



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2025,  
Volumen 9, Número 5.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i5](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i5)

# **DESNUTRICIÓN COMO FACTOR PREDISPONENTE EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**MALNUTRITION AS A PREDISPOSING FACTOR IN THE  
PATHOPHYSIOLOGY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**Sheila Ximena Cruz Quezada**

Estudiante de medicina de la Universidad Técnica de Machala

**María José Banchón Torres**

Estudiante de medicina de la Universidad Técnica de Machala

**Alexander Oswaldo Ojeda Crespo**

Docente titular en la Universidad Técnica de Machala

## Desnutrición como factor predisponente en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

**Sheila Ximena Cruz Quezada<sup>1</sup>**

[scruz5@utmachala.edu.ec](mailto:scruz5@utmachala.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0002-8269-4311>

Estudiante de medicina de la Universidad  
Técnica de Machala

**María José Banchón Torres**

[Mbanchon3@utmachala.edu.ec](mailto:Mbanchon3@utmachala.edu.ec)

<https://orcid.org/0009-0009-9855-8179>

Estudiante de medicina de la Universidad  
Técnica de Machala

**Alexander Oswaldo Ojeda Crespo**

[aojeda@utmachala.edu.ec](mailto:aojeda@utmachala.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0003-2657-1736>

Docente titular en la Universidad Técnica de  
Machala

### RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública mundial cuya prevalencia creciente no solo obedece a factores genéticos y de estilo de vida, sino también a condiciones tempranas como la desnutrición fetal, infantil o crónica. Esta revisión narrativa crítica analizó literatura científica publicada entre 2000 y 2025, complementada con estudios clásicos, para sintetizar los principales mecanismos que vinculan la desnutrición con la DM2. La evidencia señala que los déficits nutricionales en etapas críticas del desarrollo condicionan adaptaciones fisiopatológicas y epigenéticas que predisponen a resistencia a la insulina, disfunción de células  $\beta$  pancreáticas y alteraciones en la regulación glucémica. Entre los mecanismos descritos destacan la programación metabólica fetal, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la desregulación del eje de adipocinas, además de modificaciones epigenéticas persistentes con transmisión intergeneracional. Asimismo, se resalta el fenómeno de rebote nutricional, que incrementa el riesgo de DM2 cuando la desnutrición es seguida por dietas hipercalóricas. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de intervenciones nutricionales precoces y de la identificación de biomarcadores epigenéticos como herramientas preventivas en poblaciones vulnerables.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2; desnutrición; programación fetal; resistencia a la insulina; epigenética.

---

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [scruz5@utmachala.edu.ec](mailto:scruz5@utmachala.edu.ec)

# Malnutrition as a predisposing factor in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major global public health concern whose rising prevalence is not only linked to genetic and lifestyle factors but also to early-life conditions such as fetal, childhood, or chronic malnutrition. This critical narrative review examined scientific literature published between 2000 and 2025, complemented by classic studies, to synthesize the main mechanisms connecting malnutrition to T2DM. Evidence indicates that nutritional deficits during critical developmental stages induce pathophysiological and epigenetic adaptations that predispose individuals to insulin resistance, pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction, and impaired glucose regulation. Key mechanisms include fetal metabolic programming, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, adipokine imbalance, and persistent epigenetic modifications with transgenerational transmission. Additionally, the nutritional rebound phenomenon is highlighted, whereby malnutrition followed by hypercaloric diets increases the risk of T2DM. These findings underscore the importance of early nutritional interventions and the identification of epigenetic biomarkers as preventive tools in vulnerable populations.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; malnutrition; fetal programming; insulin resistance; epigenetics.

*Artículo recibido 02 setiembre 2025*

*Aceptado para publicación: 29 setiembre 2025*



## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha pasado de ser considerada una enfermedad propia de la adultez a convertirse en un desafío global que afecta a todas las etapas de la vida. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, su prevalencia ha aumentado de manera exponencial en las últimas décadas, estimándose que más de 460 millones de personas la padecen en la actualidad, con proyecciones alarmantes para el año 2045. Este fenómeno no solo refleja cambios en la dieta y el estilo de vida, sino también la influencia de determinantes sociales y condiciones adversas en etapas tempranas del desarrollo.

Los primeros indicios de que la nutrición fetal y posnatal podrían tener repercusiones a largo plazo en la salud metabólica surgieron a partir de las observaciones de David Barker en la década de 1980. Su teoría del “origen fetal de las enfermedades del adulto” planteó que la desnutrición durante la gestación podía programar alteraciones permanentes en la estructura y función de órganos clave como el páncreas, el hígado y el tejido adiposo, predisponiendo al desarrollo de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la obesidad y la DM2. Desde entonces, numerosos estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han confirmado que los déficits nutricionales en etapas críticas del crecimiento no solo limitan el potencial de desarrollo infantil, sino que también generan un terreno biológico propicio para la disfunción metabólica en la edad adulta.

En este marco, la desnutrición se entiende no únicamente como una carencia calórica, sino como un fenómeno complejo que involucra deficiencias de macronutrientes y micronutrientes esenciales, capaces de modificar rutas metabólicas, influir en la plasticidad epigenética y comprometer la homeostasis glucémica. A nivel fisiopatológico, estas condiciones promueven resistencia a la insulina, deterioro progresivo de las células  $\beta$  pancreáticas y cambios en la sensibilidad tisular a la glucosa. Tales mecanismos no actúan de manera aislada, sino que conforman un continuum que conecta la vida intrauterina con la infancia, la adolescencia y la adultez, evidenciando que los efectos de la desnutrición trascienden generaciones.

La relación entre desnutrición y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye un paradigma científico que integra dimensiones evolutivas, metabólicas y epigenéticas.<sup>1</sup> Esta revisión explora cómo los déficits nutricionales en etapas críticas del desarrollo generan alteraciones sistémicas que predisponen a la



resistencia a la insulina, disfunción de células  $\beta$  pancreáticas y desregulación glucémica, estableciendo un continuum fisiopatológico desde la vida intrauterina hasta la edad adulta.<sup>2</sup>

## **Fundamentos Evolutivos y Adaptaciones Metabólicas**

### **Hipótesis del Genotipo Ahorrador: Un Legado de Escasez**

La teoría propuesta por James Neel en 1962 postula que ciertos alelos favorecieron la supervivencia durante períodos de hambruna al optimizar el almacenamiento energético.<sup>3</sup> Estos "genes ahorradores" regulan la eficiencia metabólica mediante:

1. Aumento de la captación hepática de glucosa postprandial
2. Hiperinsulinemia transitoria tras la ingesta
3. Incremento de la lipogénesis en tejido adiposo.<sup>4</sup>

En contextos de abundancia alimentaria moderna, estas adaptaciones se traducen en acumulación patológica de lípidos viscerales y alteración de la señalización insulínica. Estudios en poblaciones con transición nutricional abrupta (isleños del Pacífico, nativos americanos) muestran prevalencias de DM2 3-5 veces superiores a la media global, corroborando esta hipótesis.<sup>4</sup>

### **Plasticidad Fenotípica y Desajuste Metabólico**

La desnutrición crónica activa mecanismos de supervivencia celular que priorizan el mantenimiento de funciones vitales sobre la regulación glucémica a largo plazo.<sup>5</sup> Esto incluye:

4. Downregulation de receptores de insulina en músculo esquelético
5. Aumento de la gluconeogénesis hepática
6. Redistribución del flujo energético hacia tejidos glucodependientes (cerebro).<sup>5</sup>

Estas adaptaciones, inicialmente protectoras, devienen mal adaptativas cuando persisten en entornos de adecuada disponibilidad calórica, generando estrés metabólico crónico.<sup>6</sup>



## Programación Metabólica Fetal y Desarrollo de DM2

### Ventanas Críticas de Susceptibilidad

La desnutrición materna durante periodos gestacionales específicos induce modificaciones estructurales y funcionales en órganos clave:

| Periodo Gestacional | Órgano Afectado | Consecuencias Metabólicas      |
|---------------------|-----------------|--------------------------------|
| Primer trimestre    | Páncreas fetal  | Reducción masa células $\beta$ |
| Segundo trimestre   | Hígado fetal    | Alteración gluconeogénesis     |
| Tercer trimestre    | Tejido adiposo  | Hiperplasia adipocitaria       |

Estas alteraciones se vinculan con cambios en la expresión de genes reguladores como PDX1 (diferenciación de células  $\beta$ ) y PEPCCK (control gluconeogénico).<sup>7</sup>

### Mecanismos Placentarios de Adaptación

La placenta desempeña un papel central en la regulación del suministro fetal de nutrientes mediante diversos mecanismos moleculares y epigenéticos.<sup>8</sup> Entre ellos, destacan la modulación de la expresión de transportadores específicos, como GLUT1 (transportador de glucosa) y SNAT2 (transportador de aminoácidos neutros dependiente de sodio), los cuales determinan la disponibilidad de sustratos esenciales para el crecimiento fetal. Además, la placenta secreta lactógeno placentario humano (hPL), el cual actúa como modulador indirecto del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), contribuyendo a la regulación del crecimiento fetal a través de la vía endocrina.<sup>9</sup> A nivel epigenético, se ha observado una metilación diferencial de genes implicados en rutas anabólicas, lo que influye en la expresión génica asociada al metabolismo y crecimiento fetal.<sup>10</sup>

En condiciones de restricción nutricional materna, la placenta adapta su función priorizando el transporte de aminoácidos sobre el de glucosa, una estrategia compensatoria que busca preservar la síntesis proteica fetal.<sup>11</sup> Esta adaptación está mediada, en parte, por la alteración en la señalización de la vía mTOR (mammalian target of rapamycin), la cual se ve suprimida, conllevando una reducción en la síntesis de insulina fetal y un desacoplamiento del crecimiento fetal óptimo.<sup>12</sup>



## **Mecanismos Fisiopatológicos de la Resistencia a la Insulina**

El desarrollo de resistencia a la insulina en el contexto de la desnutrición crónica no puede entenderse únicamente como una consecuencia de deficiencias calóricas, sino como el resultado de una profunda reprogramación metabólica y celular que afecta diversos sistemas y vías de señalización.<sup>11</sup> Estos procesos incluyen alteraciones en la función mitocondrial, desequilibrio redox, inflamación crónica de bajo grado, y deterioro de la sensibilidad a la insulina en tejidos diana como el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. A su vez, estos efectos se retroalimentan con modificaciones epigenéticas que perpetúan el fenotipo insulinoresistente incluso en condiciones nutricionales normales posteriores.<sup>8</sup>

### **Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo**

La desnutrición proteico-energética sostenida en el tiempo provoca una significativa depleción de cofactores esenciales para el funcionamiento de las enzimas mitocondriales, especialmente hierro y zinc.<sup>13</sup> Estas deficiencias comprometen la actividad de complejos de la cadena respiratoria como el complejo I y IV, interfiriendo con la fosforilación oxidativa eficiente y reduciendo la producción de ATP.<sup>14</sup> Como consecuencia, la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos se ve inhibida, generando una acumulación de intermediarios lipídicos como diacilglicerol (DAG) y ceramidas en el citoplasma celular.<sup>15</sup> Estos metabolitos lipotóxicos alteran directamente la señalización de la insulina a través de la activación de quinasas dependientes de lípidos, promoviendo la fosforilación inhibitoria de IRS-1 y disminuyendo la captación de glucosa.<sup>16</sup>

Adicionalmente, la disfunción mitocondrial promueve una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), exacerbando el daño oxidativo en lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.<sup>17</sup> Este entorno oxidativo activa vías inflamatorias intracelulares como NF- $\kappa$ B y JNK, las cuales intensifican la expresión de citoquinas proinflamatorias e inducen resistencia a la insulina a través de un mecanismo paracrino y autocrino.<sup>18</sup> Esta inflamación de bajo grado puede mantenerse crónicamente activa y constituye uno de los pilares fisiopatológicos del deterioro metabólico en individuos previamente desnutridos.<sup>19,20</sup>

### **Alteraciones en la señalización insulínica**

A nivel molecular, la desnutrición afecta profundamente la cascada de señalización insulínica. En estudios *in vitro*, se ha demostrado que la restricción de aminoácidos esenciales, como leucina y



metionina, reduce significativamente la fosforilación en residuos tirosina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), mientras incrementa la fosforilación en residuos serina, una modificación asociada a la inhibición funcional del receptor.<sup>21</sup> Esta disrupción en la señalización inicial se amplifica mediante la activación de serina/treonina quinasas como PKC- $\theta$ , las cuales son activadas por acumulación de lípidos intracelulares.<sup>22</sup>

En paralelo, se ha observado una disminución de la expresión de transportadores de glucosa tipo 4 (GLUT4) en el músculo esquelético, así como una alteración en su translocación a la membrana plasmática, lo que compromete la captación de glucosa dependiente de insulina.<sup>23</sup> Modelos animales expuestos a desnutrición proteica durante la etapa perinatal muestran una reducción de hasta el 40% en la densidad de receptores de insulina en hepatocitos, efecto que no se revierte completamente en la vida adulta, lo que evidencia una programación metabólica adversa con consecuencias a largo plazo.<sup>24</sup>

### **Disfunción de células $\beta$ pancreáticas**

#### **Modificaciones estructurales**

El desarrollo estructural del páncreas endocrino se ve afectado de manera significativa por las condiciones nutricionales intrauterinas.<sup>25</sup> La desnutrición fetal genera una reducción aproximada del 30% en el volumen de los islotes pancreáticos, asociada a una menor proliferación de células  $\beta$  y una alteración en la proporción de células  $\alpha:\beta$ , que pasa de una relación fisiológica de 1:7 en sujetos sanos a 1:4 en los individuos expuestos a restricción nutricional.<sup>25</sup> Además, se ha identificado la presencia precoz de depósitos de amiloide isloidal, hallazgo patognomónico del deterioro funcional y estructural progresivo del tejido  $\beta$ -pancreático.<sup>26</sup>

Estas modificaciones comprometen la secreción de insulina, no solo en términos de cantidad, sino también en su patrón de liberación.<sup>27</sup> Se ha descrito la pérdida de la pulsatilidad ultradiana de insulina desde etapas tempranas de la vida, alteración que se asocia con una mayor tasa de apoptosis de células  $\beta$  y con la incapacidad de mantener una respuesta eficiente frente a incrementos agudos de glucemia.<sup>28</sup>

#### **Regulación epigenética de la función $\beta$**

La hipoglucemia intrauterina, frecuente en contextos de desnutrición materna, actúa como un factor epigenético capaz de inducir modificaciones persistentes en la expresión génica de las células  $\beta$  pancreáticas.<sup>29</sup> Un ejemplo paradigmático es la hipermetilación del promotor del gen *PDX1* (Pancreatic



and Duodenal Homeobox 1), factor clave en la diferenciación, maduración y proliferación de células  $\beta$ .<sup>30</sup> Esta alteración epigenética reduce la afinidad de unión de factores de transcripción como FOXA2, lo que conlleva una disminución en la transcripción de proinsulina y limita la capacidad regenerativa del islote pancreático.<sup>31</sup>

Estudios de cohortes longitudinales han confirmado que individuos con antecedentes de bajo peso al nacer presentan un riesgo hasta 2.3 veces mayor de presentar disfunción precoz de células  $\beta$ , incluso cuando el índice de masa corporal en la adultez es normal.<sup>32</sup> Este hallazgo refuerza la idea de que la programación metabólica adversa, inducida por deficiencias nutricionales tempranas, constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, a través de un mecanismo autónomo que involucra tanto disfunción celular como alteraciones epigenéticas.<sup>33</sup>

### **Mecanismos epigenéticos en la predisposición a diabetes mellitus tipo 2**

La susceptibilidad a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en individuos expuestos a desnutrición temprana no se explica únicamente por mecanismos fisiopatológicos inmediatos, sino que también está profundamente mediada por alteraciones epigenéticas persistentes que afectan la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN.<sup>34</sup> Estos cambios, que pueden ser inducidos por deficiencias nutricionales durante períodos críticos del desarrollo intrauterino y posnatal temprano, tienen la capacidad de ser transmitidos a la descendencia, incluso en ausencia del estímulo nutricional original, dando lugar a lo que se conoce como "memoria metabólica transgeneracional".<sup>35</sup>

### **Memoria metabólica transgeneracional**

Modelos animales han demostrado que la desnutrición materna intergeneracional provoca una reprogramación epigenética del genoma en tejidos metabólicamente activos, con consecuencias duraderas sobre el metabolismo energético. En particular, se ha observado hipometilación en el promotor del gen *PPARGC1A*, un regulador maestro de la biogénesis mitocondrial y de la homeostasis energética celular.<sup>36</sup> Esta modificación reduce su expresión, comprometiendo la capacidad oxidativa de tejidos como el músculo esquelético y el hígado.

Simultáneamente, se ha identificado hipermetilación en el gen *HNF4A* (hepatocyte nuclear factor 4 alpha), clave para la diferenciación y función hepática, lo cual podría alterar la expresión de genes involucrados en la gluconeogénesis y el metabolismo de lípidos y glucosa.<sup>37</sup> Además, se han descrito

modificaciones postraduccionales de histonas en regiones promotoras del transportador de glucosa GLUT4, disminuyendo su accesibilidad transcripcional y afectando negativamente la captación periférica de glucosa.<sup>38</sup>

Estos cambios epigenéticos se perpetúan por al menos tres generaciones, incluso cuando la descendencia es expuesta a una alimentación adecuada, lo que evidencia la existencia de mecanismos de herencia no mendeliana.<sup>39</sup> Tal persistencia implica la participación de intermediarios epigenéticos estables como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes, consolidando un fenotipo metabólicamente desfavorable que predispone al desarrollo de DM2.<sup>40</sup>

### **Modulación por microARNs**

Los microARNs (miARNs), pequeñas moléculas de ARN no codificante de aproximadamente 22 nucleótidos, desempeñan un papel regulador crucial en la expresión postranscripcional de múltiples genes implicados en la homeostasis glucémica y la función pancreática.<sup>41</sup> La desnutrición fetal y neonatal altera el perfil de expresión de estos miARNs, contribuyendo a una desregulación sistémica del metabolismo.<sup>42</sup>

Entre los miARNs más relevantes se encuentra miR-375, que regula la proliferación, diferenciación y funcionalidad de las células  $\beta$  pancreáticas. Su disminución se asocia con una menor masa de células productoras de insulina.<sup>43</sup> Por otra parte, la sobreexpresión de miR-29 ha sido vinculada a la alteración de la síntesis de colágeno y a la modificación de la arquitectura de la matriz extracelular pancreática, un entorno esencial para la correcta señalización endocrina. Asimismo, miR-144 inhibe componentes clave de la vía de señalización de la insulina, lo que contribuye directamente a la aparición de resistencia a esta hormona.<sup>44</sup>

En estudios de cohortes humanas, se ha encontrado que niveles elevados de miR-144 en sangre de cordón umbilical están significativamente asociados con la presencia de resistencia a la insulina en la infancia, con un odds ratio de 3.1 (IC 95%: 1.4–6.8), lo cual refuerza el papel de estos reguladores epigenéticos como biomarcadores tempranos y potenciales dianas terapéuticas.<sup>45</sup>



## **Interacción desnutrición-sobrenutrición: un modelo bifásico**

### **Rebote Nutricional y Síndrome de Realimentación**

La transición desde un estado de desnutrición crónica a una exposición súbita a dietas hipercalóricas, fenómeno común en poblaciones que atraviesan procesos de inseguridad alimentaria, puede desencadenar un patrón bifásico de riesgo metabólico.<sup>46</sup> Este escenario, conocido como síndrome de realimentación, se caracteriza por una hiperrespuesta anabólica desregulada en la que el organismo intenta recuperar la homeostasis energética de manera abrupta.<sup>47,48</sup>

Durante este proceso, se produce una hiperplasia compensatoria del tejido adiposo, acompañada de una liberación masiva de ácidos grasos no esterificados hacia la circulación sistémica.<sup>49,50</sup> Esta lipólisis exacerbada, lejos de ser beneficiosa, satura la capacidad oxidativa de los tejidos periféricos y promueve la acumulación ectópica de lípidos, lo que inhibe directamente la captación de glucosa por el músculo esquelético. Como consecuencia, se establece un estado de resistencia a la insulina precoz.<sup>51,52</sup>

Evidencia histórica proveniente de estudios en sobrevivientes de hambrunas prolongadas, como los campos de concentración de la Segunda Guerra Mundial, muestra que hasta un 32% de los individuos que pasaron por períodos de inanición desarrollaron DM2 al ser expuestos posteriormente a una dieta occidental hipercalórica. Este dato respalda la noción de que la interacción entre fases de desnutrición y sobrenutrición representa un determinante crítico en la programación metabólica adversa o rebote nutricional.<sup>53</sup>

### **Disfunción del eje de adipocina**

El tejido adiposo, lejos de ser un simple reservorio de energía, actúa como un órgano endocrino dinámico capaz de modular la homeostasis energética mediante la secreción de múltiples adipocinas.<sup>54</sup> En el contexto de una expansión acelerada del tejido adiposo - como la que ocurre tras un "rebound" nutricional - se observa un desequilibrio en la secreción de estas moléculas, favoreciendo un perfil proinflamatorio y diabetogénico.<sup>55,56</sup>

La adiponectina, una adipocina insulinosensibilizante con propiedades antiinflamatorias, presenta una reducción significativa en su concentración plasmática (del orden del 30–50%), lo cual compromete la eficiencia de la señalización de insulina en tejidos como el músculo y el hígado.<sup>57</sup> En contraste, se registra un incremento desproporcionado en los niveles circulantes de leptina (hasta 200–300%),

hormona que, en situaciones de leptinorresistencia, pierde su capacidad de regular el apetito y la homeostasis energética.<sup>58,59</sup>

Además, este entorno favorece la secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), que perpetúan un estado de inflamación subclínica crónica.<sup>59</sup> Esta inflamación sistémica contribuye a la fosforilación inhibitoria de IRS-1 y a la alteración del transporte de glucosa, completando el círculo vicioso que consolida la resistencia a la insulina y acelera la aparición de DM2 en individuos previamente desnutridos.<sup>60,61</sup>

### **Implicaciones clínicas y perspectivas futuras**

La creciente comprensión de los mecanismos epigenéticos y metabólicos que vinculan la desnutrición temprana con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha abierto nuevas posibilidades en el campo de la prevención, el diagnóstico precoz y la intervención personalizada.<sup>62</sup> En este contexto, la identificación de factores modificables durante el periodo perinatal y la infancia temprana constituye una estrategia crítica para mitigar la programación metabólica adversa y reducir la carga futura de enfermedades crónicas no transmisibles en poblaciones vulnerables.<sup>1,63</sup>

### **Estrategias de intervención temprana**

La implementación de intervenciones nutricionales dirigidas durante la gestación y los primeros años de vida ha demostrado ser eficaz para contrarrestar parcialmente los efectos deletéreos de la desnutrición sobre la programación epigenética.<sup>64</sup> Diversos ensayos clínicos y estudios de cohorte han demostrado que la suplementación con ácido fólico, a dosis de 400 microgramos diarios, contribuye a prevenir la hipometilación de genes clave en la homeostasis energética, al proveer grupos metilo necesarios para las reacciones de metilación del ADN.<sup>65</sup> Esta acción es especialmente relevante en genes involucrados en la regulación mitocondrial y la sensibilidad a la insulina.<sup>2</sup>

Simultáneamente, la administración de zinc, en dosis de 15 mg/día, se ha asociado con una mejora significativa en la funcionalidad de las células  $\beta$  pancreáticas, al actuar como cofactor enzimático en procesos antioxidantes y de señalización intracelular.<sup>66</sup> Además, la suplementación con ácidos grasos omega-3(ALA, EPA, DHA), particularmente en dosis superiores a 1.2 gramos diarios, ejerce un efecto inmunomodulador que atenúa la activación de vías inflamatorias como NF- $\kappa$ B y JNK, reduciendo la inflamación subclínica que perpetúa la resistencia a la insulina.<sup>67,68</sup>



La sinergia entre estos micronutrientes ha sido aprovechada en programas de nutrición materno-infantil implementados en comunidades de alto riesgo.<sup>68</sup> La evidencia longitudinal indica que estas intervenciones, cuando son aplicadas de manera integral y sostenida, pueden reducir la incidencia de DM2 en la vida adulta hasta en un 41% en el seguimiento a 20 años, lo que subraya su relevancia como estrategia de salud pública.<sup>69</sup>

### **Biomarcadores de riesgo epigenético**

En paralelo con las intervenciones nutricionales, se ha avanzado en la identificación de biomarcadores moleculares que permiten detectar de manera precoz a individuos con mayor riesgo de desarrollar DM2 debido a programación metabólica adversa.<sup>70</sup> Uno de los enfoques más prometedores es el análisis de patrones de metilación en regiones CpG de genes reguladores clave, como *FOXO1*, implicado en la gluconeogénesis hepática, y *KLF11*, un factor de transcripción vinculado a la secreción de insulina y la función de las células  $\beta$ .<sup>71</sup>

Asimismo, los perfiles de microARNs circulantes se han posicionado como herramientas no invasivas con alto valor predictivo.<sup>71</sup> La detección de alteraciones en miARNs específicos, previamente asociados con disfunción pancreática o resistencia a la insulina, permite identificar sujetos en etapas preclínicas de la enfermedad. Complementariamente, el análisis de modificaciones de histonas en leucocitos periféricos, particularmente en marcas activadoras (como H3K4me3) o represivas (como H3K27me3), aporta una visión más integrada del estado epigenético sistémico.<sup>3,72</sup>

La combinación de estos marcadores en paneles clínicos puede aumentar la precisión diagnóstica y estratificar a la población según su nivel de riesgo metabólico.<sup>73</sup> Estudios recientes han mostrado que individuos con alteraciones epigenéticas en múltiples loci presentan un riesgo relativo mayor de 2.5 para desarrollar DM2, incluso después de ajustar por factores como índice de masa corporal, dieta y actividad física.<sup>74</sup> Esta información podría ser utilizada en el diseño de estrategias preventivas personalizadas, optimizando recursos y mejorando los resultados clínicos a largo plazo.<sup>75,76</sup>

### **METODOLOGÍA**

El presente estudio se enmarca en una investigación documental de revisión narrativa crítica, orientada a sintetizar e integrar el conocimiento existente sobre la relación entre desnutrición y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Se adopta un enfoque descriptivo-analítico con perspectiva cualitativa, basado



en la interpretación y análisis conceptual de evidencia científica publicada en revistas médicas indexadas de alto impacto. Para ello, se consideraron investigaciones previas como ensayos clínicos, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas. No se recurrió a la recolección de datos primarios, sino a la sistematización y discusión crítica de fuentes secundarias con el fin de identificar mecanismos fisiopatológicos, epigenéticos y clínicos que vinculan la desnutrición con esta enfermedad.

El método aplicado corresponde a una revisión bibliográfica crítica, sustentada en la búsqueda exhaustiva, selección y análisis documental de la evidencia disponible. La técnica empleada fue la revisión narrativa integrativa, que permitió organizar hallazgos heterogéneos en un marco interpretativo coherente. Para la gestión de la información se utilizaron fichas bibliográficas digitalizadas, gestores de referencias como Zotero y Mendeley, así como matrices de análisis cualitativo destinadas a sintetizar los hallazgos según ejes temáticos relacionados con la programación metabólica y epigenética, los mecanismos fisiopatológicos implicados en la diabetes tipo 2 y la interacción entre desnutrición y factores nutricionales posteriores.

La población de estudio estuvo conformada por artículos científicos, revisiones y documentos académicos que abordaran la desnutrición como factor predisponente en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. La muestra documental se delimitó a publicaciones comprendidas entre los años 2000 y 2025, periodo en el que se han reportado avances significativos en endocrinología y epigenética nutricional, incluyendo estudios clásicos esenciales para la fundamentación teórica. Los criterios de inclusión abarcaron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas en inglés o español, relacionados con población humana expuesta a desnutrición fetal, infantil o crónica y su vinculación con la diabetes tipo 2. Se excluyeron investigaciones exclusivamente en modelos animales, salvo aquellas con evidencia extrapolable al ser humano, así como documentos sin arbitraje o carentes de rigor científico.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos y plataformas científicas de alto impacto como PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Scopus, SciELO, Web of Science y ScienceDirect, con el apoyo de Google Scholar para la identificación de literatura gris y referencias complementarias. Se emplearon descriptores controlados MeSH y DeCS en inglés y español, tales como “malnutrition”,



“fetal programming”, “type 2 diabetes mellitus”, “insulin resistance” y “epigenetics”, combinados mediante operadores booleanos. Los artículos fueron seleccionados tras la revisión de título, resumen y texto completo, en función de su pertinencia y calidad científica. La información relevante se organizó en matrices comparativas que facilitaron la clasificación de los hallazgos según nivel de evidencia y relevancia para los objetivos del estudio.

Finalmente, se realizó un análisis cualitativo crítico, evaluando la validez, confiabilidad y pertinencia de los estudios incluidos. El rigor metodológico se garantizó aplicando la clasificación de niveles de evidencia de la Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. El proceso analítico integró la identificación de patrones y tendencias, la discusión de mecanismos fisiopatológicos y epigenéticos y la formulación de conclusiones fundamentadas en la síntesis crítica de la literatura revisada.

## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

La revisión bibliográfica permitió identificar evidencia consistente que respalda la hipótesis de que la desnutrición, particularmente cuando ocurre en etapas críticas del desarrollo como la vida intrauterina y la infancia temprana, se asocia con una mayor predisposición al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta. Los estudios analizados convergen en que este fenómeno se explica a través de mecanismos multifactoriales que incluyen adaptaciones metabólicas, alteraciones en la señalización de la insulina, disfunción de células  $\beta$  pancreáticas y modificaciones epigenéticas persistentes.

Uno de los hallazgos más relevantes corresponde a la relación entre programación metabólica fetal y desnutrición materna, que induce cambios estructurales en órganos clave, como la reducción de la masa de células  $\beta$  pancreáticas y la alteración en la expresión de genes reguladores del metabolismo glucídico, como PDX1 y PEPCCK. Estos cambios, inicialmente adaptativos frente a la escasez de nutrientes, se tornan deletéreos cuando el individuo es expuesto a un entorno de sobrealimentación, favoreciendo la aparición de resistencia a la insulina y alteraciones glucémicas.

En paralelo, se observó que la desnutrición crónica en etapas posteriores también condiciona la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo, fenómenos que impactan en la homeostasis energética y promueven un estado de inflamación subclínica persistente. Esta respuesta inflamatoria, mediada por vías como NF- $\kappa$ B y JNK, agrava la resistencia a la insulina en tejidos periféricos y perpetúa el fenotipo metabólico adverso.



Los estudios revisados coinciden en señalar que los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel central en la transmisión intergeneracional del riesgo. Alteraciones en la metilación del ADN y modificaciones en histonas, junto con la desregulación de microARNs como miR-375 y miR-144, contribuyen a la pérdida de funcionalidad pancreática y a la resistencia insulínica. Estos hallazgos explican por qué el riesgo de DM2 en individuos con antecedentes de bajo peso al nacer se mantiene elevado incluso en ausencia de obesidad en la vida adulta.

Otro aspecto destacado es la interacción bifásica entre desnutrición y sobrenutrición. Las poblaciones que atraviesan transiciones alimentarias bruscas —de un déficit calórico a una dieta hipercalórica— presentan un incremento significativo en la incidencia de DM2. Este fenómeno, conocido como “rebote nutricional”, se acompaña de hiperplasia adipocitaria, leptinorresistencia y reducción de adiponectina, lo que refuerza la cascada de resistencia insulínica.

En cuanto a las implicaciones clínicas, diversos autores proponen que la detección temprana de biomarcadores epigenéticos (patrones de metilación y perfiles de microARNs) puede convertirse en una herramienta valiosa para identificar sujetos en riesgo antes de la aparición de manifestaciones clínicas. Asimismo, la literatura revisada sugiere que intervenciones nutricionales dirigidas durante la gestación y la infancia —incluyendo suplementación con ácido fólico, zinc y ácidos grasos omega-3— podrían atenuar parcialmente los efectos de la programación metabólica adversa.

## CONCLUSIONES

En síntesis, los resultados analizados respaldan la hipótesis de que la desnutrición constituye un determinante temprano en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2, no solo por sus efectos inmediatos sobre el crecimiento fetal, sino también por la inducción de alteraciones epigenéticas persistentes que modulan la expresión génica a lo largo de la vida e, incluso, en generaciones posteriores. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de replantear las estrategias de prevención y control, incorporando el enfoque de salud materno-infantil y la vigilancia de la nutrición en etapas críticas del desarrollo como medidas prioritarias en la lucha contra la diabetes tipo 2.



**Tabla 1. Principales mecanismos fisiopatológicos y epigenéticos identificados en la revisión**

| Mecanismo                                                           | Evidencia científica                                               | Nivel de evidencia* |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Reducción de masa de células <math>\beta</math> pancreáticas</b> | Estudios de cohortes y experimentales reportan disminución del 30% | II (Oxford CEBM)    |
| <b>Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo</b>                   | Ensayos clínicos y revisiones sistemáticas en desnutrición crónica | II                  |
| <b>Hipermetilación del promotor del gen <i>PDX1</i></b>             | Estudios moleculares y revisiones narrativas (SciELO, PubMed)      | III                 |
| <b>Alteración de microARNs (miR-375, miR-144)</b>                   | Evidencia experimental y observacional en humanos                  | III                 |
| <b>Incremento de leptinorresistencia y baja adiponectina</b>        | Meta-análisis en poblaciones con transición nutricional            | I                   |
| <b>Persistencia transgeneracional de memoria epigenética</b>        | Modelos animales y estudios poblacionales longitudinales           | III                 |

**Tabla 2. Intervenciones preventivas identificadas en la literatura**

| Intervención                                                       | Evidencia de eficacia                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Suplementación con ácido fólico (400 <math>\mu</math>g/día)</b> | Previene hipometilación de genes relacionados con metabolismo energético |
| <b>Zinc (15 mg/día)</b>                                            | Mejora función de células $\beta$ pancreáticas                           |
| <b>Ácidos grasos omega-3 (<math>\geq 1,2</math> g/día)</b>         | Disminuye inflamación subclínica y resistencia a la insulina             |

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Salas-González MD, Loria-Kohen V, Jiménez-Ortega AI, López-Sobaler AM, Salas-González MD, Loria-Kohen V, et al. Factores nutricionales relacionados con la resistencia a la insulina en escolares y adolescentes. *Nutr Hosp* [Internet]. el 22 de noviembre de 2023 [citado el 19 de junio de 2025];40(SPE2):51–4. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112023000700013&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000700013&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. *Metabolism*. el 1 de diciembre de 2021;125.
- Gallardo-Escribano C, Vargas-Candela A, Vilches-Perez A, Muñoz-Melero M, Ruiz-Moreno MI, Benitez-Porres J, et al. Lifestyle Modification Improves Insulin Resistance and Carotid Intima-Media Thickness in a Metabolically Healthy Obese Prepubescent Population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. el 1 de enero de 2021;72(1):127–34.
- Flores S V., Roco-Videla Á. A más de sesenta años de la hipótesis del genotipo ahorrador. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. el 1 de mayo de 2024 [citado el 18 de junio de 2025];35(3):374–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-a-mas-sesenta-anos-hipotesis-S0716864024000464>
- Garduño-Espinosa J, Ávila-Montiel D, Quezada-García AG, Merelo-Arias CA, Torres-Rodríguez V, Muñoz-Hernández O. La obesidad y el genotipo ahorrador. Determinismo biológico y social versus libre albedrío. 2019 [citado el 18 de junio de 2025]; Disponible en: [www.bmhim.com](http://www.bmhim.com)
- Ros P, Barrio R. Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. *Anales de Pediatría Continuada* [Internet]. el 1 de junio de 2009 [citado el 18 de junio de 2025];7(3):127–35. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-diabetes-tipo-2-infancia-adolescencia-S1696281809711163>
- Burgos R, García-Almeida JM, Matía-Martín P, Palma S, Sanz-Paris A, Zugasti A, et al. Abordaje de la desnutrición en pacientes hospitalizados con diabetes/hiperglucemia y otras patologías concurrentes (cuestiones generales). *Nutr Hosp* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 18 de junio de 2025];39(SPE4):1–8. Disponible en:



[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112022000900001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112022000900001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna Jesús Alberto Olivares-Reyes A, Alberto Olivares-Reyes J.

Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización GACETA MÉDICA DE MÉXICO ARTÍCULO DE REVISIÓN Correspondencia. Gac Med Mex [Internet]. 2017 [citado el 18 de junio de 2025];153:214–42. Disponible en: <http://www.idf.org>

Darío Archila Hernández E, Defrancisco GM, Paola L, Rojas R. Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura.

Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo [Internet]. el 23 de marzo de 2023 [citado el 18 de junio de 2025];6(1):60–8. Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476>

Strati M, Moustaki M, Psaltopoulou T, Vryonidou A, Paschou SA. Early onset type 2 diabetes mellitus: an update. Endocrine [Internet]. el 1 de septiembre de 2024 [citado el 18 de junio de 2025];85(3):965–78. Disponible en:

<https://atencionprimaria.almirallmed.es/cientificos/actualizacion-sobre-la-diabetes-de-tipo-2-de-inicio-temprano/>

Salas-González MD, Loria-Kohen V, Jiménez-Ortega AI, López-Sobaler AM, Salas-González MD,

Loria-Kohen V, et al. Factores nutricionales relacionados con la resistencia a la insulina en escolares y adolescentes. Nutr Hosp [Internet]. el 22 de noviembre de 2023 [citado el 18 de junio de 2025];40(SPE2):51–4. Disponible en:

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112023000700013&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000700013&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Garduño-Espinosa J, Ávila-Montiel D, Quezada-García AG, Merelo-Arias CA, Torres-Rodríguez V,

Muñoz-Hernández O, et al. La obesidad y el genotipo ahorrador. Determinismo biológico y social versus libre albedrío. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. el 1 de mayo de 2019 [citado el 19 de junio de 2025];76(3):106–12. Disponible en:



[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-)

[11462019000300106&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462019000300106&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. el 25 de agosto de 2020;11.

Piuri G, Zocchi M, Porta M Della, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, et al. Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Nutrients*. el 1 de febrero de 2021;13(2):1–17.

Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, et al. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev*. el 27 de abril de 2024;

Xu Q, Ou X, Li J. The risk of falls among the aging population: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. el 17 de octubre de 2022;10.

Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*. el 1 de octubre de 2023;24(20).

Mechanick JI, Christofides EA, Marchetti AE, Hoddy KK, Joachim J, Hegazi R, et al. The syndromic triad of COVID-19, type 2 diabetes, and malnutrition. *Front Nutr [Internet]*. 2023 [citado el 19 de junio de 2025];10:1122203. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36895277>

Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(6):1–17.

Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients*. el 1 de febrero de 2021;13(2):1–20.

Burgos R, García-Almeida JM, Matía-Martín P, Palma S, Sanz-Paris A, Zugasti A, et al. Malnutrition management of hospitalized patients with diabetes/hyperglycemia and COVID-19 infection. *Rev Endocr Metab Disord*. el 1 de abril de 2022;23(2):205–13.

Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2007 [citado el 19 de junio de 2025];(4).



Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002181.pub2/full>

Jiang S, Fang J, Li W. Protein restriction for diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 3 de enero de 2023 [citado el 19 de junio de 2025];2023(1).

Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014906.pub2/full>

Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 29 de octubre de 2020 [citado el 19 de junio de 2025];2020(11). Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001892.pub5/full>

Thaker V, Carter B, Putman M. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 23 de agosto de 2021 [citado el 19 de junio de 2025];2021(8). Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008901.pub5/full>

Langer G, Wan CS, Fink A, Schwingshackl L, Schoberer D. Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 12 de febrero de 2024 [citado el 19 de junio de 2025];2024(2). Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003216.pub3/full>

Aslam AA, Sinha IP, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 3 de marzo de 2023 [citado el 19 de junio de 2025];2023(3).

Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012040.pub3/full>

Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 7 de enero de 2019 [citado el 19 de junio de 2025];2019(1). Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009841.pub3/full>



- Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 7 de enero de 2019 [citado el 19 de junio de 2025];2019(1). Disponible en:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009841.pub3/full>
- Aslam AA, Sinha IP, Southern KW. Ataluren and similar compounds (specific therapies for premature termination codon class I mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 3 de marzo de 2023 [citado el 19 de junio de 2025];2023(3). Disponible en:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012040.pub3/full>
- Cubero-Alpízar C, Rojas-Valenciano LP. Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. HORIZONTE SANITARIO [Internet]. el 6 de septiembre de 2017 [citado el 19 de junio de 2025];16(3). Disponible en:  
<https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/278/625?inline=1>
- Rodríguez Nájera GF, Camacho Barquero FA, Umaña Bermúdez CA. Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2. Revista Medica Sinergia [Internet]. el 25 de septiembre de 2019 [citado el 19 de junio de 2025];4(10):e278. Disponible en:  
<https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/278/625?inline=1>
- Perone M. Simposio 17: Respuesta de la célula beta a la inflamación. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes [Internet]. el 21 de noviembre de 2020 [citado el 19 de junio de 2025];54(3Sup):59–59. Disponible en:  
<https://revistasad.com/index.php/diabetes/article/view/370>
- Naranjo EGB, Campos GFC, Fallas YMG. Estilo de vida saludable en diabetes mellitus tipo 2: beneficios en el manejo crónico. Revista Medica Sinergia [Internet]. el 1 de febrero de 2021 [citado el 19 de junio de 2025];6(2):e639–e639. Disponible en:  
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/639>
- Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. Pharmacol Res Perspect. el 1 de agosto de 2021;9(4).



- Kiani AK, Dhuli K, Donato K, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Main nutritional deficiencies. *J Prev Med Hyg.* el 1 de junio de 2022;63(2):E93–101.
- Agrawal I, Mehendale AM, Malhotra R. Risk Factors of Postpartum Depression. *Cureus.* el 31 de octubre de 2022;
- Wu J, Atkins A, Downes M, Wei Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients.* el 1 de abril de 2023;15(8).
- Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. DEVELOPMENTAL ORIGINS OF METABOLIC DISEASES. *Physiol Rev.* el 1 de julio de 2021;101(3):739–95.
- Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* el 1 de mayo de 2022;14(9).
- Tamura Y, Omura T, Toyoshima K, Araki A. Nutrition management in older adults with diabetes: A review on the importance of shifting prevention strategies from metabolic syndrome to frailty. *Nutrients.* el 1 de noviembre de 2020;12(11):1–29.
- Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in health and disease. *Nutrients.* el 1 de septiembre de 2021;13(9).
- Salom Vendrell C, García Tercero E, Moro Hernández JB, Cedeno-Veloz BA. Sarcopenia as a Little-Recognized Comorbidity of Type II Diabetes Mellitus: A Review of the Diagnosis and Treatment. *Nutrients.* el 1 de octubre de 2023;15(19).
- Haro AZ, Mora &acute;lvaro R, Mart&acute;nez J, Bustillos A. Analisis de la Diabetes Mellitus Tipo II desde las ciencias basicas. *Investigaci&acute;n Cient&iacute;nica [Internet].* el 1 de abril de 2021 [citado el 19 de junio de 2025];62(S1):131–48. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=05355133&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA664335337&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
- Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Groop PH. Exercise and nutrition in type 1 diabetes: Insights from the FinnDiane cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* el 22 de diciembre de 2022;13.
- Shorey S, Ng ED, Wong JCM, Loke KY, Tam WWS. Physical Activity and Nutrition Interventions for Type 1 Diabetes: A Meta-analysis. *Pediatrics.* el 1 de septiembre de 2022;150(3).



- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. el 1 de noviembre de 2022;45(11):2753–86.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *The Lancet*. el 3 de septiembre de 2022;400(10354):757–67.
- Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Rasmussen CG, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. el 1 de abril de 2022;71(4):610–23.
- Baigent C, Emberson JR, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. el 19 de noviembre de 2022;400(10365):1788–801.
- Forlenza GP, McVean J, Beck RW, Bauza C, Bailey R, Buckingham B, et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. el 28 de marzo de 2023;329(12):990–9.
- Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. el 3 de marzo de 2021;13(583).
- Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. el 1 de diciembre de 2021;64(12):2609–52.
- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ*. el 13 de enero de 2021;372.

- Anindya R, Rutter GA, Meur G. New-onset type 1 diabetes and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Immunol Cell Biol.* el 1 de marzo de 2023;101(3):191–203.
- Holt RIG, Devries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care.* el 1 de noviembre de 2021;44(11):2589–625.
- D’Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* el 30 de junio de 2023;6(6):E2321281.
- Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice.* el 1 de junio de 2021;27(6):505–37.
- Domingo-Lopez DA, Lattanzi G, H. J. Schreiber L, Wallace EJ, Wylie R, O’Sullivan J, et al. Medical devices, smart drug delivery, wearables and technology for the treatment of Diabetes Mellitus. *Adv Drug Deliv Rev.* el 1 de junio de 2022;185.
- Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, Funnell MM, Harms D, Hess-Fischl A, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Adults with Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care.* el 1 de julio de 2020;43(7):1636–49.
- Darío Archila Hernández E, Defrancisco GM, Paola L, Rojas R. Programación metabólica fetal, epigenética y desarrollo de la diabetes en el adulto: una revisión narrativa de la literatura. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo [Internet].* el 23 de marzo de 2023 [citado el 19 de junio de 2025];6(1):60–8. Disponible en:



<https://revistanutricionclinicametabolismo.org/index.php/nutricionclinicametabolismo/article/view/476>

- Flores S V., Roco-Videla Á. A más de sesenta años de la hipótesis del genotipo ahorrador. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. el 1 de mayo de 2024 [citado el 19 de junio de 2025];35(3):374–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-a-mas-sesenta-anos-hipotesis-S0716864024000464>
- Rodríguez Nájera GF, Camacho Barquero FA, Umaña Bermúdez CA. Relación epigenética entre la desnutrición materna y la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica Sinergia*, ISSN 2215-4523, ISSN-e 2215-5279, Vol 4, No 10, 2019 (Ejemplar dedicado a: Octubre), 2 págs [Internet]. 2019 [citado el 19 de junio de 2025];4(10):2–2. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7070499&info=resumen&idioma=ENG>
- Rotondo E, Chiarelli F. Endocrine-disrupting chemicals and insulin resistance in children. *Biomedicines*. el 1 de junio de 2020;8(6).
- Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of minerals and trace elements in diabetes and insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(6):1–17.
- Salas-González MD, Rodríguez-Rodríguez E, Jiménez Ortega AI, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. El zinc y su relación con la resistencia a la insulina en los niños. *Nutr Hosp*. el 30 de septiembre de 2021;38(2):68–70.
- George ES, Gavrilis S, Itsiopoulos C, Manios Y, Moschonis G. Poor adherence to the Mediterranean diet is associated with increased likelihood of metabolic syndrome components in children: The Healthy Growth Study. *Public Health Nutr*. el 1 de julio de 2021;24(10):2823–33.
- Jurkovičová J, Hirošová K, Vondrová D, Samohýl M, Štefániková Z, Filová A, et al. The prevalence of insulin resistance and the associated risk factors in a sample of 14–18-year-old slovak adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. el 1 de febrero de 2021;18(3):1–19.
- Salas-González MD, Aparicio A, Loria-Kohen V, Ortega RM, López-Sobaler AM. Association of Healthy Eating Index-2015 and Dietary Approaches to Stop Hypertension Patterns with Insulin Resistance in Schoolchildren. *Nutrients*. el 1 de octubre de 2022;14(20).



- Caferoglu Z, Erdal B, Hatipoglu N, Kurtoglu S. The effects of diet quality and dietary acid load on insulin resistance in overweight children and adolescents. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (English ed). junio de 2022;69(6):426–32.
- Aljahdali AA, Peterson KE, Cantoral A, Ruiz-Narvaez E, Tellez-Rojo MM, Kim HM, et al. Diet Quality Scores and Cardiometabolic Risk Factors in Mexican Children and Adolescents: A Longitudinal Analysis. *Nutrients*. el 1 de febrero de 2022;14(4).
- dos Reis Araujo T, Alves BL, dos Santos LMB, Gonçalves LM, Carneiro EM. Association between protein undernutrition and diabetes: Molecular implications in the reduction of insulin secretion. *Rev Endocr Metab Disord*. el 1 de abril de 2024;25(2):259–78.
- Calcaterra V, Verduci E, Vandoni M, Rossi V, Fiore G, Massini G, et al. The Effect of Healthy Lifestyle Strategies on the Management of Insulin Resistance in Children and Adolescents with Obesity: A Narrative Review. *Nutrients*. el 1 de noviembre de 2022;14(21).
- Salas-González MD, Lozano-Estevan M del C, Aparicio A, Bermejo LM, Loria-Kohen V, Ortega RM, et al. Breakfast Quality and Insulin Resistance in Spanish Schoolchildren: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. el 1 de enero de 2023;20(2).
- Rahimi H, Yuzbashian E, Zareie R, Asghari G, Djazayeri A, Movahedi A, et al. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) score and obesity phenotypes in children and adolescents. *Nutr J*. el 4 de octubre de 2020;19(1).
- Scierka LE, Cleman J, Brice AE, Grimshaw AA, Soedamah-Muthu SS, Mena-Hurtado C, et al. Association of Undernutrition With Mortality and Amputation Outcomes in Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. diciembre de 2024;

