**Morfovirtual 2022**

**VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas.**

**Sexta Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.**

**IMPACTO DE LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA EN EL DESARROLLO DEL PÁNCREAS ENDOCRINO EN RATA**

**Autores.** Yordanca, Morgado Gamboa1, Yainet, Cruz Alvarez2, Yamile, Alvarez Canfux3, Germán, Carrera Cánovas,4 Aida María, Suarez Aguiar5, Laymit, Alonso Padilla6,Gretel Barbara, Leiva Planells7

1Especialista de primer grado en Embriología, Departamento de Embriología, ICBP” Victoria de Girón”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

2Especialista de segundo grado en Embriología, Departamento de Embriología, ICBP” Victoria de Girón”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

3Especialista de primer grado en Embriología, Departamento de Embriología, ICBP” Victoria de Girón”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

4Especialista de primer grado en MGI, Ministerio de Salud Pública.

5Especialista de primer grado en Embriología, Departamento de Embriología, ICBP” Victoria de Girón”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

6Especialista de primer grado en Embriología, Departamento de Embriología, ICBP” Victoria de Girón”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

7Especialista de primer grado en Embriología, Departamento de Embriología, ICBP” Victoria de Girón”, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana.

La Habana,Cuba

yordymorgado@gmail.com

**Resumen**

**Introducción**

La insuficiencia placentaria es la principal causa del retardo del crecimiento intrauterino en humanos. La incapacidad de la placenta para satisfacer las demandas fetales, provoca una respuesta adaptativa del feto que repercute en el número de células en los tejidos y altera la estructura de órganos, incrementando el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles en la adultez como la diabetes mellitus tipo II.

**Objetivos**

Sintetizar las evidencias actuales de la influencia de la insuficiencia placentaria en el desarrollo del páncreas endocrino en modelos de retardo del crecimiento intrauterino.

**Material y Métodos**

Se realizó una revisión sistemática de artículos originales, en español e inglés, publicados en los últimos diez años, en las bases de datos LILACS y Pubmed/Medline.

**Resultados**

En el análisis fueron incluidos 21 artículos para síntesis y revisión después de aplicar los criterios de exclusión. En modelos isquémicos por ligadura de las arterias uterinas se afecta el desarrollo normal de los islotes pancreáticos, la masa de células beta, así como la expresión génica de Pdx1.

**Conclusiones**

La insuficiencia placentaria afecta órganos como el páncreas endocrino. Existe disminución en el tamaño y función de la masa de células beta en la vida posnatal, incrementando el riesgo de presentar de diabetes mellitus en la adultez.

**INTRODUCCIÓN**

El retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo y está asociado con una variedad de resultados perinatales adversos. (1) Se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento genético en el útero con un crecimiento fetal por debajo del 10mo percentil para la edad gestacional.(2)

A nivel mundial el indicador que se reporta es el del bajo peso al nacer, que incluye a todo recién nacido con un peso inferior a los 2500 g, independientemente de su edad gestacional. Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1 de cada 6 niños nace con bajo peso, estimándose un índice de 17 % a escala mundial. Se ha comprobado estadísticamente una proporción mayor en países subdesarrollados (19%), en Asia Meridional (28%), en algunas regiones de la India y en Bangladés se registran cifras alarmantes de un 50%, en África subsahariana (13%) y en Latinoamérica (9%).(3) En Cuba, la incidencia del bajo peso al nacer en el año 2020 fue de un 5,6%, teniendo una atención priorizada la madre y el niño a través de un Programa de Atención Materno Infantil encaminado a garantizar la salud de ambos.(4)

Dentro de las causas del RCIU se invocan factores maternos, fetales y placentarios,(5, 6) siendo la insuficiencia placentaria, el principal factor de RCIU en humanos.(7, 8 ,9)

La incapacidad de la placenta para satisfacer las demandas fetales provoca una respuesta adaptativa del feto para optimizar el crecimiento de órganos claves como el cerebro, a expensas de otros tejidos como los músculos, los riñones y el páncreas endocrino. Esto lleva a una alteración del metabolismo para aumentar la supervivencia bajo condiciones de nutrición deficiente lo que se conoce como programación fetal.(10, 11)

La programación fetal se lleva a cabo a través de mecanismos epigenéticos que producen alteraciones en la expresión genética sin cambios en la secuencia del ADN.(12) Cuando existen cambios en la disponibilidad de nutrientes o exposición a estímulos de estrés(13)se produce una respuesta adaptativa que lleva a una reducción del número de células en los tejidos y alteraciones en la estructura de órganos como el páncreas, lo que trae como consecuencia la aparición de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus tipo II. (14, 15,21)

El páncreas es un órgano central en el control del metabolismo y el consumo de energía. En cada islote pancreático hay presencia de células que sintetizan y secretan una hormona específica como la insulina, que es sintetizada por las célulasβeta del páncreas.(16).La masa de las células beta del páncreas está estrictamente regulada por factores durante el desarrollo prenatal y postnatal. (17) La mayor expansión de la masa de células beta tiene lugar en la segunda mitad del desarrollo prenatal aproximadamente a partir de las 20 semanas en el humano. (18)

Teniendo en cuenta que los estudios en humanos son limitados, por consideraciones éticas se utilizan modelos animales para estudiar el páncreas endocrino y así obtener información útil sobre los posibles mecanismos que vinculan la programación de células beta en respuesta a la insuficiencia placentaria.(7)

Aún están poco esclarecidos los mecanismos moleculares que vinculan el retardo del crecimiento intrauterino y la susceptibilidad a las enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus, por lo que esta investigación tiene como objetivo sintetizar las evidencias actuales de la influencia de la insuficiencia placentaria en el desarrollo del páncreas endocrino en modelos de retardo del crecimiento intrauterino.

**MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, entre los meses de abril y mayo de 2022.

Se determinaron los descriptores en español e inglés para realizar la búsqueda bibliográfica en Recursos de la información de la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed en las bases de datos PubMed/Medline y Lilacs para la identificación de los estudios correspondientes.

Se partió de la selección de los descriptores en inglés, Fetal Growth Retardation, islets of Langerhans, Insulin-Secreting Cells. Estos fueron empleados en la base de datos PubMed/Medline, donde se accedió a la búsqueda avanzada. La sintáxis de búsqueda aplicada fue (Fetal Growth Retardation AND Islets of Langerhans Filters: Full text, in the last 5 years). Se recuperaron 22 artículos. Después de la lectura técnica se seleccionaron 12 publicaciones, relacionados con el tema y de estas se identificaron 8 relevantes para síntesis y revisión.

En la base de datos Lilacs se utilizó una combinación de término alternativo con palabras clave: Retardo del Crecimiento Intrauterino y Recién nacido de bajo peso. Se realizó la búsqueda en los últimos 5 años, a texto completo y en idioma español. La Sintaxis de búsqueda elaborada fue, Recién nacido de bajo peso y Retardo del Crecimiento Intrauterino AND (db:("LILACS") AND la:("es")) AND (year\_cluster: [2017 TO 2022]). Fueron recuperados 11 artículos. La lectura técnica permitió discriminar 7 de estos. Se identificaron 4 artículos relevantes de los cuales se seleccionó 1 para síntesis y revisión.

Se consultó el Anuario estadístico del año 2020.(4)

Los criterios de inclusión consistieron en: estudios originales y de revisión en modelos de retardo del crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria en roedores, que incluían variables relacionadas con el páncreas endocrino, en los últimos cinco años, en idioma inglés y español.

Se excluyeron investigaciones que abordaran el retardo del crecimiento intrauterino por otra causa y en otros modelos de animales con variables no mencionadas en los criterios de inclusión.

Se realizó una revisión de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados y se extrajeron 11 artículos que fueron considerados relevantes, por cumplir con las palabras clave de la búsqueda, aunque estuvieran fuera del rango de fecha comprendido entre los criterios de inclusión.

**RESULTADOS**

Con la estrategia de búsqueda anteriormente citada se registraron 33 artículos como se indica en el diagrama de flujo del proceso de selección de datos, de estos, 22 artículos en la base de datos PubMed y 11 en Lilacs. Fueron excluidos 17 publicaciones por lectura técnica, y en una segunda ronda se descartaron 7 más, por versar sobre otros modelos de animales, abordar otras temáticas dentro del RCIU o incluir variables no útiles para este estudio. Durante la revisión a texto completo se incluyeron 11 artículos adicionales de la lista de referencias de los estudios que se revisaron. Finalmente, quedaron 20 artículos para síntesis y revisión.

Los principales resultados se muestran en la tabla 1, los cuales se obtuvieron a partir de modelos isquémicos por ligadura de las arterias uterinas en roedores.

**DISCUSIÓN**

Esta revisión identificó 21 publicaciones que estudian la asociación entre el RCIU y el desarrollo del páncreas endocrino. El artículo más antiguo se publicó en el 2009 mientras que el más reciente fue en el 2022. Una cantidad creciente de publicaciones sobre este tema, muestran el interés de la comunidad científica en conocer la influencia de la insuficiencia placentaria en el desarrollo del páncreas endocrino en modelos de RCIU.

A través del análisis de los artículos seleccionados se pudo corroborar que la deficiencia uteroplacentaria es la causa más común de deterioro del crecimiento fetal apareciendo el RCIU en modelos isquémicos por ligadura de una o ambas arterias uterinas.

El RCIU puede causar cambios permanentes y progresivos en la expresión génica, que afectan metabólicamente tejidos activos como los islotes pancreáticos. Estos cambios están a menudo presentes en el nacimiento o durante los primeros años de vida, y pueden preceder al desarrollo de enfermedades manifiestas en roedores por meses y en humanos por décadas.(12, 20)

En todos los trabajos revisados se identificaron parámetros similares en cada uno de ellos tales como la masa de células beta, la expresión génica del Pdx1, así como el crecimiento fetal y las características del islote pancreático.

La masa de células beta está estrictamente regulada por múltiples factores durante el desarrollo prenatal y postnatal del páncreas, estas células deben adaptarse a las necesidades cambiantes del cuerpo. (7,17)

La mayor expansión de la masa de células beta tiene lugar en la segunda mitad del desarrollo prenatal a partir de las 20 semanas, a partir de una población de células endodérmicas multipotentes, lo cual es de gran importancia para garantizar la secreción adecuada de insulina durante toda la vida; cualquier factor que comprometa esta expansión puede conllevar a una deficiente secreción de insulina después del nacimiento y provocar una intolerancia a la glucosa o incluso diabetes. (12,17,18)

Schwitzgebel y colaboradores, (18) reportan en su estudio que la mayoría de los efectos como la intolerancia a la glucosa, el hiperinsulinismo y la reducción de la masa de células beta están ausentes al nacer y la expresión génica del Pdx1 está reducida a un 50%, lo cual sugiere que el flujo sanguíneo restringido prenatalmente trae modificaciones en el páncreas después de cierta latencia.

En la adultez la masa de células beta se reduce notablemente en un 40 % y la expresión del Pdx1 desaparece, lo cual está en relación con las modificaciones epigenéticas del promotor Pdx1, dadas por la desacetilación de histonas y la disminución de la trimetilación. Estos cambios son reversibles inicialmente y paralelos al deterioro de la homeostasis de la glucosa, favoreciendo modificaciones permanentes que conducen a la metilación del ADN en la porción proximal del promotor Pdx1, quedando silenciado. La disfunción del Pdx1 vincula al RCIU con la alteración en la función de las células beta en la adultez. (7,12,18,20)

La disminución progresiva en la proliferación de células beta después del nacimiento es otro parámetro importante encontrado; la apoptosis de estas células es rara durante la vida embriofetal, pero aumenta transitoriamente alrededor del destete y luego disminuye progresivamente hasta los 6 meses. En la adolescencia, hay una expansión de las células beta debido a la neogénesis mientras que en la vida adulta la población de estas células disminuye en un 70%. Por lo tanto, los organismos que nacen con una masa reducida de células beta tienen menos células disponibles durante la edad adulta para ingresar al ciclo celular y desarrollar con más frecuencia intolerancia a la glucosa e incluso diabetes. (7,18,20)

Se han implicado factores de crecimiento, factores de transcripción, proteínas del ciclo celular y proteínas de señalización celular relacionados con la regulación de la masa de células beta, como es la cinasa 4 dependiente de ciclina (Cdk4) o la eliminación de la ciclina D2, que afectan gravemente la proliferación de células beta postnatales. (7,18)

Green y colaboradores,(19) concuerdan con una reducción de la masa de células beta en la vida postnatal hasta un 50%asociado a una disminución de la proliferación celular, lo cual está dado por una reducción en la densidad vascular del islote pancreático o defectos en la línea de células beta.

Sus estudios plantean que el defecto de las células beta está en el acoplamiento metabólico más que en la reserva liberable de insulina, jugando un rol importante la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo como posibles mecanismos subyacentes para esta disfunción de en modelos por ligadura de las arterias uterinas. La producción de ATP en respuesta a la glucosa es menor en los islotes pancreáticos lo que explica en parte las deficiencias en la cadena de transporte de electrones mitocondrial y las mutaciones puntuales de ADN mitocondrial. (19)

La expresión génica del Pdx1 regula la transactivación de genes específicos de células beta y la función mitocondrial en estas células beta maduras. Sin embargo, en estos modelos de insuficiencia placentaria por ligadura de las arterias uterinas, su expresión está disminuida en un 50% en fetos y un 80% en la vida adulta, por un silenciamiento de la heterocromatina. Se plantea que la histona desacetilasa 1 y Sin 3A se reclutan en la región promotora proximal, desacetilando las histonas centrales H3 y H4 reprimiendo el Pdx1.También se produce la desmetilación de la lisina 4 y la metilación de la lisina 9 en la histona H3, lo que refleja modificaciones alternativas a las histonas centrales, quedan como resultado la pérdida de la unión de USF-1 al promotor Pdx1. Finalmente, la metilación del ADN del gen Pdx1 suprime aún más su expresión en ratas adultas. Estos datos proporcionan evidencias que vinculan varias de las deficiencias de las células beta asociadas a la disfunción mitocondrial con modificaciones epigenéticas. (7,12,19)

Thompson y colaboradores,(20) contribuyeron con el primer estudio realizado del genoma completo de la metilación del ADN en ratas y en islotes pancreáticos y lo usaron para definir patrones anormales en modelos de crecimiento intrauterino retardado en ratas por ligadura de ambas arterias uterinas. Encontraron cambios en la metilación de citosina en 1400 locus, afectando el 1% de los sitos Hpall en el genoma. Demostraron que estos cambios en la metilación no se encuentran en los promotores sino en secuencias intergénicas próximas a los genes de expresión y cerca de genes que regulan procesos de crecimiento y desarrollo celular, y algunos de ellos implicados en la función pancreática como, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento 1 (Fgfr1) que se expresa en células β y depende de la actividad de Pdx1, y está directamente involucrado en la función celular y homeostasis de la glucosa. (20)

Por lo tanto, la desregulación epigenética temprana en los islotes pancreáticos puede mediar total o parcialmente, las consecuencias a largo plazo de un ambiente intrauterino deficiente y propagar una memoria celular de los eventos intrauterinos y conferir susceptibilidad a enfermedades en la adultez como la diabetes mellitus tipo 2. (7,10,20,21)

En estudios discutidos en esta revisión se observaron islotes pequeños y de menor densidad, así como una disminución en el crecimiento fetal, en el peso pancreático y de las células beta y por tanto menor secreción de insulina, características del páncreas fetal en modelos de RCIU.(7,12,19)

La vascularización de los islotes es un regulador importante del desarrollo y la función de las células βeta y es probable que la señalización entre la célula endotelial y la célula βeta esté involucrada en la patogenia del deterioro de la función de los islotes después de la insuficiencia placentaria. Las células beta tienen altas necesidades de oxígeno para su correcto funcionamiento. De hecho, con hipoxia las células βeta secretan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para mejorar su vascularización. (17)

Los estudios en modelos de ratas han demostrado una disminución de la vascularización de los islotes y la presencia del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGFA) en los islotes fetales de RCIU.La vascularización reducida en los islotes (RCIU) puede resultar en una transferencia de nutrientes reducida a la célula βeta o atenuar su capacidad para liberar insulina. Defectos en la replicación de células βeta y en la expresión de genes que regulan la proliferación, apoptosis y neogénesis de células βeta contribuyen a reducir la masa de estas células en diversos grados. (7,12,21)

**CONCLUSIONES**

La insuficiencia placentaria es la principal causa del retardo del crecimiento intrauterino en humanos y afecta órganos como el páncreas endocrino. En modelos isquémicos por ligadura de las arterias uterinas, la insuficiencia placentaria afecta el desarrollo normal de los islotes pancreáticos, y provoca una disminución de la masa de células beta, la expresión génica del Pdx1, así como el crecimiento fetal y las características del islote pancreático, incrementando el riesgo de presentar resistencia a la insulina y aparición de diabetes mellitus en la adultez.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics [Internet]. 2021 fecha de acceso:15/5/22 PMC8252743]; 152 Suppl 1(Suppl1):[3-57pp.].Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252743/>.

2. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. Obstetrics and gynecology clinics of North America [Internet]. 2020 fecha de acceso:15/5/22; 47(1):[81-98 pp.].

3. Rondón Carrasco J, Morales Vázquez CL, Estrada Pérez A, Alonso Aguilera M, Rondón Carrasco RY. Factores de riesgo asociado al bajo peso al nacer. Municipio Guisa. Enero- diciembre 2019. Multimed (Granma) [Internet]. 2021 fecha de acceso :15/5/2022; 25(4):[e1562-e pp.]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1287426>.

4. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de S. Anuario Estadistico de salud 2020. 2021.<http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

5. Audette MC, Kingdom JC. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. Seminars in fetal & neonatal medicine [Internet]. 2018 fecha de acceso:18/5/22; 23(2):[119-25 pp.].

6. Li Y, Dai C, Yuan Y, You L, Yuan Q. The mechanisms of lncRNA Tug1 in islet dysfunction in a mouse model of intrauterine growth retardation. Cell biochemistry and function. 2020;38(8):1129-38.

7. Boehmer BH, Limesand SW, Rozance PJ. The impact of IUGR on pancreatic islet development and β-cell function. The Journal of endocrinology [Internet]. 2017 fecha de acceso:17/5/22 PMC5808569]; 235(2):[R63-r76 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808569/>.

8. Akhaphong B, Baumann DC, Beetch M, Lockridge AD, Jo S, Wong A, et al. Placental mTOR complex 1 regulates fetal programming of obesity and insulin resistance in mice. JCI insight [Internet]. 2021 fecha de acceso:16/5/2022 PMC8410096];6(13).Availablefrom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8410096/>.

9. Mohan R, Baumann D, Alejandro EU. Fetal undernutrition, placental insufficiency, and pancreatic β-cell development programming in utero. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology [Internet]. 2018 fechade acceso:16/5/2022 PMC6295492]; 315(5):[R867-r78 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6295492/>.

10.Magalhães E, Méio M, Moreira MEL. Hormonal Biomarkers for Evaluating the Impact of Fetal Growth Restriction on the Development of Chronic Adult Disease. Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. 2019;41(4):256-63.

11.Hughes AE, Hattersley AT, Flanagan SE, Freathy RM. Two decades since the fetal insulin hypothesis: what have we learned from genetics? Diabetologia [Internet]. 2021 fecha de acceso:16/5/22 PMC7940336]; 64(4):[717-26 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7940336/>.

12.Asahara SI, Inoue H, Kido Y. Regulation of Pancreatic β-Cell Mass by Gene-Environment Interaction. Diabetes & metabolism journal [Internet]. 2022 fecha de acceso:17/5/22 PMC8831821]; 46(1):[38-48 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831821/>.

13.Parveen N, Dhawan S. DNA Methylation Patterning and the Regulation of Beta Cell Homeostasis. Frontiers in endocrinology [Internet]. 2021 fecha de acceso:18/5/22 PMC8137853]; 12:[651258 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137853/>.

14.Doan TNA, Akison LK, Bianco-Miotto T. Epigenetic Mechanisms Responsible for the Transgenerational Inheritance of Intrauterine Growth Restriction Phenotypes. Frontiers in endocrinology [Internet]. 2022 fecha de acceso:17/5/22 PMC9008301]; 13:[838737 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9008301/>.

15.Lien YC, Wang PZ, Lu XM, Simmons RA. Altered Transcription Factor Binding and Gene Bivalency in Islets of Intrauterine Growth Retarded Rats. Cells [Internet]. 2020 fecha de acceso:16/5/22 PMC7348746]; 9(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348746/>.

16.Zhou Q, Melton DA. Pancreas regeneration. Nature [Internet]. 2018 fecha de acceso:18/5/22 PMC6168194]; 557(7705):[351-8 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168194/>.

17.Bonner-Weir S, Sullivan BA, Weir GC. Human Islet Morphology Revisited: Human and Rodent Islets Are Not So Different After All. The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society [Internet]. 2015 fecha de acceso:19/5/22 PMC4530393]; 63(8):[604-12 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530393/>.

18.Schwitzgebel VM, Somm E, Klee P. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: Impact on pancreas development and glucose homeostasis. Molecular and cellular endocrinology [Internet]. 2009 fecha de acceso:18/5/2022; 304(1-2):[78-83 pp.].

19.Green AS, Rozance PJ, Limesand SW. Consequences of a compromised intrauterine environment on islet function. The Journal of endocrinology [Internet]. 2010 fecha de acceso:17/5/22 PMC3526069]; 205(3):[211-24 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3526069/>.

20.Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, Barzilai N, Simmons RA, Greally JM. Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. The Journal of biological chemistry [Internet]. 2010 fecha de acceso:18/5/22 PMC2865297]; 285(20):[15111-8 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865297/>.

21.Akhaphong B, Lockridge A, Jo S, Mohan R, Wilcox JA, Wing CR, et al. Reduced uterine perfusion pressure causes loss of pancreatic β-cell area but normal function in fetal rat offspring. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology [Internet]. 2018 fecha de acceso:17/5/22 PMC6425640]; 315(6):[R1220-r31 pp.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425640/>.

**ANEXOS**

Artículos Registrados

(n=33)

Registros identificados a través de la Base de datos (Pubmed/Medline)

(n=22)

Artículos seleccionados

(n=16)

Identificación

Artículos a texto completo excluidos

(n=7)

* Aborda otra temática dentro del RCIU:2
* Estudios en otros modelos de animales con RCIU: 3
* Variables no mencionadas en los criterios de inclusión:2

Artículos excluidos después de realizar la lectura técnica

(n=17)

Artículos de texto completo evaluados por elegibilidad

(n=9)

Artículos seleccionados para síntesis y revisión

(n=20)

Idoneidad

Cribado

Inclusión

**Diagrama de flujo del proceso de selección de datos**

Registros identificados a través de la Base de datos (Lilacs)

(n=11)

Artículos adicionales de carácter relevante, referenciados en los artículos de este estudio

(n=11)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TABLA 1. Asociación entre el RCIU y el desarrollo del páncreas endocrino** | | | |
| **AUTOR** | **AÑO** | **PARÁMETROS** | **RESULTADOS** |
| Schwitzgebel VM, Somm E, Klee P. (18) | 2009 | * Masa de células beta * Secreción de insulina * Expresión del Pdx 1 en islotes pancreáticos | Masa y función de células beta normal durante la vida prenatal. Expresión reducida  Masa de células beta reducida en la vida adulta (70%).  Secreción de insulina de primera fase ausente.  Expresión reducida o casi ausente Pdx 1. |
| Green AS, Rozance PJ, Limesand SW.(19) | 2010 | * Masa de células beta * Proliferación de células beta * islotepancreático * Crecimiento fetal * Expresión del RNAmPdx 1 | La masa de células beta disminuye en un 50 % en la vida postnatal asociada a una disminución de la proliferación de células beta y una disminución en la densidad vascular del islote.  Hay una disminución del 15 al 20 % del peso fetal  Expresión reducida RNAmPdx 1 en fetos un 50% y en adultos un 80%. |
| Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, Barzilai N, Simmons RA, Greally JM. (20) | 2010 | * Metilación del ADN en células de islotes pancreáticos (Metilación de la citosina)   Expresión del Pdx 1 | Cambia la metilación de citosina en 1400 locus. Se afecta el desarrollo normal de islotes pancreáticos, así como su vascularización y proliferación y secreción de insulina, pudiendo desencadenar enfermedades metabólicas en la adultez.  Expresión reducida o casi ausente Pdx 1 en rata adulta. |
| Boehmer BH, Limesand SW, Rozance PJ. (7) | 2017 | * Masa de células beta * Islotepancreático * Secreción de insulina * Crecimiento fetal | Hay una disminución de las células beta así como una reducción del tamaño y densidad del islote con una disminución de la secreción de insulina.  Hay una disminución del 10-20% del peso fetal. |
| Mohan R, Baumann D, Alejandro EU. (9) | 2018 | * Masa de células beta * Crecimientoplacentario * Secreción de insulina * Concentración d glucosa * Islotepancreático | Masa y función de células beta normal en las primeras semanas de vida postnatal (7semanas) con disminución de la masa y función de estas células después de las 15 semanas en un 50 % y después de las 26 semanas en un 30%.  Disminución del peso placentario y de las concentraciones de insulina plasmática  Defectos en la función y vascularización del islote. |
| Akhaphong B, Lockridge A, Jo S, Mohan R, Wilcox JA, Wing CR, et al.(21) | 2018 | * Masa de células beta * Niveles de Proteína motor | Reducción del área de células beta y un incremento de la muerte celular.  Alteración de los niveles del sensor de proteína MOTOR |
| Asahara SI, Inoue H, Kido Y.(12) | 2022 | * Masa de células beta * Expresión del Pdx 1 | Insuficiente desarrollo de células beta del páncreas.  Disminución de la expresión del Pdx1 en los islotes pancreáticos por aumento de la metilación del ADN. |