Camperos Sánchez

DIRECTORES EDITORES

Dr. Yulino Castillo-Núñez (República Dominicana)
Dr. Carlos Aguilar Salinas (México)

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Olimpo Mendivil (Colombia)
Paloma Almeda (México)
Juan Eduardo García (México)
Chi Hao Chen Ku (Costa Rica)
Dr. Alfredo Reza (México)
Dr. Eduardo Cabrera-Rode (Cuba)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

DIRECTORES ASOCIADOS INTERNACIONALES

Dr. Alfredo Reza Albarrán (México)
Dr. Guillermo Umpierrez (Estados Unidos)
Dr. Kenneth Cusi (Estados Unidos)
Dr. Jorge Calles (Estados Unidos)
Dr. Jaime Davidson (Estados Unidos)
Dr. Ruy Lyra (Brasil)

REVISORES

Dra. Ruth Báez (República Dominicana)
Dra. Alicia Troncoso (República Dominicana)
Dra. Omidres Pérez (Venezuela)
Dra. Gabriela Vargas (Perú)
Dr. Luis Zapata Rincón (Perú)
Dr. Gustavo Márquez Salom (Colombia)
Dr. Alfredo Nasiff Hadad (Cuba)
Dr. Emilio Buchaca Faxas (Cuba)
Dr. Rafael Violante (México)
Dr. Jorge V. Yamamoto Cuevas (México)
Dr. Sergio Zúñiga-Guajardo (México)
Dr. Douglas Villarroel (Bolivia)
Dr. Gerardo Javiel (Uruguay)
Dr. Armando Pérez (Venezuela)
Dra. Ethel Codner (Chile)
Dra. María del Pilar Serra (Uruguay)
Dra. Isabel Eliana Cárdenas (Bolivia)
Dr. Jorge Tadeo Jimenez Gonzalez (Paraguay)
Dra. Concepción Mafalda Palacios Lugo (Paraguay)
Dr. Daniel Elias López (México)
Dr. Santiago Moreno Ortega (Colombia)
Dr. Carlos Alvayero (El Salvador)



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados a enfermedad renal terminal en pacientes diabéticos en San Luis Potosí, México

Factors associated with end-stage renal disease in diabetic patients in San Luis Potosí, Mexico

Erasmus López-Rodríguez¹, Darío Gaytán-Hernández^{2*}, Óscar B. Sánchez-Benítez¹, María C. Pérez-Rodríguez², Maribel Cruz-Ortiz², Yesica Y. Rangel-Flores² y Luis E. Hernández-Ibarra²

¹Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Facultad de Enfermería y Nutrición, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los factores asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en registros de derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Estado de San Luis Potosí, México. **Método:** Estudio cuantitativo, retrospectivo, observacional y analítico, con 107,968 registros de pacientes con DM2 de los años 2017-2019. Se utilizaron la *odds ratio* (OR) y la regresión logística binaria con intervalo de confianza del 95% (IC95%). **Resultados:** El 3.1% de la población de estudio se encuentra en tratamiento con diálisis en cualquier modalidad; de estos, el 51.4% son mujeres. Se identificaron siete factores de riesgo y cinco factores protectores asociados a ERCT; destacan la retinopatía (OR: 3.023; IC95%: 2.797-3.268; $p < 0.001$) y la proteinuria (OR: 2.764; IC95%: 2.536-3.013; $p < 0.001$). Como factores protectores destacan la filtración glomerular (OR: 0.477; IC95%: 0.439-0.518; $p < 0.001$) y ser mujer (OR: 0.692; IC95%: 0.645-0.743; $p < 0.001$). **Conclusiones:** Se identificaron como factores asociados para ERCT el sexo masculino, tener edad > 44 años, la duración de la diabetes, la inactividad física, la transgresión dietética, la retinopatía, el descontrol dislipidémico, la hipertensión arterial, la proteinuria, la falta de evaluación de la función renal y la insulinización tardía.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus tipo 2. Diálisis. Angiopatías diabéticas. Factores de riesgo. Registros electrónicos de salud.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the factors associated with the development of terminal chronic kidney disease (ESRD) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) in beneficiary registries of the Mexican Social Security Institute in the State of San Luis Potosí, Mexico. **Method:** Quantitative, retrospective, observational and analytical study, with 107,968 records of patients with DM2 from the years 2017-2019. The odds ratio (OR) and binary logistic regression were used with a 95% confidence interval (95%CI). **Results:** 3.1% of the study population is undergoing dialysis treatment in any modality; of these, 51.4% are women. Seven risk factors and five protective factors associated with ESRD were identified, highlighting retinopathy (OR: 3.023; 95%CI: 2.797-3.268; $p < 0.001$) and proteinuria (OR: 2.764; 95%CI: 2.536-3.013; $p < 0.001$). Protective factors include glomerular filtration rate (OR: 0.477; 95%CI: 0.439-0.518; $p < 0.001$) and being a woman (OR: 0.692; 95%CI: 0.645-0.743; $p < 0.001$). **Conclusions:** Associated factors for ESRD were identified as male sex, age > 44 years, duration of diabetes, physical inactivity, dietary transgression, retinopathy, dyslipidemic uncontrol, arterial hypertension, proteinuria, lack of evaluation of kidney function, and late insulinization.

Keywords: Kidney failure chronic. Diabetes mellitus type 2. Dialysis. Diabetic angiopathies. Risk factors. Electronic health records.

*Correspondencia:

Darío Gaytán-Hernández
E-mail: dgaytan@uaslp.mx

Fecha de recepción: 09-02-2024

Fecha de aceptación: 30-08-2024

DOI: 10.24875/ALAD.24000005

Disponible en internet: 07-04-2025

Rev ALAD. 2023;13:113-124

INTRODUCCIÓN

Se calcula que, en el mundo, 425 millones de personas de 20 a 79 años padecen diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), y que esta es causante del 10.7% de la mortalidad en este grupo de edad. También se le atribuyen 28,583,685 (3.5%) del total de años perdidos por discapacidad y 57,233,688 (2.4%) del total de años de vida ajustados por discapacidad¹. Se estima que para el año 2030, México ocupará el sexto o séptimo lugar en el mundo, con 11.9 millones de mexicanos con DM2². En México, la prevalencia incrementó del 7.2% en 2012 al 9.4% en 2016³.

Aunado a los problemas citados, la DM2 es la principal causa de enfermedad renal crónica terminal (ERCT)⁴, la cual se considera una situación catastrófica de salud pública⁵. En todo el mundo, la ERCT afecta al 13% de los adultos; de ellos, el 30% presentan una enfermedad clasificada de moderada a grave, y se estima que en torno al 1-2% requerirán terapia de reemplazo⁶. A las enfermedades renales y del tracto urinario se les atribuyen, aproximadamente, 850,000 muertes anuales y 15,010,167 años de vida ajustados por discapacidad⁷.

La carga de la ERCT en México se debe, fundamentalmente, a la muerte prematura (83%). Entre 1990 y 2010, el cambio más importante respecto a los años de vida perdidos por muerte prematura se asoció con la ERCT, la cual pasó de la vigésima posición a la quinta (con un cambio del 393%)⁵. Se estima que para el año 2025 habrá cerca de 212,000 casos y se registrarán casi 160,000 muertes relacionadas con dicha enfermedad, la cual se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y representa una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias⁸.

Por otro lado, se ha reportado la asociación entre el deterioro de la función renal y la trayectoria más larga de la enfermedad, con mayor edad, peor control glucémico y mayor presencia de comorbilidad⁹. Otro estudio identificó como factores de riesgo para la ERCT a la hipertensión arterial (*odds ratio* [OR]: 1.31; $p < 0.001$), el sexo masculino (OR: 2.00; $p < 0.001$) y el antecedente de tabaquismo (OR: 1.30; $p < 0.001$)¹⁰. Asimismo, se han reportado más complicaciones en personas con enfermedad arterial coronaria, de sexo masculino, con retinopatía y con valores elevados de hemoglobina glucosilada¹¹. De igual manera, se encontraron como factores asociados la edad en años (OR: 3.04; $p < 0.001$) y el sexo femenino (OR: 1.35; $p < 0.040$); además, la falta de actividad física, la tasa de filtración glomerular alterada y la hipertensión arterial ($p < 0.001$) como factores de riesgo para complicaciones microvasculares¹². También se ha demostrado que el daño renal es proporcional al daño que ocurre en la retina¹³.

La relación de lo antes expuesto ha sido refutada por otro estudio, que no encontró diferencia asociada al sexo, aunque sí a la edad (> 70 años: OR: 1.28; IC95%: 1.05-1.56), en tanto que identificó la práctica de ejercicio y el control de la dislipidemia como factores protectores¹⁴.

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar los factores asociados al desarrollo de ERCT en personas con DM2 en registros de derechohabientes del IMSS en el Estado de San Luis Potosí, México.

MÉTODO

Diseño del estudio

Fue un estudio cuantitativo, retrospectivo, observacional y correlacional, realizado en el IMSS, en la ciudad de San Luis Potosí, México.

Población

La población objetivo la integraron 107,968 registros provenientes del expediente clínico electrónico del primer nivel de atención en el IMSS, del periodo 2017-2019, correspondientes a pacientes con DM2, derechohabientes adscritos a las unidades de medicina familiar del IMSS, en el Estado de San Luis Potosí, México.

Procedimiento

Como criterios de inclusión se consideraron todos los registros de derechohabientes con DM2 en los censos del periodo 2017-2019, con datos completos, que se encontraran tanto en los censos como en las bases de datos. Como criterios de exclusión se consideraron los registros de derechohabientes con menos de dos consultas en las bases de datos y los registros sin clave única de registro de población (CURP). Se eliminaron los registros con errores en los diagnósticos y los registros duplicados.

Se utilizaron nueve tablas del expediente clínico electrónico, que forman parte de la base de datos del Sistema de Información de Medicina Familiar, alimentado por el personal médico en el momento de la consulta médica. Las tablas y sus contenidos fueron:

- Número de seguridad social, nombre completo y dirección, entre otros datos personales.
- Entre otros campos, exploración física, indicaciones médicas e interrogatorio realizado al paciente.
- Para probables o diabéticos confirmados, fecha de la detección, glucemia y fecha de la última consulta, entre otros valores.

- Cifras de colesterol, glucosa en ayunas y capilar, hemoglobina glucosilada y triglicéridos, entre otros.
- Resultados de laboratorio, como ácido úrico, creatinina, examen general de orina, glucemia, etc.
- Factores como tabaquismo, alcoholismo, obesidad y estrés.
- Hoja de control del diabético, criterios bajo los que se considera que el paciente presenta la enfermedad y el diagnóstico.
- Información adicional, como diagnósticos y código CIE-10.
- Medicamentos expedidos por el médico tratante.

Se desarrolló un algoritmo en *Structured Query Language* para extraer la información de las tablas mencionadas, relacionándolas por la CURP. Se integró una base de datos global por cada una de las 33 unidades de medicina familiar a partir de las tablas extraídas. La búsqueda de pacientes diabéticos se hizo a partir de censos electrónicos nominales, generados por el mismo Sistema de Información de Medicina Familiar. Posteriormente se creó una base de datos, de la cual no existía precedente en el IMSS, utilizando fórmulas avanzadas del programa Excel®.

La variable dependiente fue la ERCT y las variables independientes se detallan en la tabla 1.

Se determinó la proteinuria por el método turbidimétrico. El rango se encontró tanto en micro- como en macroalbuminuria, ya que dependió del momento de la evolución natural de la enfermedad en que se determinó por el médico tratante. Para el control de la dislipidemia, los rangos de metas de control se determinaron de acuerdo con la guía de práctica

TABLA 1. Variables independientes utilizadas como factores de la enfermedad renal crónica terminal en derechohabientes del IMSS Delegación San Luis Potosí, 2022

| |
|---|
| Edad |
| Sexo |
| Actividad física |
| Actividad educativa indicada |
| Si se indicó plan alimentario |
| Duración de la diabetes |
| Si no tiene apego a la dieta |
| Retinopatía diabética |
| Si tiene dislipidemia (la cual ya ha sido tratada) |
| Antecedentes de enfermedad vascular cerebral |
| Si se registró la presencia de proteinuria |
| Si el médico calculó la tasa de filtración glomerular |
| Si tiene tratamiento tardío con insulina |
| Si tuvo antecedentes de infarto |
| Antecedentes de hipertensión arterial |

clínica vigente en ese tiempo: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad < 115 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad > 40 mg/dl en hombres y > 45 mg/dl en mujeres, y triglicéridos < 150 mg/dl.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería y Nutrición de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (CEIFE-2019-306), y por el Comité Local de Investigación en Salud del IMSS (N.º registro: R-2019-2402-045).

Se cumplió con los aspectos éticos indicados en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud de los Estados Unidos Mexicanos, y de igual manera con lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para investigaciones médicas.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el software SPSS. Para las variables numéricas se calcularon la media, la mediana, la moda, la desviación estándar (DE) y los máximos y mínimos. Para las variables categóricas se determinaron frecuencias absolutas y relativas, y se realizaron tablas. Para analizar los factores relacionados con la ERCT se desarrolló un análisis bivariado utilizando la OR para tablas de 2 × 2 y la regresión logística binaria para otros casos; también se hizo un análisis multivariado utilizando la misma regresión, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

RESULTADOS

Datos sociodemográficos, prevalencia de DM2 y ERCT

El 58.6% de los expedientes revisados correspondieron a mujeres y el 41.4% a hombres. El promedio de edad fue de 61.4 años (61.5 para mujeres y 61.4 hombres) con una DE de 14.0. La prevalencia de DM2 es más alta en la zona huasteca (El Naranjo, Ciudad Valles, Ciudad del Maíz, Tamasopo, Tamuín, Ébano, Aquismón, Tantalajás, Axtla y Tamazunchale), con el 10.3% (Fig. 1).

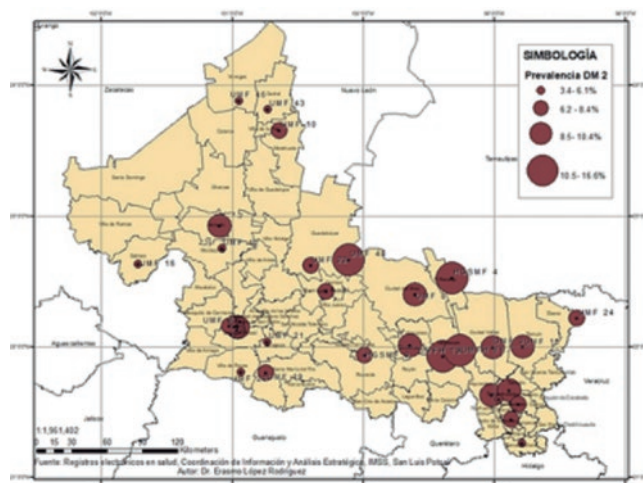


FIGURA 1. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 por unidad de adscripción, en derechohabientes del IMSS Delegación San Luis Potosí, 2022.

El 3.1% (3368 pacientes) se encontraban en tratamiento con diálisis en cualquier modalidad; de estos, el 51.4% eran mujeres con antecedente de diálisis en cualquiera de sus modalidades y el 48.6% eran hombres en la misma situación. Asimismo, el 62.9% (67,950 pacientes) presentaban también hipertensión arterial crónica y el 13.6% (14,729 pacientes) retinopatía diabética.

Factores para la ERCT analizados según el sexo

Los hombres presentaron una tendencia de mayor riesgo que las mujeres en los siguientes factores: edad en los grupos de 19-44 y 65-97 años, no realizar ninguna actividad física, antecedente de enfermedad vascular cerebral, antecedente de infarto, dislipidemia en control, proteinuria, filtración glomerular, plan alimentario y actividad educativa indicada. Por otro lado, las mujeres presentaron mayor riesgo en los siguientes factores: transgresión dietética, retinopatía diabética, hipertensión arterial e insulinización tardía (Tabla 2).

Se identificaron como factores protectores para padecer ERCT ser del sexo femenino, realizar actividad física y no haberse indicado actividad educativa. Como factores de riesgo se identificaron pertenecer a los grupos de edad de 45-64 y 65-97 años (con respecto a los pacientes del grupo de 19-44 años), el antecedente de enfermedad vascular cerebral, la retinopatía diabética, la hipertensión arterial, el antecedente de infarto, control de las dislipidemias, proteinuria, no evaluar la filtración glomerular, la insulinización tardía y haber indicado un plan alimentario. El factor protector más relevante fue ser del sexo femenino; los hombres tienen 1.355 veces más probabilidad de padecer ERCT. El más relevante de los factores de riesgo fue padecer retinopatía; los pacientes con retinopatía tienen 4.460 veces más probabilidad de padecer ERCT (Tabla 3).

Análisis holístico de los factores analizados y la presencia de ERCT

Once variables resultaron estadísticamente significativas. Se observó que ser mujer disminuye la posibilidad de llegar a ERCT un 30.8% (OR: 0.692; IC95%: 0.645-0.743). La edad es un factor de riesgo, pues se incrementa en 1.789 y 1.763 veces la posibilidad de llegar a ERCT en los grupos de mayor edad con respecto al grupo de 19-44 años (OR: 1.789 e IC95%: 1.501-2.133 frente a OR: 1.763 e IC95%: 1.476-2.106). La duración de la DM2 es otro factor de riesgo estadísticamente significativo (OR: 1.038; IC95%: 1.033-1.043), ya que, por cada año de la enfermedad, la posibilidad de llegar a ERCT se incrementa en 1.038 veces.

Las variables de autocuidado y hacer ejercicio tienden a ser un factor protector, aunque solo la gimnasia (OR: 0.693; IC95%: 0.629-0.763) y la carrera (OR: 0.863; IC95%: 0.759-0.982) fueron estadísticamente significativas. Los pacientes que realizan gimnasia tienen un 30.7% menos posibilidad de llegar a ERCT comparados con los que no la practican; asimismo, los que practican carrera tienen un 13.7% menos posibilidad de padecer ERCT que aquellos que no lo hacen. La transgresión dietética también es un factor de riesgo, con 1.459 veces mayor posibilidad de padecer ERCT (OR: 1.459; IC95%: 1.284-1.657).

De las variables de comorbilidad, la presencia de retinopatía es el factor de riesgo más alto, incrementando la posibilidad de llegar a ERCT en 3.023 veces (OR: 3.023; IC95%: 2.797- 3.268). La hipertensión arterial aumenta 2.603 veces la posibilidad de llegar a ERCT en comparación con los pacientes que no la presentan (OR: 2.603; IC95%: 2.350-2.884). El control de la dislipidemia resultó ser un factor protector estadísticamente significativo (OR: 0.777; IC95%: 0.720-0.838), disminuyendo un 22.3% la posibilidad de llegar a ERCT en ausencia de dicho

TABLA 2. Factores relacionados con la enfermedad renal crónica terminal en derechohabientes del IMSS Delegación San Luis Potosí, 2022

| Factor | Categoría | Mujer | | Hombre | | Total | |
|---|-----------|--------|------|--------|------|---------|------|
| | | n | % | n | % | n | % |
| Edad (años) | 19-44 | 6,778 | 10,7 | 5,423 | 12,1 | 12,201 | 11,3 |
| | 45-64 | 30,357 | 47,9 | 20,435 | 45,8 | 50,792 | 47,0 |
| | 65-97 | 26,176 | 41,4 | 18,799 | 42,1 | 44,975 | 41,7 |
| Actividad física | Ninguna | 17,930 | 28,3 | 13,561 | 30,4 | 31,491 | 29,2 |
| | Caminata | 28,012 | 44,2 | 19,247 | 43,1 | 47,259 | 43,8 |
| | Carrera | 4,927 | 7,8 | 3,514 | 7,9 | 8,441 | 7,8 |
| | Gimnasia | 12,442 | 19,7 | 8,335 | 18,7 | 20,777 | 19,2 |
| Transgresión dietética | Sí | 5,445 | 8,6 | 3,592 | 8,0 | 9,037 | 8,4 |
| | No | 57,866 | 91,4 | 41,065 | 92,0 | 98,931 | 91,6 |
| Antecedente de enfermedad vascular cerebral | Sí | 2,591 | 4,1 | 1,975 | 4,4 | 4,566 | 4,2 |
| | No | 60,720 | 95,9 | 42,682 | 95,6 | 103,402 | 95,8 |
| Retinopatía diabética | Sí | 8,778 | 13,9 | 5,951 | 13,3 | 14,729 | 13,6 |
| | No | 54,533 | 86,1 | 38,706 | 86,7 | 93,239 | 86,4 |
| Hipertensión arterial | Sí | 41,304 | 65,2 | 26,646 | 59,7 | 67,950 | 62,9 |
| | No | 22,007 | 34,8 | 18,011 | 40,3 | 40,018 | 37,1 |
| Antecedente de infarto | Sí | 1,924 | 3,0 | 1,932 | 4,3 | 3,856 | 3,6 |
| | No | 61,387 | 97,0 | 42,725 | 95,7 | 104,112 | 96,4 |
| Dislipidemia en control | Sí | 22,513 | 35,6 | 14,915 | 33,4 | 37,428 | 34,7 |
| | No | 40,798 | 64,4 | 29,742 | 66,6 | 70,540 | 65,3 |
| Proteinuria | Sí | 5,778 | 9,1 | 4,523 | 10,1 | 10,301 | 9,5 |
| | No | 57,533 | 90,9 | 40,134 | 89,9 | 97,667 | 90,5 |
| Evaluación filtración glomerular | Sí | 22,251 | 35,1 | 13,706 | 30,7 | 35,957 | 33,3 |
| | No | 41,060 | 64,9 | 30,951 | 69,3 | 72,011 | 66,7 |
| Insulinización tardía | Sí | 20,221 | 31,9 | 12,075 | 27,0 | 32,296 | 29,9 |
| | No | 43,090 | 68,1 | 32,582 | 73,0 | 75,672 | 70,1 |
| Plan alimentario indicado | Sí | 54,639 | 86,3 | 37,873 | 84,8 | 92,512 | 85,7 |
| | No | 8,672 | 13,7 | 6,784 | 15,2 | 15,456 | 14,3 |
| Actividad educativa indicada | Sí | 45,071 | 71,2 | 30,830 | 69,0 | 75,901 | 70,3 |
| | No | 18,240 | 28,8 | 13,827 | 31,0 | 32,067 | 29,7 |

control. Dentro de las variables de atención a la enfermedad, la presencia de proteinuria (OR: 2.764; IC95%: 2.536-3.013) incrementa la posibilidad de llegar a ERCT en 2.764 veces, respecto a quienes no tienen

dicho factor. Cuando el médico realizó la evaluación de la función renal determinando la tasa de filtración glomerular, esta resultó ser uno de los factores protectores más importantes, estadísticamente

TABLA 3. Análisis bivariado de los factores analizados relacionados con la enfermedad renal crónica terminal en derechohabientes del IMSS Delegación San Luis Potosí, 2022

| Factor | Categoría | Diálisis | | | | OR | IC95% | p |
|---|-----------|----------|-----|---------|------|-------|--------------|----------|
| | | Sí | | No | | | | |
| | | n | % | n | % | | | |
| Sexo | Masculino | 1,638 | 3.7 | 43,019 | 96.3 | 0.738 | 0.689-0.790 | < 0.001* |
| | Femenino | 1,730 | 2.7 | 61,581 | 97.3 | | | |
| Edad, años | 19-44 | 146 | 1.2 | 12,055 | 98.8 | 2.485 | 2.094- 2.949 | < 0.001† |
| | 45-64 | 1,484 | 2.9 | 49,308 | 97.1 | | | |
| | 65-97 | 1,738 | 3.9 | 43,237 | 96.1 | | | |
| Actividad física | Sí | 814 | 2.6 | 30,677 | 97.4 | 0.768 | 0.709-0.832 | < 0.001* |
| | No | 2,554 | 3.3 | 73,923 | 96.7 | | | |
| Transgresión dietética | Con apego | 298 | 3.3 | 8,739 | 96.7 | 0.939 | 0.832-1.060 | 0.309* |
| | Sin apego | 3,070 | 3.1 | 95,861 | 96.9 | | | |
| Antecedente de enfermedad vascular cerebral | No | 3,121 | 3.0 | 100,281 | 97.0 | 1.838 | 1.609-2.099 | < 0.001* |
| | Sí | 247 | 5.4 | 4,319 | 94.6 | | | |
| Retinopatía diabética | No | 2,035 | 2.2 | 91,204 | 97.8 | 4.460 | 4.152-4.790 | < 0.001* |
| | Sí | 1,333 | 9.1 | 13,396 | 90.9 | | | |
| Hipertensión arterial | No | 504 | 1.3 | 39,514 | 98.7 | 3.450 | 3.136-3.796 | < 0.001* |
| | Sí | 2,864 | 4.2 | 65,086 | 95.8 | | | |
| Antecedente de infarto | No | 3,189 | 3.1 | 100,923 | 96.9 | 1.541 | 1.321-1.797 | < 0.001* |
| | Sí | 179 | 4.6 | 3,677 | 95.4 | | | |
| Dislipidemia en control | No | 2,029 | 2.9 | 68,511 | 97.1 | 1.253 | 1.168-1.344 | < 0.001* |
| | Sí | 1,339 | 3.6 | 36,089 | 96.4 | | | |
| Proteinuria | No | 2,432 | 2.5 | 95,235 | 97.5 | 3.914 | 3.619-4.233 | < 0.001* |
| | Sí | 936 | 9.1 | 9,365 | 90.9 | | | |
| Evaluación filtración glomerular | Sí | 953 | 2.7 | 35,004 | 97.3 | 1.275 | 1.181-1.375 | < 0.001* |
| | No | 2,415 | 3.4 | 69,596 | 96.6 | | | |
| Insulinización tardía | No | 1,480 | 2.0 | 74,192 | 98.0 | 3.113 | 2.904-3.336 | < 0.001* |
| | Sí | 1,888 | 5.8 | 30,408 | 94.2 | | | |
| Indica plan alimentario | No | 378 | 2.4 | 15,078 | 97.6 | 1.332 | 1.195-1.485 | < 0.001* |
| | Sí | 2,990 | 3.2 | 89,522 | 96.8 | | | |
| Indica actividad educativa | Sí | 2,529 | 3.3 | 73,372 | 96.7 | 0.779 | 0.720-0.884 | < 0.001* |
| | No | 839 | 2.6 | 31,228 | 97.4 | | | |

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

* Odds ratio.

† Regresión logística binaria simple.

TABLA 4. Modelo multivariante de los determinantes estudiados para enfermedad renal crónica terminal en derechohabientes del IMSS Delegación San Luis Potosí, 2022

| Factor | Coefficiente | ET | OR | IC95% | p* |
|---|--------------|-------|-------|-------------|---------|
| Factores protectores | | | | | |
| Mujer | -0.368 | 0.036 | 0.692 | 0.645-0.743 | < 0.001 |
| Realizar gimnasia | -0.366 | 0.050 | 0.693 | 0.629-0.765 | < 0.001 |
| Realizar carrera | -0.147 | 0.066 | 0.863 | 0.759-0.982 | 0.025 |
| Dislipidemia en control | -0.252 | 0.039 | 0.777 | 0.720-0.838 | < 0.001 |
| Evaluación filtración glomerular | -0.741 | 0.042 | 0.477 | 0.439-0.518 | < 0.001 |
| Factores de riesgo | | | | | |
| Edad, años | | | | | |
| 19-44 | | | | - | - |
| 45-64 | 0.582 | 0.090 | 1.789 | 1.501-2.133 | < 0.001 |
| 65-97 | 0.567 | 0.091 | 1.763 | 1.476-2.106 | < 0.001 |
| Duración de la diabetes, años | 0.037 | 0.002 | 1.038 | 1.033-1.043 | < 0.001 |
| Transgresión dietética | 0.378 | 0.065 | 1.459 | 1.284-1.657 | < 0.001 |
| Retinopatía diabética | 1.106 | 0.040 | 3.023 | 2.797-3.268 | < 0.001 |
| Hipertensión arterial | 0.957 | 0.052 | 2.603 | 2.350-2.884 | < 0.001 |
| Proteinuria | 1.017 | 0.044 | 2.764 | 2.536-3.013 | < 0.001 |
| Insulinización tardía | 0.771 | 0.039 | 2.162 | 2.003-2.334 | < 0.001 |
| Variables no significativas | | | | | |
| Antecedente de enfermedad vascular cerebral | 0.129 | 0.072 | 1.138 | 0.988-1.310 | 0.073 |
| Realizar actividad física | -0.010 | 0.079 | 0.990 | 0.849-1.155 | 0.899 |
| Indica plan alimentario | -0.066 | 0.062 | 0.937 | 0.829-1.058 | 0.292 |
| Antecedente de infarto | -0.071 | 0.083 | 0.932 | 0.792-1.096 | 0.393 |
| Indica actividad educativa | 0.086 | 0.078 | 1.090 | 0.936-1.270 | 0.268 |
| Constante | -5.685 | 0.131 | 0.003 | - | < 0.001 |

ET: error típico; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

*Regresión logística binaria múltiple.

significativo (OR: 0.477; IC95%: 0.439-0.518), teniendo un 52.3% menos posibilidad de llegar a ERCT con respecto a los pacientes en los que no se realizó esta evaluación. La insulinización tardía resultó ser un factor de riesgo (OR: 2.162; IC95%: 2.003-2.334), siendo 2.162 veces mayor la posibilidad de llegar a ERCT. Los factores caminata, carrera, actividad educativa indicada, antecedente de enfermedad vascular cerebral, antecedente de infarto, indicación de

plan alimentario e indicación de actividad educativa no fueron estadísticamente significativos (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La proporción de personas con diabetes que se encuentran en terapia sustitutiva está por encima del 2% reportado en el mundo y lo estimado por la

Academia Nacional de Medicina de México, con datos del estudio de ERCT en Jalisco, datos de población de acuerdo con el Censo 2010 del INEGI, estimaciones de población al 2015 del INEGI, cifras de la Ensanut 2012 y la Clasificación NKF KDOQI¹⁵.

A medida que aumenta la edad en las personas con DM2 se incrementa el riesgo de llegar a insuficiencia renal, como se ha demostrado en diferentes estudios^{11,12} y ha descrito la American Diabetes Association¹⁶, y los resultados obtenidos muestran que el incremento de la edad se asocia con padecer ERCT¹⁷. Este dato debe alertar al médico familiar en la atención de las personas con diabetes.

El sexo masculino es otro factor de riesgo significativo, en coincidencia con lo observado por otros investigadores^{11,18-20}. No obstante, en otras series esta variable no resultó significativa o fue inversa¹⁰, y de ahí la importancia de realizar un estudio local atendiendo a las características de cada población. Se ha visto que la mayor prevalencia de ERCT ocurre en las mujeres, aunque algunos estudios reportan que los hombres reciben con mayor frecuencia tratamientos invasivos de ERCT²¹, pues en ellos la enfermedad se presenta de manera más agresiva (progresión rápida). Además, esto puede asociarse con otro tipo de determinantes sociales; por ejemplo, con las decisiones que las mujeres y los hombres toman respecto a sus tratamientos, ya que las mujeres optan por tratamientos más conservadores, como diuréticos, eritropoyetina, electrolitos, etc.²¹.

La duración de la diabetes se identificó también como un factor de riesgo, debido a la exposición de los órganos diana a los cambios metabólicos dañinos, pues a mayor tiempo de padecerla, mayor posibilidad de ERCT. También se encontró que padecer diabetes por 10 o más años representa un factor de riesgo para desarrollar nefropatía diabética²⁰.

Existen numerosos estudios que han demostrado el beneficio del ejercicio en la prevención de las complicaciones^{12,14}. A partir del interrogatorio, el médico familiar señala en el expediente clínico electrónico qué actividad física realiza la persona. La gimnasia y la carrera tuvieron significancia estadística como factores protectores, lo que demuestra el beneficio del ejercicio.

La transgresión dietética resulta en descompensaciones agudas y crónicas que muchas veces requieren hospitalización²². En el presente estudio, también resultó un factor de riesgo para ERCT, lo cual coincide con lo publicado²³.

La enfermedad vascular cerebral se ha considerado como una causa de enfermedad renal crónica avanzada²⁴, pero en este estudio no tuvo significancia estadística para ERCT, aunque se observa una tendencia al riesgo; sin embargo, se considera como una complicación macrovascular. No ocurre así con la retinopatía diabética, uno de los indicadores clínicos de daño microvascular, la cual se asoció con un riesgo mayor de ERCT; de hecho, en el estudio de Anisic y Davidovic¹⁹, exclusivamente para retinopatía e insuficiencia renal, el daño renal fue proporcional al daño en la retina, aunque su prevalencia fue mucho más alta (60%, con un promedio de 10 años de evolución de la enfermedad).

La presencia de hipertensión arterial, que se encontró por encima del 60% de la población con DM2, con independencia de su tratamiento, resultó con una OR de 2.64 (IC95%: 2.387- 2.932), de las más altas en este estudio. Este padecimiento se ha estudiado ampliamente y es uno de los factores más importantes asociados a daño renal²⁵⁻²⁸, por lo que para el equipo multidisciplinario deberá ser una prioridad la detección y el control de la hipertensión arterial, así como el uso de medicamentos nefroprotectores además de las medidas de cambio de estilo de vida saludable.

El antecedente de enfermedad cardiovascular (isquemia o infarto) no fue estadísticamente significativo en nuestro estudio, tomando en cuenta la sinergia con las demás variables del modelo estadístico; no obstante, debe considerarse también en la valoración y la atención integral de la persona con DM2²⁶.

La dislipidemia descontrolada es otro factor asociado a la progresión de la DM2¹⁰ que se relacionó con la nefropatía en fase terminal. Cabe señalar que el médico familiar solicita un perfil lipídico acorde con las recomendaciones normativas y controla de manera adecuada cualquier alteración, en la mayoría de los casos; tanto es así, que resultó un factor protector para la ERCT.

La evaluación de la función renal mediante la determinación de la tasa de filtración glomerular por parte del médico familiar, que puede incluirse en las variables de atención a la enfermedad, fue un factor protector importante. Esta evaluación, que se realiza con una sencilla fórmula matemática conociendo los valores de creatinina, la edad y el sexo, no siempre se lleva a cabo o se consigna en el expediente clínico electrónico. La evaluación de la función renal es uno de los factores más importantes para detectar tempranamente un posible daño al riñón en los pacientes con DM2, como demuestran Levey et al.²⁹ en su revisión sistemática.

Asimismo, la detección de proteinuria sirve como marcador del daño renal²⁴, por lo cual debe hacerse de manera sistemática y al menos una vez al año a todo enfermo con DM2. Esta variable fue también uno de los factores de riesgo más importantes para ERCT.

Por otro lado, la insulinoterapia está claramente indicada cuando no se logra el control metabólico de la diabetes con el tratamiento oral (dos o más fármacos) o persiste la hiperglucemia, como se demuestra en una revisión sistemática³⁰. De acuerdo

con las guías de práctica clínica, se recomienda el uso oportuno de la insulina³¹. Sin embargo, dicho uso se realiza de manera tardía en la mayoría de los enfermos que la requieren, ya sea por indecisión del paciente o por falta de prescripción oportuna por parte del médico³⁰. Esta variable influyó de manera importante como factor de riesgo para ERCT.

Indicar un plan alimentario es un factor protector para la ERCT³¹, así como la indicación de actividad educativa para adquirir conocimientos sobre ella^{32,33}. Sin embargo, en nuestro estudio, estas dos variables no fueron significativas, aunque muestran una tendencia a ser factores protectores.

El estudio presenta varias limitantes:

- En cuanto a la actividad física, no hay manera de conocer si realmente se realiza ni el tiempo que se practica cada tipo de actividad.
- Solo se registra si se indicó actividad educativa, pero no se puede saber si el paciente la tuvo o no.
- Solo se registra si se indicó plan alimentario, pero no se asegura si el paciente lo siguió, y tampoco se puede verificar si el paciente se apegó a la dieta indicada.
- No se tienen datos de población indígena y no indígena.

Por lo anterior, los resultados deben ser considerados con precaución.

CONCLUSIONES

El modelo multivariante identificó como factores asociados al desarrollo de ERCT ser de sexo masculino,

tener una edad > 44 años, el mayor tiempo de duración de la diabetes, la inactividad física, la transgresión dietética, la retinopatía, el descontrol lipídico, la hipertensión arterial, la presencia de proteinuria, la falta de evaluación de la función renal y la insulinización tardía. Estos hallazgos son importantes, pues se tomaron todas las variables a la vez como una aproximación a la realidad. Dichos resultados pueden apoyar la toma de decisiones en los diferentes niveles de atención.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al IMSS, Delegación San Luis Potosí.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;2:137-49.
2. Meza R, Barrientos T, Rojas R, Reynoso N, Palacio LS, Lazcano E, et al. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Prev Med.* 2015;81:445-50.
3. Rojas R, Basto A, Aguilar CA, Zárate E, Villalpando S, Barrientos T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex.* 2018;60:224-32.
4. Muthuppalaniappan VM, Sheaff M, Yaqoob MM. Diabetic nephropathy. Systemic disease and the kidney. *Medicine.* 2015;43:520-5.
5. Cortés L, Álvarez G, Orozco CN, Soto H, Martínez HR, Cueto AM. Impacto económico de la enfermedad renal crónica: perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55:5124-32.
6. Gallagher H, Suckling RJ. Diabetic nephropathy: where are we on the journey from pathophysiology to treatment? *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:641-7.
7. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther.* 2008;88:1254-64.
8. León MA, Araujo GJ, Linos ZZ. DiabetIMSS. Eficacia del programa de educación en diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;51:74-9.
9. Martínez J, Sangrós J, García FJ, Millaruelo JM, Díez J, Bordonaba D, et al. Enfermedad renal crónica en España: prevalencia y factores relacionados en personas con diabetes mellitus mayores de 64 años. *Nefrología.* 2018;38:401-13.
10. Penno G, Solini A, Zoppini G, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, et al. Hypertriglyceridemia is independently associated with renal, but not retinal complications in subjects with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One.* 2015;10:e0125512.
11. Fabbian F, De Giorgi A, Monesi M, Pala M, Tiseo R, Forcellini S, et al. A possible relationship between renal impairment and complications development in type 2 diabetes mellitus: a prospective, observational study in Italy. *J Diabetes Complications.* 2015;29:771-5.
12. Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(Suppl 2):S577-81.
13. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2016;28:410-4.
14. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, Rungby J, Nielsen JS, Witte DR, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: a cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications.* 2018;32:34-40.
15. Lastiri HS. Enfermedad renal crónica en México: una política nacional todavía pendiente. En: *Sistemas Editores. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla.* México D.F.: Intersistemas, S.A. de C.V.; 2016. p. 1-16.

16. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1):513-27.
17. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:537-47.
18. Ferreira SRG, Pinto FM. Factors associated with the development of renal complications of diabetes mellitus in São Paulo city. *Braz J Med Biol Res*. 1997;30:735-44.
19. Anisic K, Davidovic S. Correlation between eye and renal complications of diabetes. *Medicinsky Pregled*. 2018;71:295-9.
20. Cheema S, Maisonneuve P, Zirie M, Jayyousi A, Alrouh H, Habraham A, et al. Risk factors for microvascular complications of diabetes in a high-risk middle east population. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1-7.
21. Arenas Jiménez MD, Martín Gómez MA, Carrero JJ, Ruiz Cantero MT. La nefrología desde una perspectiva de género. *Nefrología*. 2018; 38:463-5.
22. Carminatti M, Tedesco H, Silva NM, Sanders H. Chronic kidney disease progression in kidney transplant recipients: a focus on traditional risk factors. *Nephrology (Carlton)*. 2018;24:141-7.
23. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jacek R. Vegetarian diet in chronic kidney disease: a friend or foe. *Nutrients*. 2017;9(1):1-15.
24. Sellarés VL, Rodríguez DL. Enfermedad renal crónica. *Nefrología al Día*. 2024:1-24. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>.
25. Gandi N, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med (Abingdon)*. 2014;42:698-702.
26. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID. 9.ª ed. Disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf.
27. Cruz Hernández J, Licea Puig ME, Hernández García P, Yanes Quesada M, Salvato Dueñas A. Disfunción endotelial y diabetes mellitus. *Rev Cuba Endocrinol*. 2012;23:166-85.
28. Rojas R, Aguilar CA, Jiménez A. Optimal cutoff points for the detection of undiagnosed type 2 diabetes, hypertension and metabolic syndrome in Mexican adults. *Salud Publica Mex*. 2012;54:13-9.
29. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:837-46.
30. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2014;311:2315-25.
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Guía de referencia rápida. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/718GER.pdf>.
32. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1765-76.
33. Rodríguez JF, Herrera GL. Estrategia educativa sobre enfermedad renal crónica en el Policlínico Turcios Lima de Pinar del Río. *Medisur*. 2022;20:854-63.



ARTÍCULO ORIGINAL

Implementación de estrategias para la reducción de amputaciones por pie diabético. De lo individual a lo poblacional

Implementation of strategies to reduce diabetic foot amputations. From the individual to the population

Cristina García-Ulloa, Nancy H. Serrano-Pérez, Francis Rojas-Torres, Héctor Infanzón-Talango y Sergio Hernández-Jiménez*

Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

RESUMEN

Objetivo: Hacer una revisión narrativa de las estrategias para reducir amputaciones que han mostrado mayor impacto y generado guías de práctica clínica.

Método: Se realizó una revisión narrativa de las estrategias para reducir amputaciones en pacientes con pie diabético, evaluando la importancia de programas educativos y tratamiento adecuado para prevenir complicaciones. **Resultados:** El pie diabético es una de las principales complicaciones crónicas de la diabetes mellitus, con una prevalencia mundial del 6.3%. El 20% de los pacientes con neuropatía tienen riesgo de presentar ulceraciones que, si no se identifican y se tratan a tiempo, pueden empeorar desfavorablemente, siendo las amputaciones uno de los desenlaces que conllevan limitación física, dolor crónico, y disminución de la calidad de vida en las personas que las padecen y las de su entorno. El tratamiento del pie diabético y de sus complicaciones resulta costoso para los sistemas de salud del mundo y la sociedad en general.

Conclusiones: La reducción de amputaciones se ha vuelto una necesidad importante en la salud pública, donde el no tomar medidas preventivas como programas de educación multidisciplinarios para personas con diabetes y darles el tratamiento adecuado puede marcar la diferencia entre la pérdida de una extremidad y una mejor calidad de vida.

Palabras clave: Diabetes. Pie diabético. Úlceras. Amputación. Complicaciones.

ABSTRACT

Objective: To conduct a narrative review of the strategies that have had the greatest impact in reducing amputations and have led to the development of clinical practice guidelines. **Method:** A narrative review was conducted on strategies to reduce amputations in patients with diabetic foot, assessing the importance of educational programs and appropriate treatment to prevent complications. **Results:** Diabetic foot is one of the main chronic complications of diabetes mellitus, with a global prevalence of 6.3%. Twenty percent of patients with neuropathy are at risk of developing ulcers that, if not identified and treated in time, can worsen unfavorably, with amputations being one of the outcomes that lead to physical limitations, chronic pain, and decreased quality of life for those affected and their families. The treatment of diabetic foot and its complications is costly for health systems worldwide and for society in general. **Conclusions:** Reducing amputations has become an important public health need, where failing to take preventive measures such as multidisciplinary education programs for people with diabetes and providing them with appropriate treatment can make the difference between losing a limb and improving quality of life.

Keywords: Diabetes. Diabetic foot. Ulcers. Amputation. Complications.

*Correspondencia:

Sergio Hernández Jiménez
E-mail: sergio.hernandezj@incmnsz.mx

Fecha de recepción: 16-03-2024

Fecha de aceptación: 27-05-2024

DOI: 10.24875/ALAD.24000010

Disponible en internet: 07-04-2025

Rev ALAD. 2023;13:125-132

INTRODUCCIÓN

Las amputaciones, la pérdida de una extremidad o parte de ella, son una realidad impactante y desafiante que afecta a personas de todas las edades en todo el mundo. Las amputaciones pueden tener un profundo efecto en la vida de los individuos y sus familias, y representan un problema de salud pública urgente¹.

Las amputaciones imponen una carga significativa tanto en la atención médica individual, como en el sistema de salud y en la sociedad en general. Los costos asociados con las amputaciones, que incluyen atención médica continua, prótesis y rehabilitación, son sustanciales. Todo esto conlleva deterioro en la calidad de vida de las personas².

La prevención y el tratamiento efectivos pueden marcar la diferencia entre la pérdida de una extremidad y una vida plena. Por ello, la reducción de amputaciones se ha convertido en una necesidad de salud pública. Este artículo plantea las estrategias que pueden ayudarnos a abordar este problema de manera efectiva y oportuna, dirigiéndose a la prevención.

El pie diabético es una de las complicaciones crónicas más frecuentes de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), con una prevalencia mundial del 6.3%³. El 20% de las personas que viven con diabetes tienen un alto riesgo de presentar úlceras como resultado de la neuropatía diabética, alteraciones vasculares de microangiopatía, cambios musculares, óseos y dermatológicos. Estas lesiones comprenden el 12-15% del costo total estimado en países desarrollados y hasta el 40% en los que están en vías de desarrollo. Dado que tratarlas puede ser costoso, el 49-85% pueden ser prevenibles con las medidas adecuadas usando estrategias de autocuidado y educación^{4,5}.

Las úlceras por pie diabético afectan a la calidad de vida de los pacientes cuando requieren de amputación. Se estima que cada año se realizan un millón de amputaciones por esta causa, lo que equivale a una amputación cada 20 segundos en el mundo⁶. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la incidencia de amputaciones puede variar significativamente entre regiones, países y grupos de población dependiendo de factores como la prevalencia de la diabetes, el acceso a la atención médica, la calidad de la atención y programas de prevención.

En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2022, la prevalencia de la diabetes fue del 18.3%⁷. Se estima que el 15-25% de los pacientes con diabetes va a desarrollar úlceras en las extremidades inferiores, el 40% de estos pacientes presentará una nueva úlcera en un año, el 60% en tres años y el 65% en cinco años, y un tercio de estas úlceras ocasionarán amputación de la extremidad³.

En México, durante el periodo del 2005-2015 hubo 34,051 hospitalizaciones y 1,268 defunciones relacionadas con amputaciones de extremidades inferiores por diabetes. Los costos directos de hospitalización durante ese periodo fueron de 132.51 millones de dólares⁸.

Las amputaciones tienen un gran impacto en la calidad de vida^{9,10}. Generan limitaciones funcionales que dificultan la realización de actividades diarias. También se han asociado a dolor crónico, especialmente a corto plazo después de la amputación¹¹. Este dolor está relacionado con el miembro fantasma¹². Estos dos factores pueden generar dependencia de una tercera persona o de dispositivos de asistencia para realizar tareas que antes realizaban de manera independiente. Además, psicológicamente pueden experimentar depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y disminución de la autoestima que se generan por los cambios en la imagen corporal¹³.

El impacto de las amputaciones no solo es a nivel individual. El sistema de salud también resiente el impacto de los costos médicos, recursos humanos, rehabilitación y apoyo continuo. Los costos médicos incluyen la cirugía, la adquisición y mantenimiento de prótesis, terapia física y ocupacional, involucrar cirujanos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, psicólogos y trabajadores sociales^{8,14}. Es por ello que se requiere llevar a cabo programas de prevención para abordar las causas subyacentes de las amputaciones, como la diabetes y las enfermedades vasculares, y en la educación de pacientes y cuidadores sobre el manejo y la prevención de complicaciones.

La carga de enfermedad cardiovascular asociada al pie diabético es considerable. La diabetes *mellitus* es un factor de riesgo conocido para enfermedades cardiovasculares, y la presencia de pie diabético puede ser un marcador de enfermedad cardiovascular subyacente o un predictor de futuros eventos cardiovasculares. La neuropatía diabética, que es común en los pacientes con pie diabético, puede afectar al sistema nervioso autónomo, lo que puede llevar a disfunción cardíaca y a un mayor riesgo de arritmias. Además, la aterosclerosis, que puede causar isquemia en el pie, también puede afectar a las arterias coronarias, aumentando el riesgo de infarto de miocardio¹⁵.

El riesgo de muerte asociado al pie diabético es significativo. Las infecciones del pie diabético pueden ser graves y, si no se tratan adecuadamente, pueden progresar a sepsis y *shock séptico*, lo que puede ser fatal. Además, la necesidad de amputación como resultado de la progresión de la enfermedad es un factor de riesgo independiente para la mortalidad, ya que las personas que han sufrido una amputación tienen un riesgo mayor de muerte cardiovascular y por todas las causas¹⁶.

MÉTODO

Se realizó una revisión narrativa sobre las guías de atención del pie diabético vigentes de organizaciones de renombre para explorar su trayectoria, su evolución y cambios a lo largo de los años.

ESTRATEGIAS PARA LA REDUCCIÓN DE AMPUTACIONES

La prevención primaria se enfoca en evitar que ocurran las condiciones médicas y situaciones que pueden llevar a la necesidad de una amputación. Los enfoques clave para lograr la prevención primaria incluyen la educación de profesionales de la salud y pacientes, así como la promoción de hábitos saludables.

La educación es esencial para lograr la detección temprana. Se enfoca en la identificación de úlceras, fisuras, infecciones micóticas, cambios anatómicos, presencia de hiperqueratosis y alteraciones dinámicas en los pies en personas con diabetes. La educación a los pacientes incluye aprender a examinarse, medidas de higiene y reconocer signos de advertencia⁵.

La atención médica oportuna es fundamental para prevenir la progresión de condiciones médicas que pueden conducir a la necesidad de una amputación. El control metabólico, el manejo de lesiones y heridas, tratamiento oportuno de infecciones y desbridaciones (cuando sea necesario) ayudarán a la detección temprana de lesiones incipientes^{1,6}.

Un plan de alimentación saludable, realizar ejercicio, control de peso, evitar tabaquismo, mantener metas de control metabólico, y el cuidado de los pies favorecerán una adecuada circulación, respuesta inmunitaria, integridad de la piel y disminución de daño nervioso y vascular que favorezca la reducción de lesiones y amputaciones¹⁵.

Entre las herramientas de detección y diagnóstico, contamos con una buena exploración física, estudios de laboratorio, imagen y monitoreo constante (Fig. 1). Estos han mostrado ser la base para una buena identificación de pies en riesgo de ulceración. La exploración física incluye la revisión de los principales mecanismos que llevan a la aparición de lesiones: evaluación vascular, neurológica y dermatológica. Los estudios de laboratorio ayudan a revisar si el paciente se encuentra en metas de control metabólico. Los estudios de imagen, como la radiografía, la resonancia magnética y la tomografía computarizada son herramientas de diagnóstico que pueden ayudar a identificar la extensión de una lesión o infección¹⁶.

El nivel y técnica de amputación son importantes para la recuperación de la extremidad, rehabilitación y disminución de la mortalidad. En el caso de pacientes mayores que se someten a una amputación infracondílea, la dificultad para volver a deambular puede deberse a varios factores, como la pérdida de funcionalidad de la extremidad, la presencia de complicaciones en la curación de la herida, la edad avanzada que puede afectar la capacidad de adaptación y rehabilitación, así como otras condiciones médicas preexistentes que pueden influir en la recuperación y movilidad de la persona. Estos factores combinados pueden dificultar la capacidad de los pacientes mayores para retomar la marcha de manera efectiva después de la cirugía. Asimismo, el 20% requiere de conversión a nivel supracondíleo por complicaciones en la curación¹⁷. En algunos pacientes puede realizarse cirugía de conservación de extremidades. Esta técnica se utiliza para preservar tanto tejido y función de la extremidad como sea posible. Puede incluir la reparación de vasos sanguíneos, nervios y tejidos dañados, así como la eliminación de tejido infectado o necrótico¹⁸. Este procedimiento ha permitido a más personas mantener sus extremidades y su calidad de

vida. En otros casos se ha realizado reconstrucción microquirúrgica, donde en casos de amputaciones complejas o lesiones traumáticas severas se realiza reconexión de arterias, venas, nervios y tejidos para restaurar la función y la sensación en la extremidad afectada¹⁹.

Esto también requiere la participación activa del paciente. Es fundamental involucrar activamente al paciente en su propio proceso de atención, incluyendo la educación sobre su condición, promover la adherencia al tratamiento, alentar cambios en el estilo de vida y proporcionar herramientas para el autocuidado²⁰.

IMPLEMENTACIÓN A NIVEL COMUNITARIO

Los programas de salud comunitaria son esenciales para aumentar la concienciación sobre la prevención de amputaciones y las condiciones de salud subyacentes, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Estos programas pueden incluir talleres, charlas informativas y campañas de concienciación en la comunidad. Tanto en la consulta médica como en los programas comunitarios se puede realizar la detección temprana de lesiones y factores de riesgo.

Otro punto importante es la conformación de equipos de atención multidisciplinaria²¹. Esto implica reunir a profesionales de diferentes campos, como médicos de primer contacto y de distintas especialidades, enfermeras, fisioterapeutas, nutriólogos, especialistas en salud mental y trabajadores sociales, para abordar de manera integral las necesidades de las personas en riesgo de tener lesiones o amputaciones. Se requiere una coordinación efectiva entre diferentes especialidades para garantizar que los pacientes reciban una atención completa²².

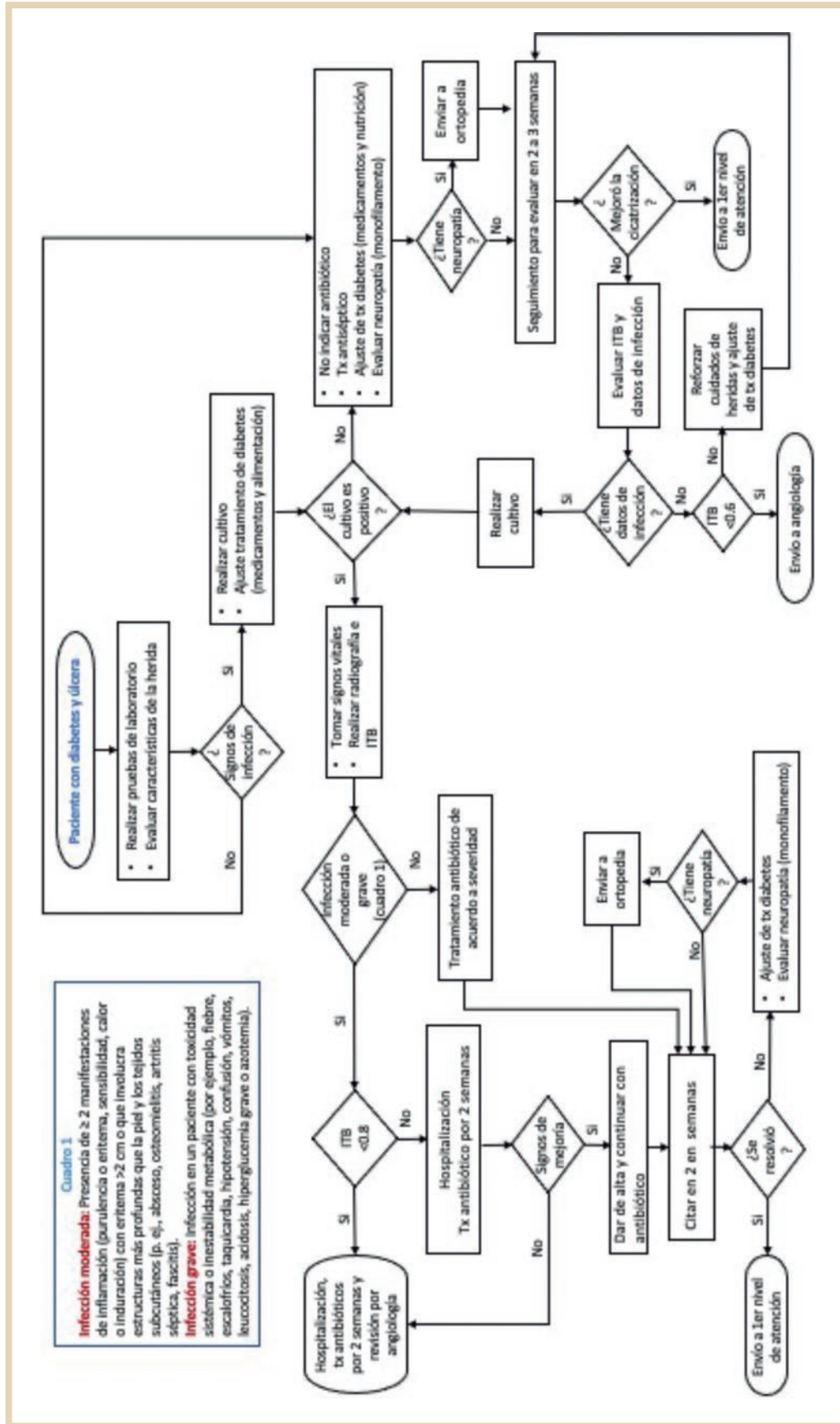


FIGURA 1. Herramientas de diagnóstico y monitoreo en la identificación de pies en riesgo de ulceración.

Esto puede incluir la planificación de cuidados y la comunicación regular entre profesionales de la salud. La colaboración multidisciplinaria permite tener una intervención temprana y una respuesta coordinada a las necesidades cambiantes de los pacientes, ya que puede disminuir hasta en un 85% las complicaciones y amputaciones¹⁶. Esto es importante en el manejo de complicaciones y en la adaptación de la atención a largo plazo.

Es necesaria la implementación de sistemas de atención médica que brinden cobertura universal para garantizar el acceso a servicios de salud. Es importante trabajar con los gobiernos para implementar políticas que reduzcan las barreras económicas y acceder a la atención médica, como subsidios de salud, seguros médicos y programas de asistencia para personas de bajos ingresos. Los sistemas de atención médica deben enfocarse en la atención preventiva, incluyendo la promoción de hábitos de vida saludables y la educación sobre el autocuidado para reducir la incidencia de afecciones que puedan llevar a amputaciones.

POLÍTICAS DE SALUD PÚBLICA

Los gobiernos desempeñan un papel clave en la promoción de políticas de salud pública. Además de la diabetes y la enfermedad vascular, varios factores pueden influir en el desarrollo del pie diabético y la necesidad de amputaciones. Estos incluyen el control inadecuado de la glucosa en sangre, la presencia de neuropatía periférica que afecta los nervios periféricos, problemas de circulación sanguínea, lesiones recurrentes en los pies, infecciones persistentes, callosidades y úlceras sin tratar, malos hábitos de cuidado del pie, factores genéticos y hereditarios, un estilo de vida sedentario, y problemas de obesidad o sobrepeso. Todos estos elementos pueden contribuir al desarrollo y progresión del pie

diabético, aumentando el riesgo de complicaciones que pueden llevar a la necesidad de amputaciones en casos graves. Por ejemplo, se han implementado regulaciones y políticas para controlar factores de riesgo, como el tabaquismo, la obesidad y la dieta poco saludable. Así, se pueden incluir estrategias para detección oportuna de complicaciones de diabetes.

Otra actividad fundamental es garantizar que todas las personas tengan acceso a servicios de atención médica de calidad. Esto incluye la disponibilidad de atención primaria, especialistas, servicios de rehabilitación y atención de emergencia. Asimismo, es necesario tener disponibilidad de pruebas de sangre para evaluación de metas de control metabólico en diabetes y exámenes de tamizaje para revisión de pies.

También es necesario continuar con estrategias de investigación científica. Los gobiernos pueden apoyar la investigación en el campo de la prevención de amputaciones y el desarrollo de tecnologías médicas avanzadas.

CONCLUSIONES

En resumen, las amputaciones tienen un impacto multidimensional en la calidad de vida de las personas y en el sistema de salud en términos de costos y recursos necesarios para el tratamiento y la atención continua. La prevención y el manejo efectivo de las amputaciones son esenciales para mitigar estos impactos tanto a nivel individual como en el sistema de salud en su conjunto. La prevención primaria de amputaciones se centra en educar a las personas sobre los riesgos y fomentar hábitos de vida saludables que reduzcan la probabilidad de desarrollar afecciones que puedan llevar a la amputación. La combinación de pruebas

de diagnóstico, evaluaciones clínicas y seguimiento médico regular es esencial para garantizar que los problemas se identifiquen lo antes posible y se aborden de manera efectiva. La prevención secundaria se enfoca en el control de enfermedades crónicas y la gestión efectiva de las complicaciones para evitar la progresión de afecciones que puedan llevar a la amputación. El monitoreo continuo y la atención médica regular son fundamentales en este enfoque, junto con un énfasis en la educación sobre el autocuidado y el manejo de condiciones médicas crónicas. El abordaje a nivel individual implica la personalización de la atención para abordar las necesidades específicas de cada persona y aprovechar los casos de éxito como ejemplos inspiradores. La atención centrada en el paciente y la promoción de la participación activa del paciente son esenciales para lograr resultados positivos en la prevención de amputaciones y la rehabilitación exitosa. Un enfoque integral que involucre a gobiernos, profesionales de la salud y la comunidad en general es esencial para lograr una reducción significativa en las tasas de amputación. La atención personalizada, la educación, la colaboración interdisciplinaria y el acceso a la atención médica de calidad son factores clave en la reducción de amputaciones y la mejora de la calidad de vida de las personas afectadas.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones de las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S203-S215.
2. Armstrong DG, Boulton AJM. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367-75.
3. Díaz R, Luna D, Lezana-Fernández MA, Meneses-González F. Pie diabético en el primer nivel de atención, recomendaciones y algoritmo de tamizaje. Reporte de caso. *Rev CONAMED*. 2022;27(4):185-92.
4. Alharbi MO, Sulaiman AA. Foot care knowledge, attitude and practices of diabetic patients: A survey in diabetes health care facility. *J Fam Med Prim Care*. 2022;11(7):3816-23.
5. Morey-Vargas OL, Smith SA. BE SMART: strategies for foot care and prevention of foot complications in patients with diabetes. *Prosthet Orthot Int*. 2015;39(1):48-60.
6. Senneville E, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3687.
7. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en México: Ensanut 2022. *Salud Pub Mex*. 2023;65:s163-s168.

8. Ascencio-Montiel IJ. 10 Years analysis of diabetes-related major lower extremity amputations in Mexico. *Arch Med Res.* 2018;49(1):58-64.
9. Beyaz S, Güler ÜÖ, Bağır GŞ. Factors affecting lifespan following below-knee amputation in diabetic patients. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017;51(5):393-7.
10. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239236.
11. Alejandro S, Teasdall RD, Holden M, Smith BP, Russell GB, Scoff A. Outcomes of below-the-knee amputations for chronic lower extremity pain. *J Surg Orthop Adv.* 2017;26(4):200-5.
12. Buonocore M. Where is hidden the ghost in phantom sensations? *World J Clin Cases.* 2015;3(7):542-4.
13. Da Silva J, Santos D, Vilaça M, Carvalho A, Carvalho R, Jesus Dantas M, et al. Impact of psychological distress on physiological indicators of healing prognosis in patients with chronic diabetic foot ulcers: a longitudinal study. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2023 Nov 1. doi: 10.1089/wound.2023.0043. Online ahead of print.
14. Sima DI, Bondor CI, Vereşiu IA, Gâvan NA, Borzan CM. Hospitalization costs of lower limb ulcerations and amputations in patients with diabetes in Romania. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2230.
15. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia.* 2008;51(5):747-55.
16. International Diabetes Federation. *IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals.* International Diabetes Federation; 2019.
17. Martínez-Escalante JE, Romero-Ibargüengoitia ME, Plata-Álvarez H, López-Betancourt G, Otero-Rodríguez R, Garza-Cantú AA, et al. Pie diabético en México: factores de riesgo para mortalidad posterior a una amputación mayor, a 5 años, en un hospital de salud pública de segundo nivel. *Cir Cir.* 2021;89(3):284-90.
18. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, Meissner MH, Loretz L, Zinszer KM, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg.* 2016;63(2):35-21S.
19. Kim TI, Mena C, Sumpio BE. The role of lower extremity amputation in chronic limb-threatening ischemia. *Int J Angiol.* 2020;29(3):149-55.
20. Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, Speight J, Snoek FJ, Khunti K. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):130-42.
21. Tan E, Khoo J, Gani LU, Malakar RD, Tay TL, Tirukonda PS, et al. Effect of multidisciplinary intensive targeted care in improving diabetes mellitus outcomes: a randomized controlled pilot study - the Integrated Diabetes Education, Awareness and Lifestyle modification in Singapore (IDEALS) Program. *Trials.* 2019;20(1):549.
22. Musuuza J, Sutherland BL, Kurter S, Balasubramanian P, Bartels CM, Brennan MB. A systematic review of multidisciplinary teams to reduce major amputations for patients with diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg.* 2020;71(4):1433-46.e3.



ARTÍCULO ORIGINAL

Estilo de vida, funcionalidad familiar y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus

Lifestyle, family functionality, and glycemic control in patients with diabetes mellitus

Rosa I. Castellanos-Lima¹, Jorge Nieto-Montero², María L. León-Vázquez^{3*}, Teresa de la Luz-Pérez² y Elizabeth Muñoz-Paredes²

¹Coordinación de Educación e Investigación en Salud; ²Medicina Familiar; ³Coordinación de Planeación y Enlace Institucional. Instituto Mexicano del Seguro Social, Tlaxcala, Tlaxcala, México

RESUMEN

Antecedentes: El control glucémico es multifactorial. El apoyo familiar permite un mejor estilo de vida, apego al tratamiento y mejor control metabólico. **Objetivo:** Analizar la relación entre el estilo de vida y la funcionalidad familiar con el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus. **Método:** Estudio observacional, transversal, en pacientes mayores de 25 años con más de 1 año de diagnóstico de diabetes mellitus. Se encuestaron datos generales y se aplicaron el APGAR familiar y el cuestionario IMEVID para funcionalidad familiar y estilo de vida, respectivamente. Se determinaron la hemoglobina glucosilada y la glucosa sérica. Se realizó análisis descriptivo y para el análisis inferencial se aplicaron las pruebas χ^2 , exacta de Fisher y U de Mann-Whitney. Se consideró $p < 0.05$ como significativo. **Resultados:** Se incluyeron 200 pacientes, de los cuales el 66.5% eran mujeres, y la edad media fue de 51 ± 7 años. El 21% mostraron disfunción familiar leve y el 13.5% moderada-grave. El 22% tenían un estilo de vida poco saludable y el 21% no saludable. El control glucémico se relacionó con la funcionalidad familiar ($p = 0.020$), el tipo de tratamiento ($p = 0.000$) y los años de diagnóstico ($p = 0.027$), pero no con el estilo de vida ($p = 0.171$). **Conclusiones:** La disfunción familiar se relacionó con un mal control glucémico, pero no así el estilo de vida. La mayoría de los pacientes refieren un estilo de vida saludable o muy saludable.

Palabras clave: Diabetes. Funcionalidad familiar. Estilo de vida. Control glucémico.

ABSTRACT

Background: Glycemic control is multifactorial. Family support contributes to a better lifestyle, adherence to treatment, and improved metabolic control. **Objective:** To analyze the relationship between lifestyle and family functionality with glycemic control in patients with diabetes mellitus. **Method:** Observational, cross-sectional study involving patients over 25 years of age with more than 1 year since their diagnosis of diabetes mellitus. General data were surveyed, and the Family APGAR and IMEVID questionnaires were applied to assess family functionality and lifestyle, respectively. Glycated hemoglobin and serum glucose were measured. Descriptive analysis was conducted, and for inferential analysis, χ^2 , Fisher's exact test, and the Mann-Whitney U test were applied. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** A total of 200 patients were included, of whom 66.5% were women, and the average age was 51 ± 7 years. Twenty-one percent (21%) showed mild family dysfunction, and 13.5% had moderate-to-severe dysfunction. Twenty-two percent (22%) had an unhealthy lifestyle, and 21% had a very unhealthy lifestyle. Glycemic control was associated with family functionality ($p = 0.020$), type of treatment ($p = 0.000$), and years since diagnosis ($p = 0.027$), but not with lifestyle ($p = 0.171$). **Conclusions:** Family dysfunction was associated with poor glycemic control, but lifestyle was not. The majority of patients reported a healthy or very healthy lifestyle.

Keywords: Diabetes. Family functionality. Lifestyle. Glycemic control.

*Correspondencia:

María L. León-Vázquez
E-mail: clarissa023@gmail.com

Fecha de recepción: 21-03-2024

Fecha de aceptación: 27-08-2024

DOI: 10.24875/ALAD.24000013

Disponible en internet: 07-04-2025

Rev ALAD. 2023;13:133-140

INTRODUCCIÓN

En 2019, México ocupó el sexto lugar entre los países con mayor número de adultos con diabetes mellitus (DM)¹. Aún existen barreras que dificultan el control glucémico, como son la falta de adherencia terapéutica, la resistencia o la falta de modificación del estilo de vida, y la ausencia de apoyo familiar².

Diagnosticada la DM, debe modificarse el estilo de vida (dieta, ejercicio y apego al tratamiento farmacológico), y en ello la familia desempeña un papel importante³, pues se genera una crisis paragnormativa por los cambios en la dinámica familiar⁴, y algún miembro de la familia puede llegar a presentar síntomas con afección en su calidad de vida³.

El control glucémico es un desafío para la salud pública y el nivel socioeconómico y cultural es importante. El porcentaje de pacientes controlados varía entre el 18% y el 72%. Los estudios señalan como factores asociados al mal control el sexo femenino, la escolaridad, la comorbilidad, el tiempo de diagnóstico, el tabaquismo, el peso, la falta de apego a la dieta, la falta de ejercicio y los medicamentos⁵.

El Instrumento para Medir el Estilo de Vida en Diabéticos (IMEVID) ha sido validado y utilizado en la mayoría de los estudios. Los resultados reportados son contradictorios, pues la mayoría refieren que el paciente con DM percibe su estilo de vida como no saludable⁶, otros mencionan que más de la mitad de los pacientes con DM tienen un estilo de vida muy saludable o saludable, y un mínimo porcentaje lo encuentran no saludable sin relacionarse con variables sociodemográficas⁷.

Es necesario evaluar el funcionamiento familiar para identificar redes de apoyo e incluir a la familia en la educación en diabetes. Existen varios instrumentos específicos para evaluar a las familias de los

pacientes con DM, pero no han reportado muy buenas características psicométricas³. El APGAR familiar permite identificar cómo percibe el paciente la funcionalidad familiar y es el que más se ha utilizado⁸.

Existen resultados discordantes entre la relación del apoyo familiar y el control glucémico. Intervenciones educativas en la familia han reportado un mejor control de la DM, sobre todo en relación con el ejercicio y el tipo de alimentación. Los pacientes no controlados pueden mostrar preocupación por las consecuencias que tiene su enfermedad en las relaciones familiares y perciben falta de apoyo, lo que dificulta el cambio en el estilo de vida⁹, mientras que sus familiares perciben un nivel medio-alto de apoyo familiar global¹⁰.

Se ha reportado una correlación positiva entre el autocuidado (solo con la dimensión de medicamentos) y el funcionamiento familiar¹¹. Por ello, es necesario evaluar el estilo de vida y la funcionalidad familiar en los pacientes con DM, y realizar un enfoque integral desde el primer nivel de atención e incidir en la disminución de las complicaciones.

El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre el estilo de vida y la funcionalidad familiar con el control glucémico en pacientes con DM en una unidad de primer nivel de atención.

MÉTODO

Estudio observacional, transversal, descriptivo, correlacional y unicéntrico, llevado a cabo en la Unidad de Medicina Familiar No. 19 Apizaco, Tlaxcala, México. Se incluyeron pacientes mayores de 25 años, de ambos sexos, con un mínimo de 1 año de diagnóstico de DM. Se excluyeron pacientes embarazadas, con discapacidad física o mental, o con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo.

Se calculó el tamaño de muestra de acuerdo con la fórmula para población finita, considerando un total de 4603 pacientes en control de DM en la unidad, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%), un error estimado de 0.05 y una variabilidad de 0.5, lo que dio un total de 200 pacientes a incluir. El muestreo fue no aleatorio. La muestra se dividió entre los nueve consultorios (ambos turnos), incluyendo 11 o 12 pacientes de cada consultorio hasta completarla, para que fuera representativa de la unidad. Se abordaron los pacientes en el área de consulta externa de medicina familiar.

Las variables edad y años de diagnóstico se agruparon en tres y cuatro intervalos, respectivamente, para poder comparar con menor sesgo las variables de estudio.

El proyecto fue aprobado por el comité local de investigación con registro R-2021-2902-029. Previa firma del consentimiento informado, se aplicó un cuestionario para datos generales (edad, sexo, estado civil, escolaridad, ocupación, personas con las que vive, consumo de alcohol o cigarro, y comorbilidad), y se utilizó el APGAR familiar para evaluar la funcionalidad familiar¹². Este instrumento consta de cinco preguntas con respuesta en una escala tipo Likert, la cual se codificó según el puntaje obtenido como familia funcional (18-20 puntos), disfunción leve (14-17 puntos), disfunción moderada (10-13 puntos) o disfunción grave (≥ 9 puntos). Se utilizó el cuestionario IMEVID para valorar el estilo de vida, que se clasificó de acuerdo con el puntaje en muy saludable (75-100 puntos), saludable (50-74 puntos), poco saludable (25-49 puntos) o no saludable (0-24 puntos)¹³.

Se revisó el expediente electrónico para la obtención de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la glucosa sérica reportadas con fecha reciente (máximo 3 meses previos a la encuesta). Se consideró control glucémico una HbA1c $\leq 7\%$.

En el análisis descriptivo, las variables numéricas, al no mostrar una distribución gaussiana con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, se presentan con mediana, rango intercuartil (RIQ) e IC95%, y uso de pruebas no paramétricas (χ^2 de Pearson, exacta de Fisher y U de Mann-Whitney). Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 24.

RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes, de los cuales 133 (66.8%) eran mujeres y 67 (33.5%) eran hombres. La edad varió entre 25 y 76 años, con una mediana de 51 años (RIQ: 7; IC95%: 48.61-50.7). En la tabla 1 se presentan los datos generales.

El tiempo de diagnóstico de DM fue entre 1 y 25 años, con una mediana de 6 años (RIQ: 7; IC95%: 7.13-8.85). En cuanto a complicaciones, 185 pacientes (92.5%) no refirieron ninguna, 10 (5%) se sabían con retinopatía diabética, 4 (2%) con nefropatía y 1 con neuropatía diabética.

El manejo farmacológico referido fue con hipoglucemiantes orales en 111 (55.5%), con insulina en 23 (11.5%) y mixto en 66 (33%). No refirieron comorbilidad 84 pacientes (42%), mientras que 77 (38.5%) tenían hipertensión arterial, 17 (8.5%) elevación del colesterol o de los triglicéridos, 18 (9%) hipotiroidismo y 4 (2%) otros trastornos.

Los niveles de glucosa estuvieron entre 65 y 700 mg/dl, con una mediana de 138.5 mg/dl (RIQ: 61; IC95%: 152.74-174.47). La HbA1c estuvo entre el 5.8 y el 14%, con una mediana del 7.2% (RIQ: 1.7; IC95%: 7.27-7.673), clasificándose 111 (55.5%) pacientes como controlados y 89 (44.5%) como no controlados.

La percepción de la funcionalidad familiar de acuerdo con el APGAR familiar fue funcional en 132 pacientes (66%; IC95%: 0.567-0.752), disfunción leve en

TABLA 1. Datos generales de los participantes en el estudio

| Variable | | n (%) |
|-------------------------|-----------------------------|------------|
| Estado civil | Casado o unión libre | 184 (92) |
| | Soltero | 1 (05) |
| | Divorciado o separado | 9 (4.5) |
| | Viudo | 6 (3) |
| Edad | 25-39 años | 20 (10) |
| | 40-54 años | 136 (68) |
| | ≥ 55 años | 30 (15) |
| Escolaridad | Primaria | 37 (74) |
| | Secundaria | 77 (38.5) |
| | Preparatoria o bachillerato | 44 (22) |
| | Licenciatura | 5 (2.5) |
| Ocupación | Trabaja | 87 (43.5) |
| | No trabaja | 113 (56.5) |
| Convivencia familiar | Solo | 3 (1.5) |
| | Cónyuge | 94 (47) |
| | Hijos | 15 (7.5) |
| | Cónyuge e hijos | 88 (44) |
| Tabaquismo | Sí | 25 (12.5) |
| | No | 175 (87.5) |
| Alcoholismo | Sí | 8 (4) |
| | No | 192 (96) |
| Índice de masa corporal | Peso bajo o normal | 21 (10.5) |
| | Sobrepeso | 81 (40.5) |
| | Obesidad | 98 (49) |
| Tiempo de diagnóstico | 1-5 años | 96 (48) |
| | 6-10 años | 58 (29) |
| | 11-15 años | 16 (8) |
| | ≥ 16 años | 15 (15) |

41 (20.5%; IC95%: 0.125-0.284), disfunción moderada en 10 (5%; IC95%: 0.008-0.018) y disfunción grave en 17 (8.5%; IC95%: 0.030-0.139).

De acuerdo con el cuestionario IMEVID, en 77 pacientes (38.5%; IC95%: 0.289-0.480) su estilo de vida

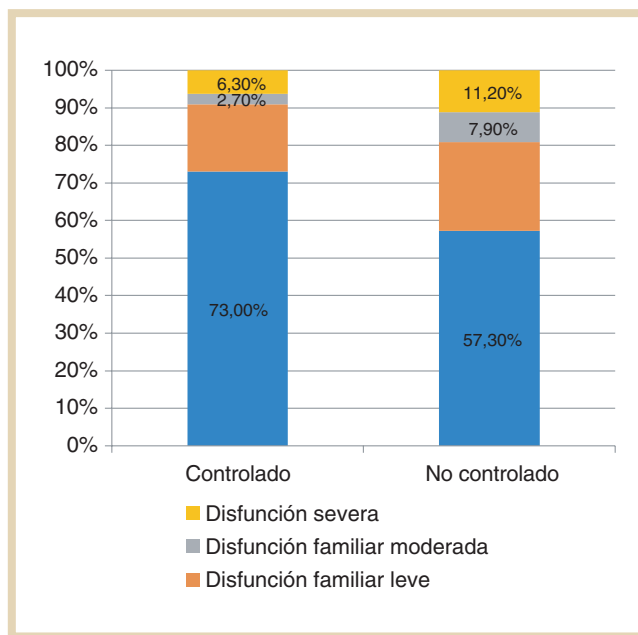


FIGURA 1. Control glucémico y funcionalidad familiar.

fue muy saludable, en 37 (18.5%; IC95%: 0.108-0.261) saludable, en 44 (22%; IC95%: 0.139-0.301) poco saludable y en 42 (21%; IC95%: 0.130-0.289) no saludable.

Al relacionar el control glucémico con la funcionalidad familiar se observó una diferencia estadísticamente significativa (χ^2 : p = 0.020), pero no así con el estilo de vida (χ^2 : p = 0.171) (Figs. 1 y 2).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la funcionalidad familiar y el estilo de vida (Fig. 3). No hubo diferencia entre el control glucémico y las variables sociodemográficas, el tabaquismo, el alcoholismo ni el índice de masa corporal (p > 0.05), y tampoco con la edad en años (U de Mann Whitney: p = 0.027) ni por intervalos (χ^2 : p = 0.351).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el control glucémico y el tipo de tratamiento (χ^2 : p = 0.000), así como con los años de diagnóstico de la DM (U de Mann Whitney: p = 0.027),

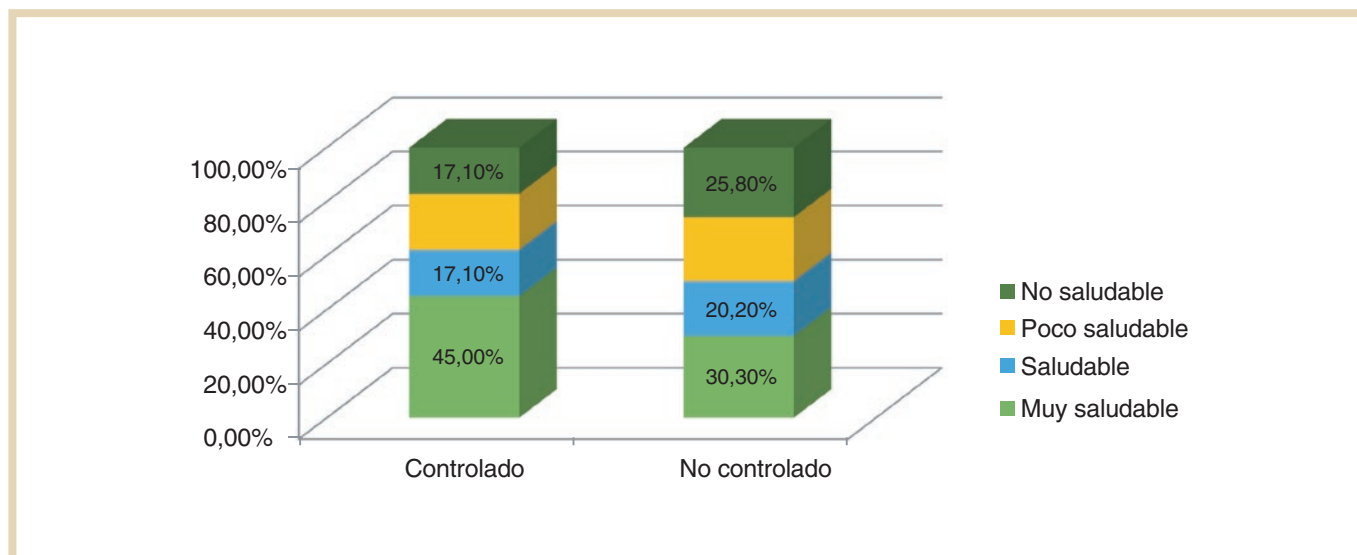


FIGURA 2. Control glucémico y estilo de vida.

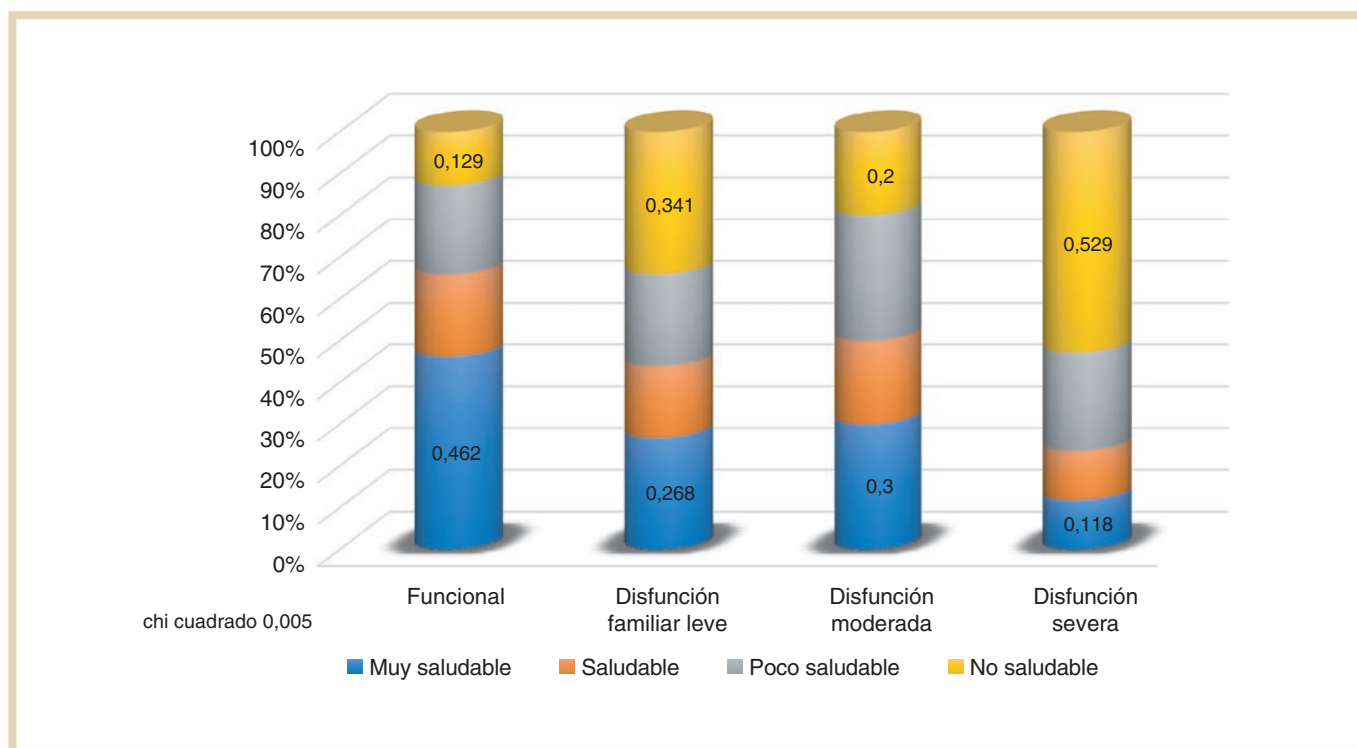


FIGURA 3. APGAR familiar y estilo de vida.

no así al dividir los años de diagnóstico en intervalos (χ^2 : $p = 0.050$). Al realizar una regresión logística binaria ajustando por edad y sexo se observa en el intervalo de 6 a 10 años una *odds ratio* de 2.5 (IC95%: 1.020-6.436).

DISCUSIÓN

La dinámica familiar del paciente con DM se ve afectada, tanto por el control glucémico como por el estilo de vida. En el presente estudio, más de la mitad de

los pacientes se encontraban controlados, en su mayoría con buena funcionalidad familiar y un estilo de vida entre saludable y muy saludable, con diferencia estadísticamente significativa entre el estilo de vida y el control glucémico con el funcionamiento familiar.

Casi el total de los pacientes incluidos tenían sobrepeso u obesidad, lo que confirma la asociación entre estas patologías y contribuye al desarrollo de complicaciones¹⁴.

En el control glucémico, la insulina sigue siendo el principal tratamiento farmacológico debido a que su administración es independiente del residuo de células beta sobreviviente o funcional en el paciente, y está disponible en diversas formas y métodos de administración¹⁵; sin embargo, los pacientes menos controlados eran los que utilizaban solo insulina o tratamiento mixto, lo que puede deberse no solo al tipo de tratamiento, sino también a otros factores como la falta de apego por miedo, dolor, falta de insumo, efectos secundarios o dosis inadecuada.

El tiempo de diagnóstico de la DM (menos de 10 años) se ha asociado con un mejor control glucémico^{16,17}, lo que coincide con lo observado, aunque la mayoría solo tienen un aproximado de años de diagnóstico de DM y no se puede determinar con exactitud a partir de cuándo iniciaron la enfermedad.

Se propone que, al existir una adecuada relación entre los miembros de la familia, el paciente tendrá un mayor apego al tratamiento^{18,19}, concordando con lo observado en que los pacientes que percibieron una funcionalidad normal o disfunción leve tenían cifras de HbA1c menores que aquellos con disfunción moderada a grave (mediana: 7 vs. 8.5), a diferencia de lo reportado por García Morales et al.¹⁰, quienes no identificaron una asociación entre el apoyo familiar y el control glucémico, probablemente por el tipo de instrumento utilizado.

Pesantes et al.²⁰ reportan que los pacientes con DM que reciben apoyo familiar (principalmente del cónyuge y los hijos) tienen un mayor soporte, sobre todo en relación con la comida, el recordatorio en la toma del medicamento y el apoyo emocional y económico.

El 70% de los pacientes con mal control glucémico tienen un estilo de vida desfavorable²¹. Las intervenciones para mejorar el estilo de vida han alcanzado una disminución significativa de la HbA1c en comparación con un grupo control, incidiendo sobre todo en la angustia específica por la enfermedad y los síntomas de ansiedad^{22,23}, y al controlar la glucemia hay un mejor estilo de vida²⁴. En el presente estudio, más de la mitad de la población incluida refirió un estilo de vida entre favorable y muy favorable; sin embargo, se encontraban descontrolados. Del total de los pacientes con estilo de vida no saludable, más de la mitad tenían algún grado de disfunción familiar.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de población, debido a que no se alcanzó la muestra deseable por las condiciones sanitarias al momento de realizar las encuestas, en las que los pacientes no acudían con regularidad a la consulta, además de que se pudieron producir sesgos de no respuesta, del entrevistador o de obsequiosidad, ya que el APGAR familiar depende de la percepción de un solo individuo y no de todo el núcleo familiar.

CONCLUSIONES

Seis de cada 10 pacientes se encontraban en control de su DM, el 34% tuvieron algún grado de disfunción familiar y el 43% llevaban un estilo de vida poco o nada saludable. El control glucémico se relacionó con la funcionalidad familiar, pero no con el estilo de vida.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vega-López MG, González-Pérez GJ. Mortality from diabetes mellitus and its impact on life expectancy at 60 years of age in Mexico. *Rev Saude Publica.* 2021;55:61.

2. Mendoza-Reyes R. La adherencia terapéutica en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles: diabetes, hipertensión y obesidad. *Med Etica.* 2021;32:897-919.
3. Soares VL, Lemos S, Barbieri-Figueiredo MDC, Morais MCS, Sequeira C. Diabetes mellitus family assessment instruments: a systematic review of measurement properties. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20:1325.
4. Romero Arredondo RD, Morales Álvarez CT, Moreno González MM, Cárdenas Rodríguez ML. Relación entre funcionamiento familiar y grado de lesión de pie en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Atención Familiar.* 2021;28:173.
5. Bitew ZW, Alemu A, Jember DA, Tadesse E, Getaneh FB, Sied A, et al. Prevalence of glycemic control and factors associated with poor glycaemic control: a systematic review and meta-analysis. *Inquiry.* 2023;60:469580231155716.
6. Blanco Naranjo EG, Chavarría Campos GF, Garita Fallas YM. Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Sinergia* 2021;6: e639.
7. Hodgers Félix R, García Torres O, Álvarez Villaseñor AS. Estilo de vida y descontrol metabólico en pacientes inscritos en el módulo DiabeteIMSS. *Med Gen Fam.* 2022;11:52-7.
8. Suárez Cuba MA, Alcalá Espinoza M. APGAR familiar: una herramienta para detectar disfunción familiar. *Rev Med La Paz.* 2014;20:53-7.
9. Thirsk LM, Schick-Makaroff K. Family interventions for adults living with type 2 diabetes mellitus: a qualitative meta-synthesis. *Patient Educ Couns.* 2021;104:2890-9.
10. García Morales G, Rodríguez Pascual A, Garibo Polanco RE. Apoyo familiar y control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 en una unidad de medicina familiar de Acapulco, Guerrero, México. *Aten Fam.* 2017;25:27-31.
11. Campoverde Villanueva FM, Muro Exebio IR. Funcionalidad familiar y autocuidado en personas con diabetes mellitus tipo 2 en el Policlínico Manuel Manrique Nevado, Chiclayo 2019. *ACC CIETNA.* 2021;8:32-4.
12. Smilkstein G, Ashworth C, Montano D. Validity and reliability of the family APGAR as a test of family function. *J Fam Pract.* 1982;15:303-11.
13. López-Carmona JM, Ariza-Andraca CR, Rodríguez-Moctezuma JE, Munguía Miranda C. Construcción y validación inicial de un instrumento para medir el estilo de vida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Salud Publica Mex.* 2003;45:259-67.
14. Chobot A, Górowska-Kowolik K, Sokołowska M, Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes: not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34:e3042.
15. Satin LS, Soleimanpour SA, Walker EM. New aspects of diabetes research and therapeutic development. *Pharmacol Rev.* 2021;73:1001-15.
16. Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas R, López-Olmedo N, De la Cruz-Góngora V, et al. Prevalencia de diabetes y descontrol glucémico en México: resultados de la ENSA-NUT 2016. *Salud Publica Mex.* 2020;62:50-9.
17. Ibrahim AO, Agboola SM, Elegbede OT, Ismail WO, Agbesanwa TA, Omolayo TA. Glycemic control and its association with sociodemographics, comorbid conditions, and medication adherence among patients with type 2 diabetes in southwestern Nigeria. *J Int Med Res.* 2021;49:3000605211044040.
18. Vázquez P, Hernández C, Carbajal F, Maldonado G. Funcionalidad familiar y control glicémico en adultos diabéticos tipo 2. *Revista Caribeña de Ciencias Sociales.* 2016;11:1-10.
19. Hernández-Yepez PJ, Cordori-Carpio J, Basurto-Ayala P, Inga-Berrosqui F, Valladares-Garrido MJ. Frecuencia y asociación entre funcionalidad familiar y adherencia al tratamiento en pacientes diabéticos. *Rev Cubana Med Milit.* 2023;52(1).
20. Pesantes MA, Del Valle A, Díez-Canseco F, Bernabé-Ortiz A, Portocarrero J, Trujillo A, et al. Family support and diabetes: patient's experiences from a public hospital in Peru. *Qual Health Res.* 2018;28:1871-82.

21. Asenjo-Alarcón JA. Relación entre estilo de vida y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de Chota, Perú. *Rev Med Hered.* 2020;31:101-7.
22. Hilmarsdóttir E, Sigurðardóttir AK, Arnardóttir RH. A digital lifestyle program in outpatient treatment of type 2 diabetes: a randomized controlled study. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15:1134-41.
23. Rico-Sánchez R, Juárez-Lira A, Sánchez-Perales M, Muñoz-Alonso LR. Nivel de conocimientos, estilos de vida y control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Ene.* 2018;12:757.
24. Lin CL, Huang LC, Chang YT, Chen RY, Yang SH. Effectiveness of health coaching in diabetes control and lifestyle improvement: a randomized-controlled trial. *Nutrients.* 2021;13:3878.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Asociación entre la memoria metabólica y la aparición de complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.

Una revisión del tema

Association between metabolic memory and the occurrence of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. A topic review

Manuel A. Flores-García

Medicina Interna, Hospital Ángeles Torreón, Torreón, Coahuila, México

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por unos niveles elevados de glucosa en sangre (o azúcar en sangre), la cual conduce a daños graves de forma sistémica. En las últimas tres décadas, su prevalencia ha aumentado en países de todos los niveles de ingresos. Existe un objetivo acordado en todo el mundo para detener el aumento de la diabetes y la obesidad para el año 2025. Aproximadamente 62 millones de personas en las Américas y 422 millones de personas en todo el mundo, asociadas a 244,084 y 1.5 millones de muertes respectivamente, se atribuyen directamente a la diabetes cada año. Es bien sabido que el mal control glucémico en los pacientes con diabetes aumenta el riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la prevalencia de estas complicaciones es alta incluso en los pacientes con un buen control glucémico. Una de las posibles causas es el efecto legado o memoria metabólica, un fenómeno que relaciona el estado glucémico en la etapa temprana de la enfermedad con el desarrollo de complicaciones vasculares a largo plazo. En este artículo se realiza una actualización del tema, el cual es de gran importancia y vigencia.

Palabras clave: Diabetes *mellitus* tipo 2. Memoria metabólica. Complicaciones vasculares.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic metabolic disease characterized by elevated blood glucose (or blood sugar) levels, which leads to severe systemic damage. Over the past three decades, the prevalence of diabetes has increased in countries of all income levels. There is a globally agreed target to halt the rise in diabetes and obesity by 2025. Approximately 62 million people in the Americas and 422 million people worldwide, associated with 244,084 and 1.5 million deaths, respectively, are directly attributed to diabetes each year. It is well known that poor glycemic control in patients with diabetes increases the risk of micro- and macrovascular complications. However, numerous studies have shown that the prevalence of these complications is high even in patients with good glycemic control. One of the possible causes is the legacy effect or metabolic memory, a phenomenon that relates glycemic status in the early stage of the disease to the development of long-term vascular complications. This article is an update on a topic that is of great importance and relevance.

Keywords: Diabetes mellitus type 2. Metabolic memory. Vascular complications.

Correspondencia:

Manuel A. Flores-García
E-mail: alexflores52@hotmail.com

Fecha de recepción: 15-01-2024
Fecha de aceptación: 28-08-2024
DOI: 10.24875/ALAD.24000002

Disponible en internet: 07-04-2025
Rev ALAD. 2023;13:141-149

INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En estudios aleatorizados amplios se ha establecido que un control intensivo temprano de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto micro- como macrovasculares. Sin embargo, los datos epidemiológicos y prospectivos respaldan la existencia de una influencia a largo plazo del control metabólico inicial sobre la evolución clínica posterior. A este fenómeno se le ha denominado «memoria metabólica», la cual actúa como si el organismo pudiera recordar el entorno glucémico inicial¹. Desde esta perspectiva, el objetivo de la presente revisión es describir los elementos fisiopatológicos más actuales de este tema que se han publicado en la literatura internacional durante los últimos 5 años.

OBTENCIÓN DE DATOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Google Académico, Elsevier, ScienceDirect y SciELO, entre los años 2019 y 2023. Se utilizaron los siguientes descriptores: diabetes *mellitus*, complicaciones vasculares, control metabólico, memoria metabólica y efecto *legacy*.

DISCUSIÓN

La DM se define como una alteración metabólica de causas múltiples caracterizada por una hiperglucemia crónica asociada a alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y las grasas, que se producen como consecuencia de defectos en la secreción de insulina o de su acción, o de ambas a la vez².

La hiperglucemia crónica se asocia con disfunciones y lesiones a largo plazo de diversos órganos, especialmente de los ojos, los riñones, el sistema nervioso, el corazón y los vasos sanguíneos. La DM se considera un problema de salud mundial, debido al aumento de su prevalencia e incidencia. En todo el mundo, la prevalencia de la DM en personas mayores de 18 años ha ido en aumento, de aproximadamente 108 millones de personas en 1980 a 422 millones en 2021, la mayoría en países de ingresos bajos y medianos, y alrededor de 1.5 millones de muertes en todo el mundo se atribuyen directamente a la DM cada año^{3,4}.

Las mayores prevalencia e incidencia de morbilidad y mortalidad relacionada con la DM se deben a las complicaciones de la propia enfermedad. Por muchos años, en los Estados Unidos de América, la DM ha sido la principal causa de ceguera de aparición en el adulto, fallo renal y amputación de miembros inferiores de etiología no traumática. Recientemente también se plantea que la DM es la principal causa de enfermedad coronaria.

Si se tiene en cuenta que entre las complicaciones vasculares de la DM se encuentran algunas de las primeras causas de muerte en todo el mundo, como la cardiopatía isquémica y las enfermedades vasculares cerebrales, entonces tiene mucho mayor valor la presencia de DM como causa primaria de muerte.

Regularmente, la aparición de complicaciones viene precedida de un período asintomático de hiperglucemia crónica de unas dos décadas. Esto dificulta en gran medida el diagnóstico, que muchas veces se establece cuando el paciente ya presenta alguna de las complicaciones de la enfermedad⁵.

La primera definición de memoria metabólica se hizo en varios estudios que demostraron que los

cambios patogénicos en la microcirculación eran relativamente reversibles si existía un control estricto de la hiperglucemia desde las etapas tempranas de la enfermedad⁶⁻⁸. Por otro lado, si la hiperglucemia se prolongaba, los cambios vasculares se hacían permanentes y esto llevaba a otras alteraciones, incluso cuando se lograba una normalización de la glucemia, posterior al período de hiperglucemia⁹.

El organismo se comporta como si el entorno glucémico inicial pudiera ser recordado por los órganos diana, influyendo en la futura aparición o no de complicaciones de la DM. Este fenómeno ha recibido varios nombres, de los cuales el más usado es «memoria metabólica», aunque se ha llamado indistintamente «memoria hiperglucémica» y algunos autores usan el término «efecto legado»¹⁰.

El primero de los estudios en que se menciona la existencia de memoria metabólica fue realizado en 1987 por Engerman y Kern¹¹, quienes evaluaron la incidencia de retinopatía diabética en sujetos con distintos grados de control de la glucemia y regímenes de tratamiento. Otros estudios a largo plazo mostraron que los pacientes con un tratamiento intensivo de control glucémico tuvieron menor incidencia de complicaciones que aquellos que siguieron un esquema de tratamiento estándar¹².

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) demostró que los pacientes con DM tipo 1 en los que se usó un tratamiento intensivo mostraron una diferencia favorable en comparación con los pacientes que siguieron un esquema de tratamiento convencional, aun conservando ambos grupos un índice de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de aproximadamente el 8%. Hubo una menor frecuencia de complicaciones, como retinopatía grave, nefropatía y neuropatía, en los pacientes que usaron el primer esquema de tratamiento, y esta diferencia ha ido evidenciando que, con el paso del

tiempo, un mayor control glucémico conllevaría una menor frecuencia de desarrollo de complicaciones¹³.

A pesar de ser un punto de partida importante, el control glucémico reduce el riesgo de complicaciones, pero no lo elimina totalmente; no obstante, existe una influencia favorable en estos pacientes, quienes contarían con un mayor desenvolvimiento económico debido a una menor cantidad de gastos a largo plazo, y por supuesto, llevándolos a mantener una mayor calidad de vida¹⁴.

El estudio *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) evidenció la presencia del fenómeno de memoria metabólica en pacientes con DM tanto de tipo 1 como de tipo 2, evidenciándose a largo plazo una mayor incidencia de afectaciones macro- y microvasculares en aquellos con un esquema de tratamiento estándar¹⁵.

Algunos autores mencionan que mantener la HbA_{1c} aproximadamente en el 8% durante 20 años equivaldría al mismo riesgo de desarrollar complicaciones crónicas que con un índice de HbA_{1c} de aproximadamente el 9% durante 10 años^{11,12}. Estos mismos autores establecen que la aparición de complicaciones es independiente del momento en que se comience el control adecuado de la glucemia, explicando que la predisposición a desarrollar complicaciones de tipo vascular depende del tiempo de exposición a la hiperglucemia.

Esto contrasta con el criterio de otros autores, quienes coinciden en la importancia que tiene el control precoz de las cifras de glucemia debido a la influencia directa que ejerce la glucemia inicial sobre los vasos sanguíneos que presumiblemente estarían dispuestos a desarrollar otras enfermedades, con independencia del control posterior al primer año de la enfermedad¹⁶.

Varios trabajos coinciden en que el espectro de la memoria metabólica abarca cambios que predisponen a la aparición de complicaciones crónicas de la DM, tanto micro- como macrovasculares, y de ahí se establece la importancia que amerita el control glucémico adecuado en etapas tempranas de la enfermedad^{17,18}.

Los mecanismos de la memoria metabólica podrían incluir todos los activados por la hiperglucemia crónica. En particular, para el daño vascular, se han propuesto cuatro mecanismos básicos: el estrés oxidativo, la glucosilación no enzimática de las proteínas celulares, los cambios epigenéticos y la inflamación crónica. Estos factores probablemente interactúan para mantener activada la señalización que conduce a una condición de estrés metabólico y, por lo tanto, a las complicaciones vasculares de los pacientes diabéticos¹⁹.

La epigenética hace referencia a procesos y rasgos moleculares modificados por estilos de vida, comportamientos o factores ambientales que permiten cambios hereditarios mitóticos o meióticos en la expresión y la función de los genes, sin alterar la secuencia de ADN subyacente²⁰. En condiciones normales, las marcas epigenéticas definen la identidad y los fenotipos celulares, y regulan importantes procesos biológicos como la impronta genómica, la diferenciación celular y el destino de las células madre. Pueden verse alteradas por factores ambientales, estados nutricionales, estilos de vida o comportamiento, factores metabólicos y genéticos, y por tanto modificar el curso de enfermedades como la DM y sus complicaciones²¹. En los últimos años, muchas modificaciones epigenéticas se han visto implicadas en la regulación de genes, vías de señalización y procesos asociados a la DM y sus diversas complicaciones, como la retinopatía, la enfermedad renal crónica, la neuropatía y las enfermedades cardiovasculares. Estas variaciones se han identificado en

estudios experimentales *in vitro* e *in vivo*, así como en humanos, especialmente mediante estudios de asociación epigenómica amplia en muestras de cohortes clínicas de sujetos diabéticos, muchos de los cuales han sido ampliamente revisados^{22,23}.

El ADN metilado (ADNme), la marca epigenética más estudiada, estable y heredable, es un candidato idóneo para estudiar las conexiones entre las memorias epigenética y metabólica. Así, en el pez cebra se ha descubierto²⁴ que la hipometilación global persistente del ADN inducida por la DM puede transmitirse a través de las divisiones celulares. De hecho, los informes también mostraron cambios persistentes en el ADNme inducidos por la glucosa alta en genes relacionados con la pérdida de la homeostasis mitocondrial o el desajuste del ADN mitocondrial (ADNmt) relacionado con la retinopatía diabética, incluso después de la restitución de la glucosa normal. Esto se relacionó funcionalmente con la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la muerte celular. Los cambios en las células de la retina incluían la hipermetilación de la región reguladora de la ADN polimerasa γ que codifica una enzima para la replicación del ADNmt, la hipermetilación de las regiones de bucle de desplazamiento del ADNmt que contienen elementos de transcripción y replicación del ADNmt que inducen el desajuste de bases del ADNmt²⁴, la hipometilación de la metaloproteínasa de matriz-9 relacionada con la apoptosis de las células capilares de la retina, y la hipermetilación de genes que codifican proteínas de fusión mitocondrial y de reparación de desajustes²⁵. En otro estudio, los perfiles de DNAm globales y de todo el genoma identificaron cambios sostenidos del DNAm en los fibroblastos de pie cultivados de pacientes (con y sin úlceras en el pie) frente a individuos no diabéticos a pesar del cultivo celular prolongado en glucosa normal. También se demostró que la DM altera la DNAm en genes clave asociados a la DKD (Diabetic Kidney Disease) en el túbulo

proximal renal o en células endoteliales en modelos de memoria hiperglucémica renal o vascular²⁶.

Aunque los estudios en sistemas celulares y en roedores apoyan el papel de la epigenética en la memoria metabólica, las investigaciones con muestras biológicas recogidas directamente de sujetos diabéticos, y en particular de aquellos que experimentan memoria metabólica de las complicaciones, han aportado pruebas más firmes. Estos estudios en humanos se han realizado principalmente con ADN genómico archivado de sangre total o con ADN de glóbulos blancos aislados (a los que se puede acceder de forma no invasiva, a diferencia de los tejidos diana), que desempeñan un papel importante en la inflamación.

Dado que la memoria metabólica sigue siendo un reto para la prevención y el tratamiento eficaces de las complicaciones de la DM, es imperativo identificar dianas terapéuticas. A diferencia de la genética, las marcas epigenéticas pueden revertirse, por lo que en teoría se puede intervenir sobre la epigenética para limitar la memoria metabólica. Un enfoque consistiría en dirigirse a las maquinarias epigenéticas. En los estudios experimentales antes descritos, la reversión de los cambios epigenéticos dio lugar a los correspondientes cambios en la expresión génica, la vía o los fenotipos tras la mutación de escritores/reactores epigenéticos específicos o el tratamiento con sus inhibidores específicos. Tales resultados verificaron la implicación funcional tanto del ADNme como de las modificaciones postraduccionales clave de las histonas en la memoria metabólica. Los inhibidores de las histonas desacetilasas, como la sirtuina 1, han mostrado algunos beneficios frente a las complicaciones en ratones y ratas, pero su especificidad no está clara²⁷.

Otro de los mecanismos mencionados relacionados con la memoria metabólica es la reacción de

glicación, que conduce a la generación de un grupo heterogéneo de sustancias químicas conocidas como productos finales de glicación avanzada (AGE), que desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de las complicaciones diabéticas. La interacción de los AGE con su principal receptor celular (RAGE) activa una miríada de vías de señalización que conducen a un aumento del estrés oxidativo y de la inflamación. Las consecuencias del eje AGE/RAGE son el deterioro de la señalización de la insulina, la alteración de la homeostasis metabólica, la toxicidad de las células beta pancreáticas inducida por RAGE y las modificaciones epigenéticas. La modulación de la transcripción génica instigada por la señalización AGE/RAGE está profundamente asociada a la progresión de la DM tipo 2 y a la patogénesis de las complicaciones diabéticas²⁸.

El compromiso de RAGE por los AGE conduce a una disfunción celular sostenida. La memoria metabólica es la influencia a largo plazo de los AGE acumulados previamente que son capaces de mantener la sobreexpresión de RAGE, la activación sostenida de la inducción prolongada de la inflamación específica del tejido y el inicio y la progresión del estrés oxidativo a largo plazo, que es persistente a pesar de la reversión de la hiperglucemia. El fenómeno de esta memoria hiperglucémica, instigada por el eje AGE/RAGE, está asociado a la patogénesis de las complicaciones de la DM. Las complicaciones macro- y microvasculares relacionadas con la DM causan deterioro de la calidad de vida y aumento de la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad, y contribuyen sustancialmente a los costes sanitarios²⁹.

Los AGE constituyen un grupo heterogéneo y complejo de compuestos que pueden producirse de forma endógena o ingerirse con la dieta. Una de las intervenciones más importantes y prácticas para reducir la carga de AGE exógenos es su reducción en la dieta mediante la modificación del estilo de

vida para modular el eje AGE/RAGE con el fin de mejorar la salud. Las modificaciones del estilo de vida incluyen la restricción de AGE en la dieta, el ejercicio moderado y la restricción del consumo de cigarrillos. En este sentido, una de las tareas más desafiantes y cruciales es el desarrollo de un método específico, sensible, rentable y universalmente aceptado para la medición de los AGE circulatorios, ya que las sofisticadas y costosas técnicas de laboratorio no se pueden utilizar ampliamente para mantener un control sobre la reserva de AGE del cuerpo. Además, para diseñar una intervención ló-gica es necesario seguir investigando sobre la naturaleza de los distintos tipos de AGE y su respuesta celular asociada³⁰⁻³².

Otra opción para la desintoxicación de los AGE es su degradación temprana por enzimas quimiopre-ventivas y antioxidantes, como la lactoferrina, las defensinas y la lisozima que circulan en la sangre. La más eficaz de ellas es la lisozima, una proteína natural bien caracterizada con propiedades antimicrobianas. Posee una combinación distintiva de propiedades contra los AGE, acelera la eliminación renal de estos y suprime la señalización intracelular mediada por los AGE. El sistema enzimático de la glioxalasa utiliza glutatión reducido y las glioxalasas I y II para la desintoxicación de los AGE³³.

El estrés oxidativo constituye una situación de desequilibrio entre agentes oxidantes y antioxidantes en favor de los primeros. Es el producto del desequilibrio de la relación, la cantidad de especies reactivas al oxígeno (ROS), frente a la capacidad del organismo de eliminarlos. En las personas con DM hay mayor producción de ROS y debilitamiento de las defensas antioxidantes encargadas de la eliminación de los radicales libres³⁴.

La esencia de esta teoría radica en que las células aeróbicas, al captar la molécula de oxígeno

imprescindible para la viabilidad celular por su papel comoceptor final de la cadena transportadora de electrones en la respiración mitocondrial, producen una reducción parcial de este oxígeno y, además de originar agua como producto final, se generan radicales libres y ROS³⁵.

El estrés oxidativo y la inflamación crónica ahora se consideran como sucesos iniciadores de aterosclerosis, siendo la disfunción de las células endoteliales un primer paso fundamental. Se ha encontrado disfunción endotelial arterial en recién nacidos a término, en niños y en jóvenes adultos con bajo peso al nacer³⁶.

La evidencia actual sugiere que la creación de un ambiente intrauterino proinflamatorio y prooxidante es una condicionante importante entre los factores prenatales que tienen un impacto en la vida adulta, aumentando el riesgo de padecer obesidad, hipertensión y DM. Probablemente estamos frente a un fenómeno común: el efecto del medio ambiente sobre la expresión génica, en particular cuando los estímulos son prooxidantes y proinflamatorios, en cualquier etapa de la vida, siendo mayor el impacto de esta influencia en el desarrollo prenatal o en las primeras etapas de la vida³⁷.

La producción intracelular de aniones superóxido también parece contribuir a los efectos duraderos de la hiperglucemia. El aumento de los niveles de glucosa en las células conduce a la sobreproducción de aniones superóxido en las mitocondrias, lo que provoca efectos secundarios, como la formación de AGE, que se han asociado a las complicaciones de la DM. La sobreproducción de aniones superóxido continúa incluso después de que se normalicen los niveles de glucosa en sangre, lo que posiblemente explique los efectos hereditarios duraderos que se observan una vez establecido el control de la diabetes. La hiperglucemia también puede promover la formación de AGE

independientemente de los aniones superóxido. Además, la hiperglucemia transitoria puede inducir la acumulación de células senocéntricas³⁸.

La inflamación se ha ligado a la fisiopatología de la DM tipo 2, ya que además de contribuir a la generación de EO (estrés oxidativo) se ha implicado en el desarrollo de complicaciones micro- y macrovasculares. La inflamación representa una respuesta adaptativa a cualquier condición percibida como potencialmente peligrosa para el huésped, cuyo objetivo es eliminar al agente causante, inducir la reparación y restaurar la homeostasis tisular³⁹. Los factores desencadenantes del proceso inflamatorio en la DM aún no se conocen del todo; no obstante, se ha propuesto que la obesidad desempeña un rol importante para propiciar una respuesta inflamatoria, la cual ocurre debido a la hipoxia, la lipólisis alterada y la remodelación del tejido adiposo en expansión. Luego del crecimiento de la masa sentida, se ha sugerido que los ácidos grasos libres y otros metabolitos producidos por el tejido graso como la acil-coenzima A, la ceramida y el diacilglicerol, pueden actuar como moléculas de señalización que activan la cascada inflamatoria asociada con la resistencia a la insulina. Otra hipótesis que se ha sugerido es que la deficiencia de vitamina D desempeña un papel clave en la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes. El estado inflamatorio también se ha descrito en otros órganos involucrados en el control de la homeostasis metabólica, incluidos el hígado, el hipotálamo y, posiblemente, el músculo esquelético⁴⁰.

La inflamación desempeña un papel clave en la DM y sus complicaciones vasculares, constituyendo un importante mecanismo que conduce a la memoria metabólica. Todos los factores ambientales que promueven el desarrollo y la progresión de la DM tipo 2 desencadenan una respuesta inflamatoria, promoción de la resistencia a la insulina mediada por inflamación y disfunción endotelial.

Está bien establecido el papel del factor nuclear kappa B (NF-κB) en la mediación de la expresión de genes inflamatorios. Las condiciones diabéticas pueden promover la expresión de genes inflamatorios a través de la activación de NF-κB y aumentar la unión de los monocitos a las células musculares lisas vasculares y endoteliales, y posteriormente promover la diferenciación de monocitos a macrófagos. La activación del NF-κB induce la expresión de citocinas proinflamatorias implicadas en la inflamación vascular que estimulan la expresión y la presentación de moléculas de adhesión en el endotelio, además de otros mediadores que pueden entrar en la circulación en forma soluble. La señalización de los receptores tipo Toll (TLR) se ha convertido en un eslabón clave entre la inflamación y el estrés oxidativo, y representa un colaborador patogénico que participa en la génesis de la hipertensión arterial, en la resistencia a la insulina y en la obesidad, tanto en humanos como en modelos animales. Por lo tanto, la activación de los TLR y la desregulación de sus componentes de señalización tienen un papel central en los trastornos vasculares⁴¹.

CONCLUSIONES

Las complicaciones macrovasculares constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM en todo el mundo. Al menos el 65% de los diabéticos mueren con alguna forma de enfermedad cardíaca o vascular cerebral, y la frecuencia de muerte por causa cardiovascular en los adultos diabéticos es de dos a cuatro veces mayor que en sus contrapartes no diabéticos.

La DM tipo 2 es una enfermedad que debe ser enfrentada y tratada, cuya morbilidad se debe a complicaciones micro- y macrovasculares. El objetivo del tratamiento es prevenir estas complicaciones y optimizar la calidad de vida de los pacientes. Para lograr este

objetivo es fundamental intervenir en distintos factores de riesgo de manera individualizada, a través de una estrategia colaborativa, centrada en el paciente y que fomente el automanejo y la educación.

La memoria metabólica, que aparece sobre todo en la DM tipo 2, sugiere la necesidad de un tratamiento energético temprano destinado a normalizar el control metabólico para reducir los efectos nocivos de las proteínas glucosiladas y disminuir las especies reactivas, las cuales tiene un impacto sobre el DNA-mt, lo que genera cambios epigenéticos que se podrían perpetuar en las generaciones futuras.

La memoria metabólica sigue siendo un reto para la prevención y el tratamiento eficaces de las complicaciones diabéticas. Es imperativo identificar dianas terapéuticas que impacten en este aspecto y, por lo tanto, es un campo fértil para nuevas investigaciones, así como un tema apasionante que requiere una actualización sistemática.

FINANCIAMIENTO

El autor declara que este trabajo se realizó con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos

personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on future risks of complications during the study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care*. 2021;44:2216-24.
- Figuerola Pino D, Vidal-Puig A, Estruch Riba R. Diabetes mellitus. En: Rozman C, Cardellach F, editores. *Medicina interna*. 19.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 1845-81.
- Powers AC. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En: Jameson JL, Fauci A, Kasper DL, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. 21.ª ed. México: McGraw-Hill. p. 2399-407.
- Organización Panamericana de la Salud. Diabetes: enfoque actual. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
- Organización Mundial de la Salud. Diabetes. Perfiles de los países 2020. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/entity/diabetes/country-profiles/es/index.html>.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416-26.
- Folz R, Laiteerapong N. The legacy effect in diabetes: are there long-term benefits? *Diabetologia*. 2021;64:2131-7.
- Prattichizzo F, de Candia P, De Nigris V, Nicolucci A, Ceriello A. Legacy effect of intensive glucose control on major adverse cardiovascular outcome: systematic review and meta-analyses of trials according to different scenarios. *Metabolism*. 2020;110:154308.
- García-Torres D, Sánchez-Bouza M, Sánchez-Sánchez P, Sánchez-Frenes P, Naranjo-Hernández L. Bases moleculares de la diabetes mellitus y su relación con la glicosilación no enzimática y el estrés oxidativo. *Revista Finlay*. 2020;10:293-303.
- Lind M, Imberg H, Coleman RL, Nerman O, Holman RR. Historical HbA1c values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care*. 2021;44:2231-7.
- Pujadas G, Nigris V, Prattichizzo F, La Sala L, Testa R, Ceriello A. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor teneligliptin functions as antioxidant on human endothelial cells exposed to chronic hyperglycemia and metabolic high-glucose memory. *Endocrine*. 2017;56:509-20.
- Engerman RL, Kern TS. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control. *Diabetes*. 1987;36:808-12.
- Miller RG, Orchard TJ. Understanding metabolic memory: a tale of two studies. *Diabetes*. 2020;69:291-9.
- Poonoosamy J, Lopes P, Huret P, Dardari R, Penforinis A, Thomas C, et al. Impact of intensive glycemic treatment on diabetes complications. *Pharmaceutics*. 2023;15:1791.

15. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22:99-111.
16. Lachin JM, Nathan DM, Zinman B, Bebu I. Comment on Miller and Orchard: Understanding metabolic memory: a tale of two studies. *Diabetes*. 2020;69:291-9.
17. Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications and metabolic memory: The 2020 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes* 2021;70:328-37.
18. Kowluru RA, Mohammad G. Epigenetics and mitochondrial stability in the metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2020;10:6655.
19. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The “metabolic memory” — is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;94:410-5.
20. Chen Z, Natarajan R. Epigenetic modifications in metabolic memory: what are the memories, and can we erase them? *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;323:C570-82.
21. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019;571:489-99.
22. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:327-45.
23. Ling C, Bacos K, Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change: a tool for precision medicine? *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:433-48.
24. Mishra M, Kowluru RA. DNA methylation: a potential source of mitochondria DNA base mismatch in the development of diabetic retinopathy. *Mol Neurobiol*. 2019;56:88-101.
25. Kowluru RA, Mohammad G. Epigenetics and mitochondrial stability in the metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2020;10:6655.
26. Bansal A, Balasubramanian S, Dhawan S, Leung A, Chen Z, Natarajan R. Integrative omics analyses reveal epigenetic memory in diabetic renal cells regulating genes associated with kidney dysfunction. *Diabetes*. 2020;69:2490-502.
27. Wang AJ, Wang S, Wang BJ, Xiao M, Guo Y, Tang Y, et al. Epigenetic regulation associated with Sirtuin 1 in complications of diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:598012.
28. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules*. 2022;12:542.
29. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2 Suppl):25-32.
30. Garay-Sevilla ME, Rojas A, Portero-Otin M, Uribarri J. Dietary AGEs as exogenous boosters of inflammation. *Nutrients*. 2021;13:2802.
31. Sergi D, Boulestin H, Campbell FM, Williams LM. The role of dietary advanced glycation end products in metabolic dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65:e1900934.
32. Liang Z, Chen X, Li L, Li B, Yang Z. The fate of dietary advanced glycation end products in the body: from oral intake to excretion. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:3475-91.
33. Ruhee RT, Suzuki K. The integrative role of sulforaphane in preventing inflammation, oxidative stress and fatigue: a review of a potential protective phytochemical. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9:521.
34. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*. 2014;2014:761264.
35. Olguín G, Meléndez G, Zúñiga A, Pasquetti A. Antioxidantes y aterosclerosis. *Rev Endocrinol Nutr*. 2004;12:199-206.
36. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerczyk A, George P, Baker EK, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58:1229-36.
37. Barrera-Perdomo MP. Prevención en diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: enfoque médico y nutricional. *Rev Fac Med*. 2018;66:459-68.
38. Rosca MG, Monnier VM, Szewda LI, Weiss MF. Alterations in renal mitochondrial respiration in response to the reactive oxoaldehyde methylglyoxal. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F52-9.
39. Lugin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem*. 2014;395:203-30.
40. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*. 2013;13:435-44.
41. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:99-106.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La obesidad materna: mecanismos genómicos y no genómicos de transmisión inter- o transgeneracional

Maternal obesity: genomic and non-genomic mechanisms of inter- or transgenerational transmission

Ana L. Elías-López^{1*} y Óscar Vázquez-Mena²

¹Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos; ²Unidad de Medicina Genómica, Hospital General de México, Ciudad de México. México

RESUMEN

La obesidad es el problema de salud más común en las mujeres en edad reproductiva. La obesidad durante el embarazo genera desenlaces adversos para las mujeres en esta etapa, el parto y el posparto, y afecta negativamente al feto y a las etapas neonatal e infantil, con consecuencias para toda la vida. El riesgo de obesidad puede ser transmitido inter- o transgeneracionalmente por dos vías. La primera es por modificaciones epigenéticas dependientes del DNA nuclear (DNAn). Varios estudios han reportado alteraciones epigenéticas en tejidos de hijos de madres obesas, sugiriendo que estos cambios favorecieron el desarrollo de obesidad y alteraciones metabólicas en la descendencia, y reconociéndolo como el principal mecanismo de transmisión. La segunda es la vía materna a través de mecanismos independientes del genoma. La evidencia ha mostrado inactivación de la mitofagia en ovocitos de madres obesas, transmisión de mitocondrias dañadas, disfunción mitocondrial y daño metabólico a los ovocitos y tejidos de la descendencia. Esto destaca la necesidad de comprender con mayor profundidad los mecanismos por los cuales la obesidad durante el embarazo puede afectar a la madre y a las futuras generaciones. Además, enfatiza la necesidad de dar seguimiento a las mujeres con obesidad y sus hijos para la prevención y el tratamiento de las complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: Obesidad materna. Transmisión. Mitofagia. Epigenética. Ovocitos. DNA mitocondrial.

ABSTRACT

Obesity is the most common health condition in reproductive age women. Maternal obesity generates adverse outcomes for women during pregnancy, partum and postpartum: It can negatively affect the fetus, neonatal and childhood stages with lifelong consequences. Obesity risk can be transmitted inter- or transgenerationally by two ways. The first are nuclear DNA (nDNA) dependent epigenetic modifications. Several studies have reported epigenetic alterations in children's tissues of obese mothers, suggesting that these changes favored the development of obesity and metabolic alterations in the offspring. The second is by maternal route through genome-independent mechanisms. Evidence had showed inactivation of mitophagy in maternal oocytes, transmission to offspring of damaged mitochondria to oocytes and tissues, mitochondrial dysfunction, and metabolic damage. This highlights the need to further understand the mechanisms by which maternal obesity may affect pregnancy and health outcomes in subsequent generations. In addition, it emphasizes the need to monitor obese women and their children for the prevention and treatment of long-term complications.

Keywords: Maternal obesity. Transmission. Mitophagy. Epigenetics. Oocytes. Mitochondrial DNA.

*Correspondencia:

Ana L. Elías-López

E-mail: anaelias@iibiomedicas.unam.mx

Fecha de recepción: 10-06-2024

Fecha de aceptación: 11-12-2024

DOI: 10.24875/ALAD.24000022

Disponible en internet: 07-04-2025

Rev ALAD. 2023;13:150-161

INTRODUCCIÓN

La obesidad, definida como un índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m², es una epidemia mundial que ha impactado de manera preocupante a las mujeres en edad reproductiva. Existe una combinación de factores implicados en la etiología de la obesidad¹. La evidencia procedente de cohortes clínicas y de estudios epidemiológicos y experimentales en modelos animales demuestra que, la exposición de un feto u organismo en desarrollo a la obesidad en el útero, y durante los primeros años de vida, aumenta el riesgo de obesidad en la vida adulta (desarrollo temprano de la salud y la enfermedad [DOHaD, *Developmental Origins of Health and Disease*])^{2,3}. Mas específicamente, y en línea con la hipótesis DOHaD, el entorno intrauterino es susceptible a cualquier cambio en la dieta (dietas obesogénicas) o estatus metabólico de la madre (obesidad), lo que puede inducir respuestas adaptativas adversas en la descendencia, conduciendo a un mayor riesgo de desarrollar obesidad y otras enfermedades metabólicas durante el curso de vida^{4,5}.

Existe evidencia que respalda el riesgo de transmisión inter- y transgeneracional de la obesidad^{4,6}. Varios estudios han reportado que el exceso de grasa materna (obesidad materna [OM]) y las dietas altas en grasas o azúcares (HF/HS) inducen cambios epigenéticos en el DNAn (de origen paterno y materno) del embrión y el feto durante el desarrollo (mecanismos dependientes del genoma), y son el principal mecanismo que vincula a la OM con las adaptaciones fisiológicas o metabólicas adversas a largo plazo en la descendencia. Estos cambios epigenéticos se transmiten de manera intergeneracional (de la madre expuesta a la generación F1) y son potencialmente heredables incluso después de que la exposición ambiental haya cambiado o desaparecido (transmisión transgeneracional a F2, F3, etc.)^{5,7}.

Por otro lado, la OM ha demostrado inducir disfunción mitocondrial en ovocitos maternos y en ovocitos y embriones de múltiples tejidos somáticos de la descendencia^{6,8}. La transmisión de la obesidad por la vía exclusivamente materna puede explicarse por el hecho de que las mitocondrias se heredan por línea materna, y las mitocondrias de los ovocitos dan lugar a todo el complemento de mitocondrias de todos los tejidos de la descendencia⁸⁻¹⁰. Por lo tanto, los mecanismos independientes del genoma relacionados con la dinámica mitocondrial/DNA mitocondrial (DNAm_t) también pueden contribuir en el riesgo de transmisión de la obesidad.

En esta revisión se describirán los desenlaces de la OM para la madre y la descendencia, los diferentes tipos de mecanismos epigenéticos y los mecanismos asociados con la dinámica mitocondrial/DNAmt, que son desregulados por la OM o la dieta HF/HS, y su heredabilidad a las generaciones futuras. La revisión se centrará en los hallazgos en humanos y en modelos animales, particularmente en ratones. Estos últimos se utilizan a menudo debido a sus cortos ciclos reproductivos y de vida, su susceptibilidad a la obesidad inducida por la dieta, los antecedentes genéticos idénticos y las anotaciones detalladas de su genoma.

LA OBESIDAD MATERNA Y LOS DESENLACES PARA LA MADRE Y LA DESCENDENCIA

Tanto antes como durante el embarazo, las mujeres con obesidad presentan mayor resistencia a la insulina que las mujeres con normopeso¹¹. La inflamación crónica de bajo grado tiene un papel importante en el desarrollo de resistencia a la insulina, y el aumento de ésta tiene consecuencias para el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas¹².

Debido a las múltiples alteraciones inflamatorias y metabólicas, la obesidad antes y durante el embarazo se asocia con una amplia variedad de complicaciones médicas y reproductivas significativas, como alteraciones en el eje hipotalámico-pituitario-ovárico, asociado con mayor prevalencia de oligoovulación o anovulación (aproximadamente tres veces)¹³. Varios metaanálisis han demostrado que la OM se asocia con tres a cuatro veces más probabilidades de tener diabetes gestacional^{14,15}, mayor prevalencia de diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia¹⁶. Las mujeres con OM también tienen un mayor riesgo de complicaciones durante el trabajo de parto, el parto y el posparto en comparación con las mujeres embarazadas con peso normal (p. ej., mayores tasas de muerte materna), y las mujeres con un IMC ≥ 50 tienen mayor riesgo de morbilidad materna después del parto¹⁷. Además, se ha documentado un mayor riesgo de parto postérmino para mujeres con un IMC ≥ 50 ¹⁵.

La OM también se ha asociado con afecciones fetales, como mayor riesgo de defectos cardíacos congénitos y del tubo neural, con evidencia de una relación dosis-respuesta con el IMC materno¹⁸. En varios metaanálisis se han encontrado asociaciones positivas entre el IMC materno y la macrosomía (peso al nacer > 4000 g) y ser grande para la edad gestacional (peso al nacer $>$ percentil 90 para la edad gestacional y el sexo), aunque la medida en que estas condiciones están mediadas por la hiperglucemia gestacional o la diabetes *mellitus*, que a menudo se observa con la OM, no está clara^{15,19}. Además, se ha documentado un aumento significativo del riesgo relativo de muerte fetal antes del parto con un aumento de 5 unidades en el IMC materno²⁰.

Finalmente, también hay evidencia que vincula a la OM con desenlaces en la descendencia a largo plazo²¹. Un IMC materno previo al embarazo más alto

en todo el espectro, se asocia con una mayor adiposidad infantil y una distribución adversa de la grasa corporal^{21,22}. Un mayor aumento de peso gestacional también se asocia con un IMC infantil más alto y una mayor masa grasa²³. Ambas categorías de aumento de peso materno se asocian con una presión arterial más alta, un perfil lipídico adverso y resistencia a la insulina en la niñez²⁴.

En resumen, la obesidad no solo sienta las bases para riesgos clínicamente relevantes en la salud de las mujeres durante el embarazo y el posparto, sino que también puede afectar negativamente al feto y las etapas neonatal e infantil, con consecuencias para toda la vida. Esto enfatiza la necesidad de dar seguimiento a las mujeres con obesidad y sus hijos para la prevención y el tratamiento de complicaciones a largo plazo. También destaca la necesidad de comprender con mayor profundidad los mecanismos por los cuales la OM puede afectar el embarazo, el riesgo de transmisión de obesidad y los desenlaces de salud en las generaciones posteriores.

TRANSMISIÓN INTER- O TRANSGENERACIONAL DE OBESIDAD Y ALTERACIONES METABÓLICAS A LOS HIJOS DE MADRES CON OBESIDAD

La hipótesis DOHaD, o programación del desarrollo, establece que las exposiciones durante la vida embrionaria y fetal son fundamentales para el patrón de desarrollo de los tejidos de la descendencia^{2,3}. El entorno intrauterino es susceptible a cualquier cambio en la dieta o estatus metabólico de la madre (OM, dietas obesogénicas), induciendo respuestas adaptativas adversas en la descendencia y conduciendo a un mayor riesgo de desarrollar obesidad y otras enfermedades metabólicas posteriormente^{4,25}.

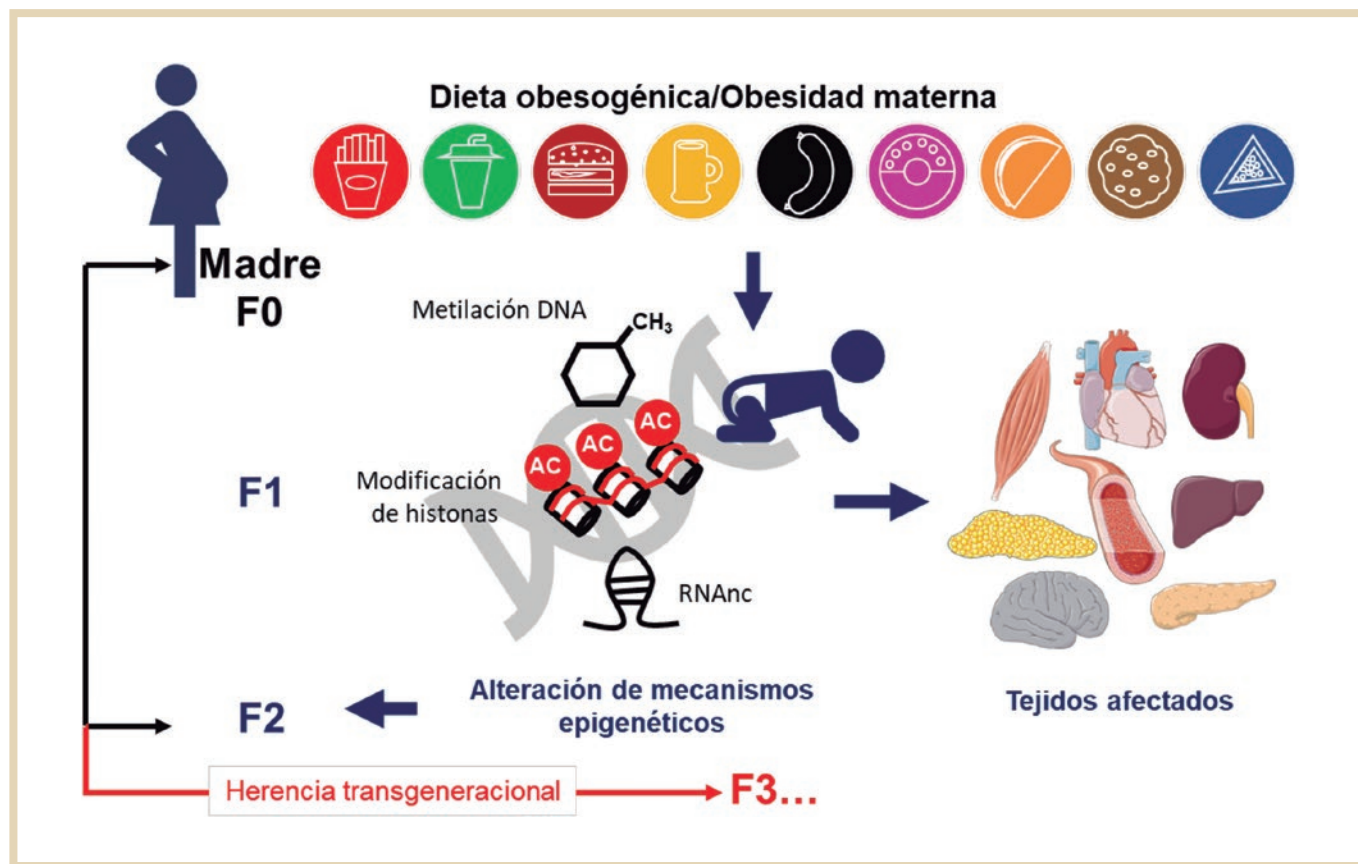


FIGURA 1. Los mecanismos epigenéticos son el principal vínculo entre la exposición a la obesidad en el útero y la transmisión del riesgo inter y transgeneracional de obesidad a la descendencia, por vía paterna y materna. La metilación del DNA, la modificación postraduccional de histonas y los RNAs no codificantes (RNanc) se activan por la exposición materna (F0) a la obesidad o dietas obesogénicas, y tienen la capacidad de alterar la expresión génica en los epigenomas de los tejidos metabólicos de la descendencia (F1, F2, F3), lo que condiciona su funcionalidad durante toda la vida.

Existe evidencia que respalda el riesgo de transmisión inter- y transgeneracional de la obesidad^{4,6}. Los hijos de madres con obesidad (primera generación, F1) tienen un mayor riesgo de nacer grandes para la edad gestacional y de desarrollar obesidad, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular en la edad adulta (transmisión intergeneracional)²⁶. Las generaciones F2 (nietos) y F3 (bisnietos) de mujeres con obesidad también pueden heredar el riesgo de desarrollar alguna enfermedad metabólica. Este tipo de herencia (transgeneracional) ocurre cuando los fenotipos adquiridos a partir de una exposición inicial (en la F1) se transmiten a las siguientes generaciones (F2, F3, etc.), y son evidentes en F3 porque

el embrión F1 y las células germinales primordiales F2 estuvieron directamente expuestos a OM en el útero, en ausencia de una exposición continua^{6,27} (Fig. 1).

A continuación, resumiremos los principales mecanismos epigenéticos en el DNA y los mecanismos relacionados con alteraciones en la dinámica mitocondrial/DNAmt, que son alterados o desregulados en la descendencia (F1-F3) de madres con obesidad. Mostraremos también cómo contribuyen ambos mecanismos en la transmisión de la obesidad y de otras alteraciones metabólicas a las futuras generaciones.

Mecanismos dependientes del genoma: modificaciones epigenéticas en el DNAn

Los mecanismos epigenéticos que se activan por exposición materna a obesidad y dietas obesogénicas tienen la capacidad de alterar la expresión génica en los epigenomas de los tejidos metabólicos de la descendencia, lo que condiciona su funcionalidad durante toda la vida. Estos mecanismos son también el principal vínculo entre la exposición a obesidad en el útero y la transmisión del riesgo inter- y transgeneracional de obesidad^{7,28} (Fig. 1).

Los principales mecanismos epigenéticos son la metilación del DNAn la modificación postraduccional de histonas y RNAs no codificantes (RNAnc)²⁹ (Fig. 1). La metilación del DNAn es el mecanismo epigenético más estudiado. Esta se produce por la unión de un grupo metilo a una citosina localizada en un sitio citosina-fosfato-guanina (CpG). Cuando hay altos niveles de metilación del DNA en estos sitios, se impide que los factores de transcripción se unan al DNA inhibiendo la expresión génica. Por el contrario, cuando los sitios CpG no están metilados se promueve la expresión génica³⁰.

Por su parte, las histonas son susceptibles a diferentes modificaciones postraduccionales en su dominio amino terminal. La acetilación de histonas (por acetiltransferasas) está relacionada con la expresión génica y un estado de cromatina abierta, y la desacetilación de histonas con el silenciamiento de genes³¹. La metilación de histonas (por metiltransferasas) puede promover o disminuir la transcripción de genes³².

Los RNA grandes (lncRNA), un tipo de RNAnc, además de participar en la regulación de la expresión génica y las modificaciones de la cromatina, participan en la aparición y el desarrollo de células

germinales y embriones³³, así como en la inactivación del cromosoma X³⁴. A pesar de su importancia y del hecho de que se han encontrado desregulados en tejidos de crías de madres obesas, el mecanismo de los RNAnc en relación con la dieta materna no está del todo claro³⁴.

Varios estudios han reportado la presencia de las alteraciones epigenéticas mencionadas anteriormente en tejidos de la descendencia expuesta a obesidad o dietas obesogénicas en el útero. Estos estudios se muestran en la tabla 1^{5,4,7,35-38} y a continuación se presenta un resumen. Los hijos de madres alimentadas con dietas altas en grasas (HFD) por 12 semanas desarrollaron esteatohepatitis no alcohólica y patrones de hipermetilación alterados en genes implicados en la fibrosis hepática y la acumulación de lípidos, como *Ephb2* (receptor 2 de efrina tipo B) y *Fgf21* (factor de crecimiento de fibroblastos 21). Esto sugiere que los cambios epigenéticos pudieron favorecer el desarrollo de hígado graso en la descendencia (F1)³⁵. En un modelo de HFD materna (gestación) en macacos (35% de grasa), la descendencia (F1) exhibió hiperacetilación del tejido hepático fetal en las histonas H3K14 y aumento de la acetilación de H3K9 y H3K18³⁶. Estos cambios en las histonas se relacionaron con un aumento en la expresión de genes en la descendencia, incluida la transaminasa glutámico-pirúvica 2 (GPT2) y la retinol deshidrogenasa 12 (Rdh12). Esta desregulación podría causar enfermedad del hígado graso no alcohólico. En hallazgos adicionales, la obesidad durante el embarazo y la posterior insuficiencia cardíaca materna en primates no humanos, mostraron desregulación en miRNA 80 en el corazón fetal de las crías³⁷. Dicho miRNA está involucrado en la migración de la cresta neural cardíaca durante el desarrollo. Lo anterior demuestra que la OM y las dietas obesogénicas inducen diversas alteraciones epigenéticas tempranas en múltiples tejidos de la descendencia, que son heredables y que

TABLA 1. Modificaciones epigenéticas identificadas en hijos de madres con obesidad o expuestos a dietas obesogénicas en el útero, y transmisión intergeneracional de obesidad y alteraciones metabólicas por vía materna y paterna (DNAn)

| Dieta materna F0/ especie | Tipo de mecanismo epigenético afectado (F1) | Modificación epigenética (crías, F1) | Desenlaces metabólicos (crías, F1) | Ref. |
|-------------------------------|---|--|--|------|
| 45% grasa Ratón | Metilación DNAn | Aumento metilación promotor Pomc | Trastorno alimenticio, resistencia a la insulina | 5 |
| 60% grasa Ratón | Metilación DNAn | Metilación en promotor de leptina | Resistencia a la insulina | 4 |
| 60% grasa Rata | Metilación DNAn | Metilación en Epbh2 y Fgf21 | Fenotipo de esteatohepatitis no alcohólica (más prominente en machos) | 35 |
| 45% grasa Ratón | Metilación de histonas | Disminución metilación histona H3 en promotor de leptina (hipocampo) | Alteraciones en sistemas hormonales leptina/insulina | 38 |
| 60% grasa Ratón | Metilación DNAn | Hipometilación promotores Tlr1 y 2 y Lat (generación F2) | Incremento en peso, tejido adiposo parametrial y parámetros endocrinos | 7 |
| 35% grasa Macacos | Acetilación de histonas | Hiperacetilación histonas H3K14, H3K9 y H3k18 en promotores GPT2 y RDH12 | Obesidad, NAFLD | 36 |
| HFD/OM Primates no humanos | Desregulación de miRNA | Desregulación de miR-181a | Enfermedad cardiovascular y alteraciones en desarrollo cardiaco | 37 |

DNAn: DNA nuclear; Epbh2: receptor 2 de efrina tipo B; Fgf21: factor de crecimiento de fibroblastos 21; GPT2: transaminasa glutámico pirúvica 2; HFD: dieta alta en grasas; Lat: conector para la activación de las células T; miRNA: micro-RNA; NAFLD: enfermedad del hígado graso no alcohólico; OM: obesidad materna; Pomc: proopiomelanocortina; RDH12: retinol deshidrogenasa 12; Tlr1 y 2: receptores tipo Toll 1 y 2.

podrían estar involucradas en las alteraciones metabólicas observadas en la descendencia a lo largo del curso de vida (Fig. 1).

Mecanismos independientes del genoma: alteraciones relacionadas con la dinámica mitocondrial/DNAm

Las mitocondrias son orgánulos de señalización biosintéticos, generadores de energía, que transducen activamente información biológica y procesan nutrientes derivados de la dieta para generar trifosfato de adenosina (ATP) e impulsar el desarrollo y las funciones celulares. Las mitocondrias contienen su propio genoma (DNAm) y maquinaria de síntesis de proteínas. En los mamíferos, solo 37 genes están codificados por el DNAm; entre ellos, las 13

proteínas del complejo de fosforilación oxidativa (OXPHOS) mitocondrial³⁹.

La dinámica morfológica mitocondrial es fundamental para mantener la función y la salud mitocondriales. La morfología mitocondrial varía desde un estado muy fragmentado hasta uno muy interconectado, y también varía según el tipo de célula, la etapa de desarrollo y el entorno celular. Estos cambios morfológicos ocurren a través de los procesos de fisión/fusión mitocondrial, biogénesis mitocondrial, mitofagia y comunicación mitonuclear con el DNAn⁴⁰ (Fig. 2 A-B). Se ha reportado que las alteraciones en la dinámica mitocondrial pueden provocar disfunción mitocondrial⁴¹ y, en consecuencia, el desarrollo de enfermedades como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedad cardiovascular⁴².

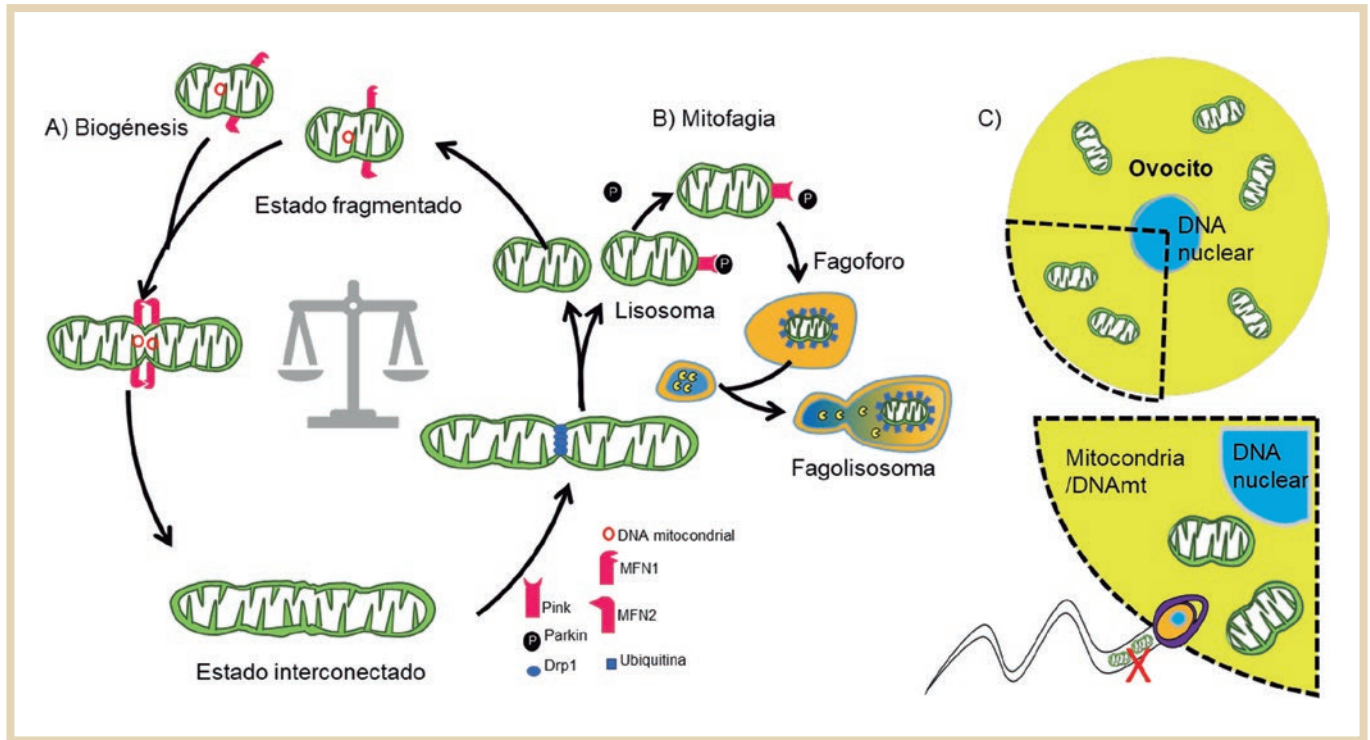


FIGURA 2. Dinámica mitocondrial, mantenimiento de la salud mitocondrial y herencia exclusivamente materna de mitocondrias/DNAMt. A) Las redes mitocondriales se mantienen mediante el equilibrio entre ciclos de fusión y fisión (biogénesis). B) Las mitocondrias dañadas se eliminan mediante la vía de la mitofagia. C) Durante la fertilización se degradan las mitocondrias de los espermatozoides. Solo el ovocito aporta mitocondrias y DNAMt a las células y tejidos del cigoto. Ambos progenitores contribuyen con DNAn. MFN 1 y 2: mitofusina; Pink: cinasa 1 inducida por PTEN; DRp1: proteína 1 relacionada con la dinamina; Parkin: ligasa E3-Ub autoinhibida, dirige eliminación autofágica de las mitocondrias defectuosas; DNAMt: ADN mitocondrial; DNAn: ADN nuclear.

Un estudio demostró que las asociaciones entre el IMC materno y el IMC de los descendientes persistieron durante tres generaciones; por el contrario, no se observaron asociaciones similares entre el IMC paterno y el IMC de los descendientes⁴³. Esto sugiere una relación más fuerte entre el IMC materno y la adiposidad de los descendientes. La potencial transmisión de obesidad por la vía exclusivamente materna puede explicarse por el hecho de que las mitocondrias se heredan por la línea materna, y que las mitocondrias de los ovocitos dan lugar a todo el complemento de mitocondrias de todos los tejidos de la descendencia^{6,10} (Fig. 2 C). En la tabla 2⁴⁴⁻⁵⁰ se resume la evidencia que demuestra que la exposición a OM o dietas obesogénicas produce inactivación de la mitofagia en los ovocitos, y

la acumulación y la transmisión de mitocondrias metabólicamente dañadas a los ovocitos y a los tejidos de la descendencia.

Hay evidencia de que los ovocitos de madres obesas tienen alteraciones en la mitofagia (mecanismo de eliminación de mitocondrias dañadas). En su estudio, Boudoures et al.¹⁰ trataron complejos cúmulo-ovocitos de ratón con un desacoplador mitocondrial (cianuro de carbonilo 3-clorofenilhidrazona) o con antimicina A para despolarizar las membranas mitocondriales e inducir daño. No se detectó colocación de mitocondrias con autofagosomas y el número de copias de DNAMt permaneció sin cambios, lo que implica que las mitocondrias dañadas no fueron transportadas por los ovocitos a los

TABLA 2. Alteraciones en la dinámica mitocondrial detectadas en hijos de madres expuestas a obesidad materna o dietas obesogénicas en el útero, y transmisión inter- y transgeneracional de obesidad y alteraciones metabólicas por la vía exclusivamente materna

| Dieta materna (F0)/ especie | Alteraciones mitocondriales (madres, F0) | Alteraciones mitocondriales (crías, F1, F2, F3) | Desenlaces metabólicos (crías, F1, F2, F3) | Ref. |
|--|---|--|--|------|
| HF/HS (35.8% grasa/17.5% sacarosa) Ratón | (OvVG/COCs/Bls) Mitofagia inactiva (acumulación/transmisión de mitocondrias dañadas) | (Bls) Menor $\Delta\Psi$, < citrato y fosfocreatina, > expresión proteína Pink1 | ND | 44 |
| HF/HS (59% grasa, 17% sacarosa) Ratón | ND | Hembras (F1) Agotamiento OPA1, < ncDNAMt, citrato intracelular y fosfocreatina. Morfología mitocondrial anormal (F2) Alteraciones DM: < proteína DRP1 total y OPA1 (F1 a F3) DM alterada | Hembras F1 alteraciones en señalización de insulina periférica, asociada con disfunción mitocondrial | 45 |
| HF/HS (10% azúcar simple, 20% manteca animal) Ratón | (Ov) Drástico incremento en $\Delta\Psi$ | (Ct F1) Aumento drástico en $\Delta\Psi$. Flavoproteínas y NAD(P)H más oxidadas. > Producción de ROS. Glutatión agotado | ND | 46 |
| HF/HS (59% grasa, 17% sacarosa) Ratón | ND | (Ov F1, F2 y F3) < masa mitocondrial, ATP y citrato (Ov F1 y F3) > $\Delta\Psi$ (Ov F2) < proteína mitocondrial Oma1 | ND | 47 |
| Dieta obesogénica (40% exceso de calorías) Rata | ND | (Bls) 5 veces < expresión RNAM de GPx3 secretado. < Expresión RNAM de TFAM y NRF1 | ND | 48 |
| Modelo bovino (FIV) de lipotoxicidad y disfunción mitocondrial | ND | (Bls) ROS persistente, reducción de $\Delta\Psi$ | ND | 49 |
| Hembra obesa Blobby Ratón | (COCs) Estrés RE, > nivel lípidos intracelulares, anomalías del uso, < PTX3 y PME extracelular (Ov) < $\Delta\Psi$, > autofagia | (Bls, FIV) < ncDNAMt (tejidos fetales) < contenido DNAMt en hígado, riñones y corazón | (Ft) > peso corporal | 50 |

Bls: blastocisto; COCs: complejo ovocito-células del cúmulo; Ct: cigotos; DM: dinámica mitocondrial; DNAMt: DNA mitocondrial; DRP1: proteína relacionada con dinamina 1; FIV: fertilización *in vitro*; Ft: feto; GPx3: peróxido de glutatión; HF/HS: dieta alta en grasa/azúcar; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; ncDNAMt: número de copias DNAMt; ND: no determinado; NRF1: factor respiratorio nuclear 1; Oma1: metaloendopeptidasa; OPA1: proteína similar a la dinamina mitocondrial; Ov: ovocitos; OvVG: ovocito en etapa de vesícula germinal; Pink1: cinasa 1 inducida por PTEN; PME: proteínas de matriz extracelular; PTX3: proteína relacionada con pentraxina 3; RE: retículo endoplásmico; ROS: estrés oxidativo; TFAM: factor de transcripción mitocondrial A; $\Delta\Psi$: potencial de membrana interna mitocondrial.

autofagosomas. En consecuencia, no se eliminó la población mitocondrial dañada. Este estudio sugiere que es posible que los ovocitos no estén activando la mitofagia para eliminar las mitocondrias dañadas.

En ese mismo estudio¹⁰ se investigó adicionalmente el impacto de la ausencia de mitofagia en ovocitos

maternos sobre la función de las mitocondrias de la descendencia. Se utilizó fertilización *in vitro* de ovocitos expuestos a una dieta HF/HS. De manera interesante, la tasa de formación de blastocistos después de la fertilización *in vitro* disminuyó y las mitocondrias de los blastocistos mostraron una reducción en el potencial de membrana, menores

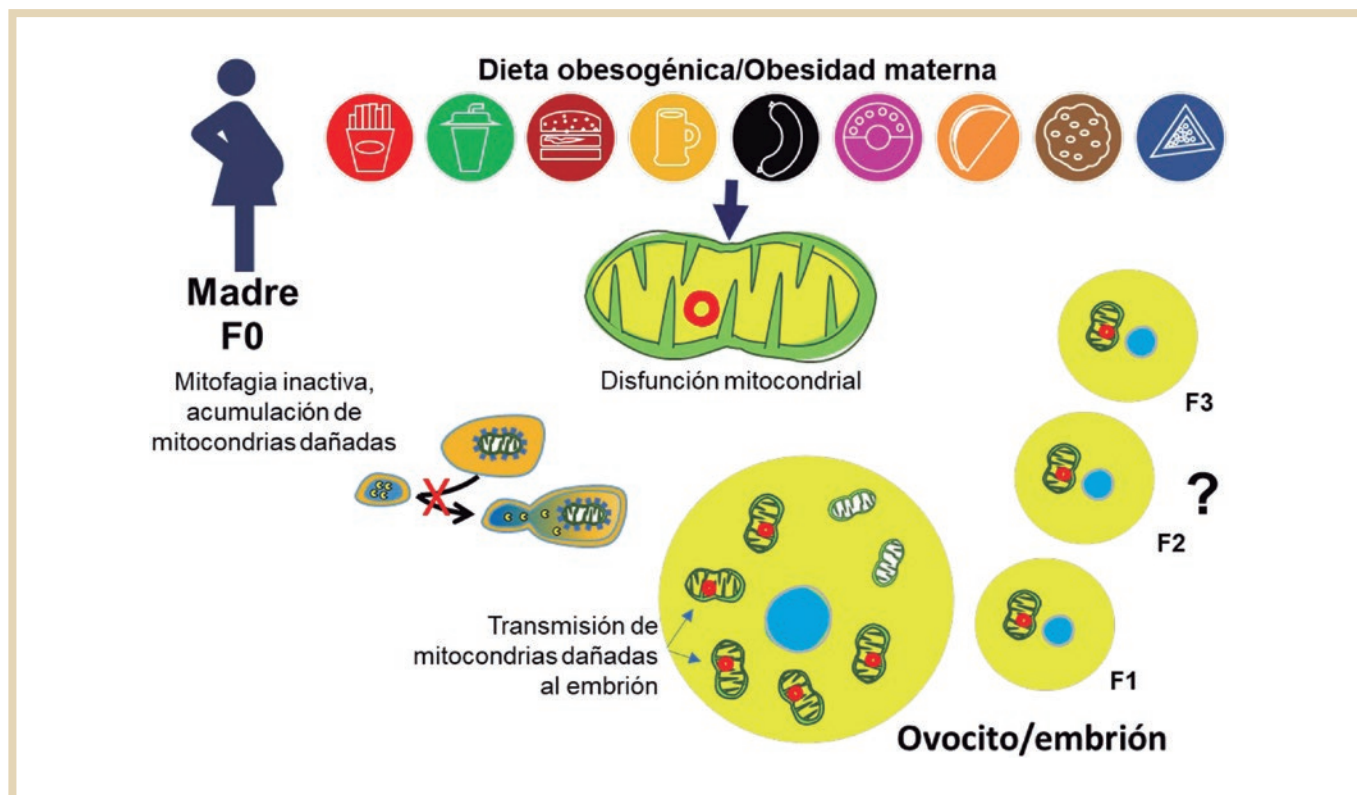


FIGURA 3. Riesgo de transmisión inter- y transgeneracional de obesidad por vía exclusivamente materna, mediada por alteraciones en la dinámica mitocondrial. Las mitocondrias disfuncionales no son transportadas por los ovocitos a los autofagosomas, lo que podría indicar mitofagia inactiva. La disminución de la función mitofágica inducida por la obesidad materna podría contribuir a la disminución de las proteínas relacionadas con la mitofagia, la reducción de la mitofagia, el aumento de la acumulación de mitocondrias dañadas y la reducción de la función de los ovocitos. Los embriones podrían heredar mitocondrias disfuncionales que podrían seguir transmitiéndose a generaciones posteriores.

metabolitos involucrados en la generación de ATP y la proteína PINK1 (una proteína marcadora de mitofagia). Lo anterior sugiere que el daño a las mitocondrias de los ovocitos no pudo eliminarse (no se activó la mitofagia) y los embriones heredaron mitocondrias subóptimas o dañadas que persistieron al menos hasta la etapa de blastocisto (Fig. 3).

Adicionalmente, otro estudio *in vivo* refuerza estos hallazgos⁶. En este se encontró que los ovocitos de crías F1, F2 y F3 de madres alimentadas con una dieta HF/HS tenían una menor masa mitocondrial, menos ATP y disminución de citrato que los ovocitos de crías de madres alimentadas con dieta control. De manera interesante, las crías adultas de

madres con OM desarrollaron características del síndrome metabólico y obesidad hasta la generación F3, a pesar de que fueron alimentadas con una dieta *chow*. Esto sugiere una transmisión inter- y transgeneracional de obesidad por la vía materna mediada por alteraciones en la dinámica mitocondrial (mitofagia) (Fig. 3).

CONCLUSIONES

- Diversos tipos de modificaciones epigenéticas (DNAn) están involucrados en el riesgo de transmisión de obesidad y otras alteraciones metabólicas de madres con obesidad a las siguientes generaciones.

- Las alteraciones en los mecanismos relacionados con la dinámica mitocondrial (mitofagia) podrían brindar una potencial explicación adicional sobre los mecanismos implicados en el riesgo de herencia inter- y transgeneracional de la disfunción mitocondrial y los síndromes metabólicos en la población.
- Es necesario que en la investigación en DOHaD se caracterice cuán persistentes son las marcas epigenéticas establecidas en las primeras etapas de la vida y se determine cómo intervienen en el desarrollo de obesidad en las generaciones posteriores.
- Debe desarrollarse una intensa investigación sobre la contribución de la disfunción mitocondrial (inactivación mitofagia) a la transmisión de obesidad por la vía exclusivamente materna.
- Esto último podría convertirse en una alternativa para la prevención y podría ayudar a establecer nuevos o más óptimos enfoques terapéuticos y del estilo de vida para las madres con obesidad y sus hijos, con el potencial de reducir el riesgo de transmisión de obesidad y otras enfermedades metabólicas.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021;136:104754.
2. Hanson M, Aagaard-Hansen J. Developmental origins of health and disease: towards a combined bio-social life-course perspective. *Acta Paediatr.* 2021;110:2306-9.
3. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359:61-73.
4. Masuyama H, Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology.* 2012;153:2823-30.
5. Marco A, Kisliouk T, Tabachnik T, Meiri N, Weller A. Overweight and CpG methylation of the Pomc promoter in offspring of high-fat-diet-fed dams are not "reprogrammed" by regular chow diet in rats. *FASEB J.* 2014;28:4148-57.
6. Saben JL, Boudoures AL, Asghar Z, Thompson A, Drury A, Zhang W, et al. Maternal metabolic syndrome programs mitochondrial dysfunction via germline changes across three generations. *Cell Rep.* 2016;16:1-8.

7. Ding Y, Li J, Liu S, Zhang L, Xiao H, Li J, et al. DNA hypomethylation of inflammation-associated genes in adipose tissue of female mice after multigenerational high fat diet feeding. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38:198-204.
8. Smith EVL, Dyson RM, Vanderboor CMG, Sarr O, Anderson J, Berry MJ, et al. Maternal fructose intake causes developmental reprogramming of hepatic mitochondrial catalytic activity and lipid metabolism in weanling and young adult offspring. *Int J Mol Sci*. 2022;23:999.
9. Andreas E, Reid M, Zhang W, Moley KH. The effect of maternal high-fat/high-sugar diet on offspring oocytes and early embryo development. *Mol Hum Reprod*. 2019;25:717-28.
10. Boudoures AL, Saben J, Drury A, Scheaffer S, Modi Z, Zhang W, et al. Obesity-exposed oocytes accumulate and transmit damaged mitochondria due to an inability to activate mitophagy. *Dev Biol*. 2017;426:126-38.
11. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2006;49:1677-85.
12. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:903-16.
13. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140:347-64.
14. Alwash SM, McIntyre HD, Mamun A. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15:425-30.
15. Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, Walia GK, Gupta V. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2021;15:536-45.
16. Martínez-Hortelano JA, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sanabria-Martínez G, Poyatos-León R, Martínez-Vizcaíno V. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020;135:68-79.
17. Platner MH, Ackerman CM, Howland RE, Illuzzi J, Reddy UM, Bourjeily G, et al. Severe maternal morbidity and mortality during delivery hospitalization of class I, II, III, and super obese women. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3:100420.
18. Vena F, D'Ambrosio V, Paladini V, Saluzzi E, Di Mascio D, Boccherini C, et al. Risk of neural tube defects according to maternal body mass index: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35:7296-305.
19. D'Souza R, Horyn I, Pavalagantharajah S, Zaffar N, Jacob CE. Maternal body mass index and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019;1:100041.
20. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1536-46.
21. Crozier SR, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Harvey NC, Cole ZA, et al. Weight gain in pregnancy and childhood body composition: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1745-51.
22. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, De Mouzon SH, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:1303-13.
23. Gaillard R, Steegers EAP, Franco OH, Hofman A, Jaddoe VWW. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. *The Generation R Study*. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:677-85.
24. Oostvogels AJJM, Stronks K, Roseboom TJ, Van Der Post JAM, Van Eijsden M, Vrijkotte TGM. Maternal prepregnancy BMI, offspring's early postnatal growth, and metabolic profile at age 5-6 years: the ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3845-54.
25. Fleming TP, Velázquez MA, Eckert JJ, Lucas ES, Watkins AJ. Nutrition of females during the peri-conceptual period and effects on foetal programming and health of offspring. *Anim Reprod Sci*. 2012;130:193-7.
26. Tanvig M. Offspring body size and metabolic profile: effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. *Dan Med J*. 2014;61: B4893.
27. Saben JL, Boudoures AL, Asghar Z, Thompson A, Drury A, Zhang W, et al. Maternal metabolic syndrome programs mitochondrial dysfunction via germline changes across three generations. *Cell Rep*. 2016; 16:1-8.
28. Masuyama H, Hiramatsu Y. Effects of a high-fat diet exposure in utero on the metabolic syndrome-like phenomenon in mouse offspring through epigenetic changes in adipocytokine gene expression. *Endocrinology*. 2012;153:2823-30.
29. Callinan PA, Feinberg AP. The emerging science of epigenomics. *Hum Mol Genet*. 2006;15(Spec No 1):R95-101.
30. Jang HS, Shin WJ, Lee JE, Do JT. CpG and Non-CpG methylation in epigenetic gene regulation and brain function. *Genes (Basel)*. 2017; 8:2-20.
31. Zhang Y, Sun Z, Jia J, Du T, Zhang N, Tang Y, et al. Overview of histone modification. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1283:1-16.
32. Morgan HD, Santos F, Green K, Dean W, Reik W. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet*. 2005;14(Spec No 1):R47-58.
33. Bouckenheimer J, Assou S, Riquier S, Hou C, Philippe N, Sansac C, et al. Long non-coding RNAs in human early embryonic development and their potential in ART. *Hum Reprod Update*. 2016;23:19-40.
34. Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*. 2009;10:155-9.
35. Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Chintapalli SV, Thakali KM, et al. Enhanced offspring predisposition to steatohepatitis with maternal high-fat diet is associated with epigenetic and microbiome alterations. *PLoS One*. 2017;12:e0175675.
36. Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol*. 2008;41:91-102.
37. Maloyan A, Muralimanoharan S, Huffman S, Cox LA, Nathanielsz PW, Myatt L, et al. Identification and comparative analyses of myocardial miRNAs involved in the fetal response to maternal obesity. *Physiol Genomics*. 2013;45:889-900.
38. Glendinning KA, Higgins MBA, Fisher LC, Jasoni CL. Maternal obesity modulates sexually dimorphic epigenetic regulation and expression of leptin receptor in offspring hippocampus. *Brain Behav Immun*. 2020;88:151-60.
39. Picard M, Shirihaï OS. Mitochondrial signal transduction. *Cell Metab*. 2022;34:1620-53.
40. Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817:1833-8.
41. Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial morphology in metabolic diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19:415-30.
42. Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, Giacco A, Liverini G, Iossa S. Mitochondrial efficiency and insulin resistance. *Front Physiol*. 2015;5:512.
43. Murrin CM, Kelly GE, Tremblay RE, Kelleher CC. Body mass index and height over three generations: evidence from the Lifeways cross-generational cohort study. *BMC Public Health*. 2012;12:81.
44. Boudoures AL, Saben J, Drury A, Scheaffer S, Modi Z, Zhang W, et al. Obesity-exposed oocytes accumulate and transmit damaged mitochondria due to an inability to activate mitophagy. *Dev Biol*. 2017; 426:126-38.
45. Saben JL, Boudoures AL, Asghar Z, Thompson A, Drury A, Zhang W, et al. Maternal metabolic syndrome programs mitochondrial dysfunction via germline changes across three generations. *Cell Rep*. 2016; 16:1-8.

46. Igosheva N, Abramov AY, Poston L, Eckert JJ, Fleming TP, Duchon MR, et al. Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS One*. 2010;5:e10074.
47. Andreas E, Reid M, Zhang W, Moley KH. The effect of maternal high-fat/high-sugar diet on offspring oocytes and early embryo development. *Mol Hum Reprod*. 2019;25:717-28.
48. Shankar K, Zhong Y, Kang P, Lau F, Blackburn ML, Chen JR, et al. Maternal obesity promotes a proinflammatory signature in rat uterus and blastocyst. *Endocrinology*. 2011;152:4158-70.
49. Marei WFA, Van Den Bosch L, Pintelon I, Mohey-Elsaeed O, Bols PEJ, Leroy JLMR. Mitochondria-targeted therapy rescues development and quality of embryos derived from oocytes matured under oxidative stress conditions: a bovine in vitro model. *Hum Reprod*. 2019;34:1984-98.
50. Wu LL, Russell DL, Wong SL, Chen M, Tsai TS, St John JC, et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes of obese mothers: transmission to offspring and reversal by pharmacological endoplasmic reticulum stress inhibitors. *Development (Cambridge)*. 2015;142:681-91.