

EFFECTO INFLAMATORIO EN CRÍAS DE HEMBRAS CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL CON CONSUMO ELEVADO DE SACAROSA

INFLAMMATORY EFFECT IN NEWBORN OF FEMALE MICE WITH GESTATIONAL DIABETES WITH HIGH SUCROSE INTAKE

Aguilar-Rodríguez E.¹, Martínez-Carrillo B.E.^{1*}, Valdés-Ramos R.¹, Reséndiz-Albor A.A.², Rosales-Gómez C.A.¹

¹ *Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina, Paseo Tollocan esquina Jesús Carranza s/n. C.P.50180, Colonia Moderna de la Cruz, Toluca de Lerdo, Estado de México, México.*

² *Instituto Politécnico Nacional. Salvador Díaz Mirón esq. Plan de San Luis S/N, Miguel Hidalgo, Casco de Santo Tomas, 11340 Ciudad de México, CDMX*

* *Autor de Correspondencia: martinez_elina9@hotmail.com*

Fecha de envío: 05, enero, 2023

Fecha de publicación: 30, junio, 2023

Resumen:

La diabetes *mellitus* gestacional (DMG) es una enfermedad que se presenta por causas multifactoriales. La alimentación saludable en este periodo es fundamental para conducirlo a un buen desarrollo y conclusión de este, motivo por el cual se debe cuidar la cantidad y calidad de nutrimentos que se consumen. La sacarosa se consume de forma habitual y en ocasiones con exceso. Se ha estudiado su efecto en diversas circunstancias, pero no su efecto en los marcadores inflamatorios de los hijos de madres con este padecimiento. Por lo tanto, el objetivo de este estudio experimental fue evaluar el efecto inflamatorio en las crías de ratonas con DMG con consumo elevado de sacarosa. Se utilizaron 24 ratones hembra de la cepa CD1, divididas en 4 tratamientos (n = 6 por tratamiento): A. Sin DMG, sin sacarosa, B. Sin DMG, con sacarosa, C. Con DMG, sin sacarosa y D. Con DMG, con sacarosa. La inducción de DMG se hizo al sexto día post-apareo, la suplementación con sacarosa se inició al día 12 post-apareo y duró hasta el final de la gestación. Las crías del tratamiento A presentaron un peso corporal mayor (1.74 g) que los otros tres tratamientos. Las crías del grupo D presentaron los valores más elevados de glucosa (106 mg/dL) en comparación con los otros tres tratamientos. En la mayoría de los casos, las crías de los tratamientos con suplementación de sacarosa (B y D) mostraron mayor concentración de citocinas proinflamatorias que su contraparte sin sacarosa. Se demuestra que la presencia de diabetes *mellitus* gestacional aunado con el consumo excesivo de sacarosa, son factores de riesgo que instauran un estado inflamatorio en el recién nacido.

Palabras clave: hiperglicemia en el embarazo, ingestión de azúcar, citocinas proinflamatorias

Abstract:

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a disease that occurs due to multifactorial causes. Healthy eating in this period is essential to lead to a good development and conclusion of this, which is why the quantity and quality of nutrients that are consumed must be taken care of. Sucrose is consumed regularly and sometimes in excess. Its effect has been studied in various circumstances, but not its effect on the inflammatory markers of the children of mothers with this condition. Therefore, the objective of this experimental study was to evaluate the inflammatory effect in the offspring of GDM mice with high sucrose intake. Twenty-four female mice of the CD1 strain were used, divided into 4 treatments (n = 6 per treatment): A. Without DMG, without sucrose, B. Without DMG, with sucrose, C. With DMG, without sucrose, and D. With DMG, with sucrose. GDM induction was done on the sixth day post-mating, sucrose supplementation began on day 12 post-mating and lasted until the end of gestation. The offspring from treatment A had a higher body weight (1.74 g) than the other three treatments. The offspring of group D presented the highest glucose values (106 mg/dL) compared to the other three treatments. In most cases, the newborns from sucrose supplementation treatments (B and D) showed higher concentrations of proinflammatory cytokines than their counterparts without sucrose. It is shown that the presence of gestational diabetes mellitus together with the excessive consumption of sucrose are risk factors that establish an inflammatory state in the newborn.

Keywords: hyperglycemia in pregnancy, sugar ingestion, proinflammatory cytokines

INTRODUCCIÓN

En humanos, la diabetes *mellitus* gestacional (DMG), es una condición patológica que sucede durante el embarazo, caracterizada por presencia de hiperglicemia constante, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina en la madre (Vigil de Gracia y Olmedo, 2017). Se considera un problema de salud pública, puesto que, se calcula que aproximadamente el 30% de los embarazos en el mundo presentan esta condición (OPS, 2016), mientras que en México cerca del 18% de las embarazadas sufren este padecimiento (IMSS, 2016).

Uno de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de DMG es la alimentación inadecuada antes y durante el embarazo (Plows et al., 2018), por lo que el consumo de nutrimentos como los hidratos de carbono debe tener un control adecuado (Mustad et al., 2020). La recomendación actual de consumo de hidratos de carbono durante la gestación es de 175 gramos al día (ADA, 2019; Feig et al., 2018; Hod et al., 2015); sin embargo, no existe una recomendación de consumo ideal de azúcares simples como la sacarosa. La mayoría de las embarazadas exceden la recomendación de 175 g/día, lo que podría ser un factor asociado en el desarrollo de la DMG.

La DMG y el consumo excesivo de sacarosa tienen efectos adversos para la salud de la madre y el hijo. Por su parte, la DMG afecta al hijo ocasionando hiperglicemias durante su etapa intrauterina, así como hiperinsulinemia e hipoglicemia al nacimiento (Lorenzo-Almorós et al., 2019; Szmuilowicz et al., 2019;), alteración en el metabolismo de lípidos, aminoácidos y purinas (Chen et al., 2018), predisposición al aumento del tamaño del tejido adiposo (Logan et al., 2017), ocasionando secreción de citocinas proinflamatorias, obesidad (Szmuilowicz et al., 2019) y síndrome metabólico (Mustad et al., 2020; Kereliuk et al., 2017; López Morales et al., 2016). Se ha documentado la expresión y efectos de citocinas proinflamatorias en la DMG como: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) (Vigil de Gracia y Olmedo, 2017), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Mustad et al., 2020) e interferón gamma (IFN- γ) (Vuong et al., 2017).

El consumo de sacarosa también ocasiona procesos inflamatorios crónicos con incremento en la producción de marcadores como: proteína C reactiva (Della Corte et al., 2018), TNF- α , TNF- β , IL-1 β , IL-6, MCP-1, TLR-4, NF- κ β (Rosas-Villegas et al., 2017), IL-10, IL-18 (Collins et al., 2018), situación que favorece la presentación de procesos oxidativos. En conjunto, se desencadena un proceso proinflamatorio de inflamación-oxidación potenciado por las condiciones fisiológicas del embarazo (González y Padrón, 2018). En ambos casos, se compromete la salud e integridad del feto, tanto al nacimiento como a mediano plazo posterior al nacimiento. La información que relaciona el consumo de sacarosa con la aparición de la DMG y sus efectos inflamatorios en el hijo ha sido poco estudiado.

Es necesario obtener información que permita emitir y desarrollar estrategias y recomendaciones en embarazadas en relación con el consumo de sacarosa. Por lo tanto, el objetivo del estudio es analizar el efecto inflamatorio en crías de ratones hembra con DMG y consumo elevado de sacarosa, evaluado mediante la cuantificación de citocinas proinflamatorias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio experimental, transversal y descriptivo realizado en 2021. Se utilizaron las crías nacidas de 24 ratonas de la cepa CD1 libres de patógenos, de 10 semanas de edad del bioterio del Laboratorio de Investigación en Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México. El cuidado

y mantenimiento de los roedores se realizó con base en lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Las ratonas se mantuvieron en alojamiento conjunto con sus crías, una por caja. Fueron alimentadas con dieta normal estándar Rodent Laboratory Chow 5001 (3.02 Kcal/g), así como agua a libre demanda; con ciclos de luz-oscuridad de 12/12 h.

Las crías se obtuvieron a partir del apareamiento de las hembras, 2 hembras con 1 macho por jaula por un periodo de 5 días. Se verificó el estado gestacional mediante citología vaginal y presencia de tapón vaginal, para confirmar que las hembras estuvieran preñadas (Byers et al., 2012).

Se realizó una distribución aleatoria de las 24 ratonas para los 4 tratamientos de asignación con una n=6 para cada grupo: A. ratonas sin DMG, sin suplementación de sacarosa; B. ratonas sin DMG, con suplementación de sacarosa; C. ratonas con DMG, sin suplementación de sacarosa y D. ratonas con DMG, con suplementación de sacarosa.

La DMG se indujo farmacológicamente con la administración de Estreptozotocina (no. catálogo 18883-66-4) con una dosis única a una concentración de 230 mg / kg de peso, que se diluyó en una solución con Buffer de Citrato (0.1M a pH 4.5) y se administró por vía subcutánea. Se monitoreó y registró durante 5 días consecutivo la glicemia matutina de las hembras. Se confirmó la DMG cuando presentó un valor de glicemia > 200 mg/dL, de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS; OPS, 2016). La glicemia se cuantificó con un glucómetro portátil ONETOUCH Select Plus Flex.

Para la suplementación con sacarosa de los tratamientos B y D se preparó una solución con agua purificada estéril y azúcar de mesa, a una concentración de 41.66 mg / mL, considerando las recomendaciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-218-SSA1-2011 Productos y servicios. Bebidas saborizadas no alcohólicas, sus congelados, productos concentrados para prepararlas y bebidas adicionadas con cafeína. Especificaciones y disposiciones sanitarias. Se administró un volumen de 500 µL de la solución de sacarosa por deposición oral diariamente a cada ratona, en un horario de 8 am durante todo el periodo de gestación a partir de la confirmación de DMG (Figura 1).

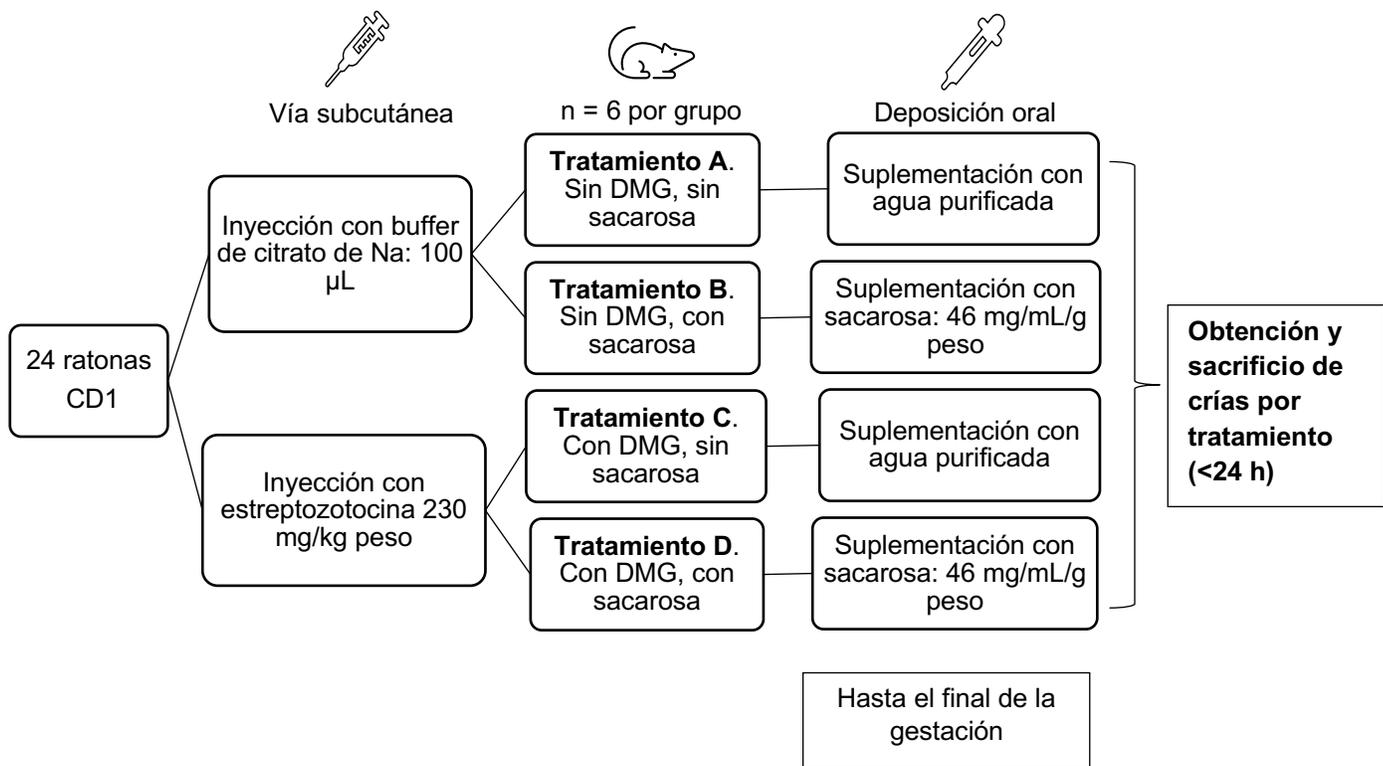


Figura 1. Procedimiento de obtención de muestras de crías nacidas de madres con DMG

Figure 1. Procedure for obtaining samples from offspring born to mothers with DMG.

Una vez concluida la gestación, se retiraron las crías y fueron sacrificadas de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-199, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, dentro de las primeras 24 h de vida. Se pesó a cada cría previo al sacrificio en báscula para ratones (Triple Beam 700/800 series). El método de sacrificio para las crías fue a través de cámara de gas con éter y la obtención de sangre fue por decapitación. Se cuantificó la concentración de glucosa en sangre posterior al sacrificio con glucómetro portátil.

La sangre fresca total de las crías sacrificadas se utilizó para las pruebas de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e IFN- γ) mediante la técnica de citometría de flujo en el Laboratorio de Inmunología de Mucosas del Instituto Politécnico Nacional. Se utilizaron los siguientes anticuerpos: PerCP anti-ratón CD4 (no. catálogo: 100538), FITC Anticuerpo anti-Mil-1 β -IL-1F2 (no. catálogo IC4013F), PE Anticuerpo anti-ratón IL-6 (no. catálogo: 561367), PE Anticuerpo anti-ratón TNF- α y FITC Anticuerpo anti-ratón IFN- γ .

Las citocinas se cuantificaron por *pool* de tres crías por muestra de sangre por cada grupo para obtener muestra suficiente, esto debido a que el volumen de sangre de la cría recién nacida es insuficiente.

Los datos obtenidos en cada medición se registraron y procesaron mediante el software estadístico SPSS versión 25 para Windows. Se obtuvo media y desviación estándar para cada variable: peso corporal, glicemia, interleucina 1- β , interleucina 6, factor de necrosis tumoral α e interferón γ y se realizó la prueba de ANOVA de una vía, así como la prueba *post hoc* HSD Tukey para determinar entre qué tratamientos existieron diferencias. Se consideró significativamente estadístico el valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Como se observa en la tabla 1, el peso de las crías de hembras que no recibieron suplementación con sacarosa (tratamientos A y C) fue mayor que los de su contraparte con sacarosa (tratamientos B y D). El tratamiento que presentó el mayor peso corporal en promedio fue el tratamiento A. El peso corporal muestra diferencias significativas entre los 4 tratamientos ($P = 0.001^*$). La diferencia fue significativa comparando los tratamientos B y D, que disminuyeron el peso corporal ($P = 0.001^*$) en relación con el tratamiento A y al tratamiento C ($P = 0.001^*$) (Cuadro 1). El tratamiento B tiene diferencias significativas con el tratamiento C, mas no con el D ($P = 0.276$). No hay diferencias significativas cuando se comparan el tratamiento C y D ($P = 0.187$).

La prueba *post hoc* mostró diferencias significativas del tratamiento A con el tratamiento B ($P = 0.011^*$) y D ($P = < 0.001^*$). El tratamiento B además mostró diferencias significativas con el tratamiento D ($P = 0.015^*$), así como el tratamiento C mostró diferencias con el tratamiento D ($P = 0.004^*$).

La glicemia presentó mayores variaciones entre los tratamientos que el peso corporal, siendo el tratamiento D quienes presentan mayor glicemia en promedio (106.0 mg/dL). No se observó que la suplementación con sacarosa sea un determinante para el valor de ésta en las crías, pero sí la presencia de la DMG, ya que en los tratamientos C y D fue mayor que en los tratamientos A y B.

La media de la glicemia es más del doble en el tratamiento C y 2.5 veces más alta en el tratamiento D, en comparación con el tratamiento B, que presenta el menor valor de glicemia en promedio. Las diferencias fueron significativas entre el tratamiento A y B ($P = 0.012^*$), y A con el tratamiento C ($P = <0.001^*$) y con el tratamiento D ($P = <0.001^*$).

Cuadro 1. Características (Media \pm DE) de peso corporal y glicemia en crías de ratonas con y sin DMG por grupo de estudio.

Table 1. Characteristics (Mean \pm SD) of body weight and glycemias in female mouse pups with and without GDM by study group.

	Tratamiento A (n = 8)	Tratamiento B (n = 8)	Tratamiento C (n = 8)	Tratamiento D (n = 8)	Valor P*
Peso corporal (g)	1.74 \pm 0.29 ^a	1.64 \pm 0.18 ^e	1.67 \pm 0.20 ^f	1.54 \pm 0.18	0.001*
Glicemia (mg/dL)	73.6 \pm 26.3 ^{a, b, c}	54.4 \pm 30 ^{d, e}	100.6 \pm 46.6	106 \pm 47.2	0.001*

DE: Desviación Estándar. **Tratamiento A**= Sin DMG, **Tratamiento B**= Sin DMG + sacarosa, **Tratamiento C**= Con DMG, **Tratamiento D**= Con DMG + sacarosa. ^a Hay diferencia entre Tratamiento A y B, ^b Hay diferencia entre Tratamiento A y C, ^c Hay diferencia entre Tratamiento A y D, ^d Hay diferencia entre Tratamiento B y C, ^e Hay diferencia entre Tratamiento B y D, ^f Hay diferencia entre Tratamiento C y D.

En cuanto a la determinación de la concentración de citocinas, la IL-6 presentó el porcentaje de concentración más alto de todas las citocinas, siendo el tratamiento B con esta característica; en contraste, el IFN- γ , tuvo el porcentaje más bajo, particularmente en el grupo B (Cuadro 2).

Por su parte, para la IL-1 β se observa que el consumo de sacarosa no influye en los resultados pues el porcentaje del tratamiento B fue mayor que el del A, mientras que el valor del tratamiento D fue menor que el tratamiento C (Cuadro 2). De igual forma, la presencia de DMG, no es una determinante ya que los tratamientos C y D muestran menores valores que el tratamiento B. Se muestran diferencias significativas en los tratamientos ($P= 0.001^*$). Al realizar la estadística *post hoc* se encuentra que hay diferencias estadísticamente significativas al comparar unos con otros, es decir el A difiere significativamente del B, C y D ($P= 0.001^*$), el B difiere del C y D ($P= 0.001^*$), y el C difiere del D ($P= 0.001^*$).

Cuadro 2. Concentración (Media \pm DE) de citocinas IL-1 β , IL-6, IFN- γ y TNF- α en linfocitos de crías de ratonas con y sin DMG por tratamiento de estudio.

Table 2. Concentration (Mean \pm SD) of cytokines IL-1 β , IL-6, IFN- γ and TNF- α in lymphocytes of mouse pups with and without GDM by study treatment.

	Tratamiento A (%) (n = 8)	Tratamiento B (%) (n = 8)	Tratamiento C (%) (n = 8)	Tratamiento D (%) (n = 8)	Valor P*
IL-1β	0.39 \pm 0.04 ^{a, b, c}	6.02 \pm 0.79 ^{d, e}	5.00 \pm 0.02 ^f	2.89 \pm 0.20	<0.001*
IL-6	0.90 \pm 0.15 ^{a, b, c}	11.43 \pm 1.90 ^{d, e}	5.70 \pm 0.05 ^f	7.15 \pm 0.77	<0.001*
IFN-γ	0.31 \pm 0.09 ^{a, b, c}	2.87 \pm 0.560 ^{d, e}	5.61 \pm 0.02 ^f	7.36 \pm 1.08	<0.001*
TNF-α	0.56 \pm 0.08 ^{a, b, c}	3.85 \pm 0.310 ^{d, e}	2.87 \pm 0.87 ^f	10.56 \pm 0.20	<0.001*

DE: Desviación Estándar. Tratamiento A= Sin DMG, sin sacarosa; Tratamiento B= Sin DMG, con sacarosa; Tratamiento C= Con DMG, sin sacarosa; Tratamiento D= Con DMG, con sacarosa. Interleucina 1 *beta* (IL-1 β), Interleucina 6 (IL-6), Interferón *gamma* (IFN- γ) y Factor de Necrosis Tumoral *alfa* (TNF- α). ^a Hay diferencia entre Tratamiento A y B, ^b Hay diferencia entre Tratamiento A y C, ^c Hay diferencia entre Tratamiento A y D, ^d Hay diferencia entre Tratamiento B y C, ^e Hay diferencia entre Tratamiento B y D, ^f Hay diferencia entre Tratamiento C y D.

En los resultados de la IL-6 se observa que el consumo de sacarosa por parte de las ratonas hembras influye en los valores, ya que los tratamientos B y D muestran mayores porcentajes que su contraparte de tratamiento sin consumo de sacarosa. Además, se observa que, entre los tratamientos con sacarosa, el tratamiento B tiene mayor porcentaje del tratamiento D, aun cuando en el B no se indujo la DMG (Tabla 2). La IL-6 muestra diferencias ($P= 0.001^*$) y de igual forma, existen diferencias significativas cuando se compara un grupo con los otros tres tratamientos al realizar la prueba *post hoc* ($P= 0.001^*$).

Los resultados del IFN- γ muestran un crecimiento lineal de esta citocina conforme se agregan variables como la suplementación y la DMG en el tratamientos, situación que no se replica en las otras tres citocinas. Es importante resaltar que la expresión de esta citocina en el tratamiento D es 24 veces más grande que el tratamiento A, 2.8 veces más grande que el tratamiento B y 1.3 veces más grande que el tratamiento A (Tabla 2). Los resultados del análisis estadístico muestran que existen diferencias significativas en los tratamientos ($P= 0.001^*$), así mismo, las diferencias son significativas al comparar un tratamiento contra los otros tres tratamientos ($P= 0.001^*$, entre todos los tratamientos).

Respecto a los resultados del TNF- α se observa, así como sucede en la IL-6, que los mayores porcentajes corresponden a los tratamientos B y D, es decir, crías cuyas madres consumieron sacarosa durante la gestación (Tabla 2). En este caso, la estadística muestra que hay diferencias en los tratamientos ($P= 0.001^*$) y que esas diferencias son significativas cuando se comparan los tratamientos entre ellos ($P= 0.001^*$ en todos los tratamientos).

DISCUSIÓN

Los hijos de madres que presentaron DMG presentan un peso corporal mayor al nacimiento que los hijos de madres con un embarazo normal (Szmuiłowicz et al., 2019; Vigil y Olmedo., 2017).

Sin embargo, Tsai (2020) en un modelo murino con embriones de ratón, detectó que la presencia de diabetes en las hembras podría ser un factor para un crecimiento lento intrauterino y bajo peso al nacer de los fetos, en comparación con los fetos de las ratonas que no tenían diabetes, por lo que esto es una posible explicación para el fenómeno de bajo peso al nacer de las crías del presente estudio.

Yamamoto (2018), observó pesos bajos o menores al nacimiento en hijos de madres con DMG que fueron sometidas a modificaciones dietéticas durante la gestación; no obstante, en el presente estudio, las ratonas hembras no tuvieron cambios en la dieta, por lo que se puede descartar que el peso bajo presentado por las crías de los tratamientos C y D fueron causados por cambios en la alimentación de la madre. En ocasiones, el peso bajo al nacimiento de las crías se debe a un parto prematuro, ya que, al no concluir a término la gestación el crecimiento fetal no se da adecuadamente como se vio en un estudio (Kc et al., 2015). Lo anterior mencionado no sucedió en la presente investigación, pues incluso existieron casos en los que las crías de ratonas hembras con DMG nacieron después que las crías de ratonas sin DMG, aun cuando se aparearon al mismo tiempo las madres. en los resultados del peso de las crías, en este estudio, el consumo de sacarosa influyó negativamente en éste, pues si se comparan los pesos de las crías de los tratamientos B y D, éstos fueron menores que los pesos que presentaron las crías de los tratamientos A y C, respectivamente.

En un estudio de cohorte prospectivo de Zhu et al. (2017), quienes analizaron el efecto al nacimiento y a los 7 años de vida del consumo de bebidas endulzadas con azúcar durante el embarazo sobre los hijos, se observaron que no había diferencias en el peso al nacer de los hijos entre los grupos control y aquellas mujeres que consumían menos de 1 vez a la semana, 1 a 6 veces a la semana o más de 1 vez al día estas bebidas. En contraste, en la presente investigación se observó que el peso de las crías al nacimiento de madres que consumieron sacarosa fue menor que el peso de las crías de madres que no consumieron sacarosa.

En términos del efecto de la DMG sobre la glicemia de los recién nacidos en humanos, se ha visto que éstos en ocasiones presentan una condición denominada hipoglicemia neonatal, que consiste en la disminución de la glucosa en sangre derivada de la hiperinsulinemia constante que presenta el feto aún después del parto, proveniente de la sobrecarga de glucosa que tuvo durante su etapa gestacional por las modificaciones metabólicas en el embarazo (Szmuiłowicz et al., 2019). En la presente investigación se observó lo contrario, ya que las crías de las ratonas de los grupos con DMG, con y sin suplementación de sacarosa, mostraron mayores niveles de glucosa que aquellas crías de los grupos sin DMG. Por lo anterior, es aún más importante el hecho de que se lleve a cabo un control y seguimiento a la glicemia de los hijos a corto, mediano y largo plazo, puesto que, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en los primeros 10 años de vida del menor aumenta conforme hubo presencia de DMG durante su gestación, además de la susceptibilidad genética y ambientes que propicien dicha enfermedad (Nijs y Benhalima, 2020).

Es poca la información que se tiene respecto a los efectos de la DMG y el consumo de sacarosa durante la gestación sobre marcadores de la inflamación como ciertas citocinas proinflamatorias. Li et al. (2016) en un estudio hecho en ratas encontraron que en las crías de las ratas con DMG y una dieta baja en grasas, los niveles de IL-1 β se encontraban aumentados y más aumentados en aquellas crías de ratas de madres con DMG y una dieta alta en grasas y sacarosa comparados con los controles. Además, en pruebas celulares que se hicieron para evaluar la expresión de esta citocina, se encontró que las células de bazo producían 9 veces más la IL-1 β que las crías del tratamiento testigo, incluso

después de 72 h. En esta investigación se encontró que las crías de ratonas inducidas con DMG, pero sin suplementación de sacarosa tuvieron un mayor porcentaje de IL-1 β por millón de células en comparación con aquellas crías de ratonas con DMG y con suplementación de sacarosa.

En ese mismo estudio (Li et al., 2016) se midió y comparó la producción de TNF- α entre crías de ratas con DMG y el tratamiento testigo sin considerar la dieta que había recibido la hembra, encontrando que las crías del tratamiento testigo producían mayor cantidad de TNF- α que las crías del tratamiento con DMG; situación que en este estudio resultó ser al contrario, ya que las crías del tratamiento de ratonas sin DMG presentaron un menor porcentaje por millón de células en comparación con las crías de ratonas con DMG.

Por lo anterior, es importante considerar que en esta investigación al encontrarse valores aumentados en los tratamientos de crías de hembras con DMG y consumo de sacarosa con respecto a los tratamientos que se considerarían testigos, es decir sin DMG y sin suplementación de sacarosa, en los humanos cabe la posibilidad de que este comportamiento se replique; por lo que el seguimiento y control metabólico, nutricional y de inflamación en los recién nacidos durante las primeras etapas de la vida se debe realizar de manera puntual, principalmente por los riesgos de enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, afecciones neurológicas, síndrome metabólico, entre otros (Szmuiłowicz, Josefson & Metzger, 2019; Plows et al., 2018; Vigil & Olmedo, 2017) que se mencionaron con anterioridad.

Por lo tanto, se sugiere realizar estudios postparto en los hijos de madres con estas condiciones (DMG y consumo de sacarosa) relacionándolo con patrones alimentarios de la familia y de la madre, además de un estudio prospectivo para observar los efectos de la alimentación del hijo en procesos inflamatorios con el antecedente de la DMG y el consumo de sacarosa de la madre.

CONCLUSIÓN

La presencia de DMG aunado al consumo elevado de sacarosa durante la gestación, ocasionan en el neonato, un estado inflamatorio, que afecta de forma temprana su estado metabólico y que influirá en aumentar el riesgo de enfermedades no transmisibles como la obesidad y la diabetes mellitus.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por el Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología, así como por el Laboratorio de Inmunología de Mucosas del Instituto Politécnico Nacional.

LITERATURA CITADA

- American Diabetes Association. (2019). Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1), S165–S172. <https://doi.org/10.2337/dc19-S014>.
- Byers, S. L., Wiles, M. V., Dunn, S. L., & Taft, R. A. (2012). Mouse estrous cycle identification tool and images. *PloS One*, 7(4), e35538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035538>
- Chen, Q., Francis, E., Hu, G., & Chen, L. (2018). Metabolomic profiling of women with gestational diabetes mellitus and their offspring: Review of metabolomics studies. *Journal of diabetes and its complications*, 32(5), 512–523. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.01.007>.
- Collins, K. H., Hart, D. A., Seerattan, R. A., Reimer, R. A., & Herzog, W. (2018). High-fat/high-sucrose diet-induced obesity results in joint-specific development of osteoarthritis-like degeneration in a rat model. *Bone & Joint Research*, 7(4), 274–281. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.74.BJR-2017-0201.R2>.
- Della Corte, K. W., Perrar, I., Penczynski, K. J., Schwingshackl, L., Herder, C., & Buyken, A. E. (2018). Effect of dietary sugar intake on biomarkers of subclinical inflammation: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Nutrients*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nu10050606>.
- Feig D.S., Berger H. Donovan L., Godbout A., Kader T., Keely E., & Sanghera R. (2018). Diabetes and Pregnancy. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(Suppl 1), S255-S282.
- González-Costa M. & Padrón-González A.A. (2018). La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 18(1), 30-40.
- Hod, M., Kapur, A., Sacks, D. A., Hadar, E., Agarwal, M., Di Renzo, G. C., Cabero Roura, L., McIntyre, H. D., Morris, J. L., & Divakar, H. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official*

Organ of the International Federation of *Gynaecology and Obstetrics*, 131 Suppl 3, S173-211. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3).

- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2016). Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. IMSS-320-10, 68 p. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.
- Kc, K., Shakya, S., & Zhang, H. (2015). Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 66 Suppl 2(Suppl. 2), 14–20. <https://doi.org/10.1159/000371628>.
- Kereliuk, S., Brawerman, G., & Dolinsky, V. (2017). Maternal macronutrient consumption and the developmental origins of metabolic disease in the offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1451. <https://doi.org/10.3390/ijms18071451>.
- Li, Q., Pereira, T. J., Moyce, B. L., Mahood, T. H., Doucette, C. A., Rempel, J., & Dolinsky, V. W. (2016). In utero exposure to gestational diabetes mellitus conditions TLR4 and TLR2 activated IL-1beta responses in spleen cells from rat offspring. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1862(11), 2137–2146. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.08.004>
- Logan, K. M., Gale, C., Hyde, M. J., Santhakumaran, S., & Modi, N. (2017). Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 102(1), F65–F72. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309750>.
- López Morales, C. M., Brito Zurita, O. R., González Heredia, R., Cruz López, M., Méndez Padrón, A., & Matute Briseño, J. A. (2016). Aterosclerosis placentaria y marcadores de disfunción endotelial en neonatos hijos de madres con diabetes gestacional. *Medicina clínica*, 147(3), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.031>.
- Lorenzo-Almorós, A., Hang, T., Peiró, C., Soriano-Guillén, L., Egido, J., Tuñón, J., & Lorenzo, Ó. (2019). Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0935-9>.
- Mustad, V. A., Huynh, D. T. T., López-Pedrosa, J. M., Campoy, C., & Rueda, R. (2020). The role of dietary carbohydrates in gestational diabetes. *Nutrients*, 12(2), 385. <https://doi.org/10.3390/nu12020385>.
- Nijs, H., & Benhalima, K. (2020). Gestational diabetes mellitus and the long-term risk for glucose intolerance and overweight in the offspring: A narrative

review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 599. <https://doi.org/10.3390/jcm9020599>.

- Organización Panamericana de la Salud (2016). Hiperglucemia y embarazo en las Américas. Informe final de la Conferencia Panamericana sobre Diabetes y Embarazo, 76 p. Recuperado de: <http://iris.paho.org/handle/10665.2/28207>.
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.
- Rosas-Villegas, A., Sánchez-Tapia, M., Avila-Nava, A., Ramírez, V., Tovar, A. R., & Torres, N. (2017). Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal Microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients*, 9(4), 393. <https://doi.org/10.3390/nu9040393>.
- Szmuilowicz, E. D., Josefson, J. L., & Metzger, B. E. (2019). Gestational diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 48(3), 479–493.
- Tsai, P.-J. S., Yamauchi, Y., Riel, J. M., & Ward, M. A. (2020). Pregnancy environment, and not preconception, leads to fetal growth restriction and congenital abnormalities associated with diabetes. *Scientific Reports*, 10(1), 12254. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69247-w>
- Vigil-De Gracia P & Olmedo J. (2017). Diabetes gestacional: conceptos actuales. *Ginecología y Obstetricia de México*, 85(6), 380-390.
- Vuong, B., Odero, G., Rozbacher, S., Stevenson, M., Kereliuk, S. M., Pereira, T. J., Dolinsky, V. W., & Kauppinen, T. M. (2017). Exposure to gestational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons, and cognitive changes in rat offspring. *Journal of Neuroinflammation*, 14(1).
- Yamamoto, J. M., Kellett, J. E., Balsells, M., García-Patterson, A., Hadar, E., Solà, I., Gich, I., van der Beek, E. M., Castañeda-Gutiérrez, E., Heinonen, S., Hod, M., Laitinen, K., Olsen, S. F., Poston, L., Rueda, R., Rust, P., van Lieshout, L., Schelkle, B., Murphy, H. R., & Corcoy, R. (2018). Gestational diabetes mellitus and diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. *Diabetes Care*, 41(7), 1346–1361. <https://doi.org/10.2337/dc18-0102>.
- Yamauchi, Y., Riel, J. M., & Ward, M. A. (2020). Pregnancy environment, and not preconception, leads to fetal growth restriction and congenital abnormalities associated with diabetes. *Scientific Reports*, 10(1), 12254. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69247-w>.

Zhu, Y., Olsen, S. F., Mendola, P., Halldorsson, T. I., Rawal, S., Hinkle, S. N., Yeung, E. H., Chavarro, J. E., Grunnet, L. G., Granström, C., Bjerregaard, A. A., Hu, F. B., & Zhang, C. (2017). Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy, and offspring growth through 7 years of age: a prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 46(5), 1499–1508. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx095>

