



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



REVISIÓN

La expresión neonatal de microRNAs como potenciales biomarcadores tempranos del síndrome metabólico



P. Rodil-García^a y L.A. Salazar-Olivo^{*,b}

^aEstudiante del Posgrado en Biología Molecular, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, San Luis Potosí, México

^bInvestigador titular de la División de Biología Molecular, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, San Luis Potosí, México

Recibido el 30 de septiembre de 2014; aceptado el 28 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Síndrome metabólico X;
Programación fetal;
microRNA

Resumen El síndrome metabólico es un trastorno caracterizado por obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperlipidemia y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes y enfermedades cardiovasculares. Las condiciones nutricionales, hormonales y metabólicas de la madre durante el embarazo y el posparto temprano pueden condicionar el desarrollo de enfermedades metabólicas en la vida adulta de los hijos. Este concepto, llamado “programación fetal”, sugiere la existencia de marcadores moleculares que permitirían estimar de forma temprana el riesgo de desarrollar síndrome metabólico e implementar medidas para prevenirlo. Este trabajo revisa el potencial de los microRNAs como biomarcadores para la detección temprana del síndrome metabólico dada su especificidad y estabilidad, su presencia en fluidos biológicos de obtención rutinaria en la clínica y su expresión temprana en diversas enfermedades.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Metabolic syndrome X;
Foetal programming;
microRNA

Newborn expression of microRNAs as potential early biomarkers for metabolic syndrome

Abstract Metabolic syndrome is a disorder characterised by obesity, hypertension, hypercholesterolemia, hyperlipidemia and alterations in glucose metabolism. It constitutes a risk factor for diabetes and cardiovascular disease development. Nutritional, hormonal and metabolic conditions of the mother during pregnancy and the early life of the offspring can determine metabolic disease development during the offspring's later life. This concept, called “fetal programming”, suggests the possibility of finding molecular markers to make early estimations for the risk of developing metabolic syndrome and of working on prevention

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: olivo@ipicyt.edu.mx (L.A. Salazar).

strategies. This paper reviews the potential of microRNAs as early detection biomarkers for metabolic syndrome, given that they are specific and stable, are present in body fluids routinely obtained in clinics and have been found in early stages of several diseases.

© 2015 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión y diabetes, enfermedades con altos índices de morbilidad y mortalidad. El SM y sus consecuencias representan un alto costo socioeconómico, proporcional a su prevalencia.

Una línea de investigación sobre el SM es el estudio de los mecanismos de desarrollo del trastorno, dentro de los cuales destaca la “programación fetal”, derivada de la exposición del feto a determinadas condiciones durante etapas críticas del embarazo y el posparto inmediato, que implican mayor riesgo de adquirir algún padecimiento en la vida adulta¹. En el caso del SM, el estado nutricional y metabólico de la madre puede incrementar el riesgo de desarrollar el síndrome en la vida adulta del hijo².

La detección del SM en etapas tempranas permitiría mejorar las estrategias de prevención y tratamiento. Por ello, la búsqueda de biomarcadores tempranos de SM se ha vuelto un área de investigación muy activa. Entre los potenciales biomarcadores tempranos destacan los microRNAs (miRNAs), que ya han sido asociados a etapas iniciales del SM.

Este trabajo revisa la relevancia epidemiológica del SM, la relación entre la programación fetal y el trastorno en la vida adulta y la posible utilidad de emplear algunos miRNAs como biomarcadores tempranos del síndrome.

Síndrome metabólico

El SM engloba una serie de disfunciones que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), tres de las principales causas de atención médica y mortalidad en México. Los principales síntomas del trastorno incluyen dislipidemia, presión arterial alta, desregulación en la homeostasis de glucosa, obesidad abdominal y resistencia a insulina³. Se calcula que en la actualidad más de 17 millones de adultos en el país presentan SM, lo cual representa un verdadero reto para el sistema de salud⁴.

Existen diversos criterios para el diagnóstico del SM propuestos por organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a Insulina⁶ y la Federación Internacional de Diabetes⁷. Todas las definiciones del SM incluyen factores de disfunción en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, sobrepeso u obesidad e hipertensión. No obstante, los parámetros para delimitar estos factores son diversos (tabla 1). La definición que se use para diagnosticar el trastorno es un factor importante para calcular su prevalencia

en una población específica⁸. Por ejemplo, utilizando los datos de adultos mexicanos mayores de 20 años que participaron en la Encuesta Nacional de Salud 2006, se calcularon prevalencias del síndrome de 36.8%, 41.6% y 49.8% usando tres definiciones diferentes⁴.

A pesar de que la prevalencia del SM varía según los criterios empleados para definirlo, se ha observado un incremento constante en su diagnóstico a escala internacional, tanto en niños como en adultos; se predice que en el año 2025 el SM podría llegar a afectar al 40% de la población mundial⁹.

Programación fetal del síndrome metabólico

El aumento en la prevalencia del SM ha llevado a invertir gran cantidad de recursos en la investigación de su etiología, diagnóstico y tratamiento. En el contexto de la etiología, desde mediados de la década de 1980 se han asociado síntomas tempranos del trastorno con la programación fetal¹⁰.

La programación fetal se refiere a la serie de condiciones que se presentan en un lapso crítico durante el desarrollo del feto, que pueden incrementar el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos a lo largo de la vida¹¹. Las evidencias sugieren que las condiciones nutricionales, hormonales y metabólicas de la madre gestante, así como el ambiente posparto temprano, pueden programar el desarrollo de enfermedades metabólicas en la vida adulta del hijo. Existen datos epidemiológicos que relacionan el peso o la talla al nacimiento con el riesgo subsecuente de desarrollar signos de SM, tales como resistencia a insulina y dislipidemia^{12,13}.

Trabajos experimentales en animales han mostrado que se pueden inducir alteraciones características del SM, como hipertensión arterial, disfunción endotelial, hiperinsulinemia u obesidad, manipulando la nutrición materna durante el embarazo o al exponer a los animales gestantes a glucocorticoides sintéticos¹⁴.

El concepto de programación fetal implica la existencia de periodos críticos en el desarrollo humano, a saber: preimplantacional, gestación temprana, gestación media, gestación tardía y posnatal. En cada una de estas etapas el organismo es particularmente sensible a ciertas señales del ambiente, por lo cual los efectos de la programación fetal varían dependiendo del tipo de estrés y el momento en que este ocurre¹.

Para analizar algunos de estos efectos en humanos se han estudiado poblaciones de niños concebidos por fecundación *in vitro* (FIV) como modelo de estrés preimplantacional. Se ha observado que los niños concebidos por FIV tienen un

Tabla 1 Criterios diagnósticos de síndrome metabólico por diversas organizaciones

Criterio diagnóstico	OMS	GEERI	PNECIII	AAEC	FID	AAC/INCPS
	IGT, IR o IFG + 2 síntomas	IR + 2 síntomas	Mínimo 3 síntomas	IGT + 2 síntomas	CO + 2 síntomas	Mínimo 3 síntomas
Resistencia a insulina (IR)	Necesario	Necesario	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Intolerancia a la glucosa (IGT)	Necesario	Ausente	Ausente	Necesario	Ausente	Ausente
Obesidad abdominal	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
Obesidad central (CO)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Necesario	Ausente
IMC > 30 kg/m ²	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
IMC > 25 kg/m ²	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Triglicéridos > 150 mg/dl	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Colesterol HDL bajo	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
Presión arterial > 140/90 mmHg	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Presión arterial > 130/85 mmHg	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
Microalbuminuria	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Glucosa en ayuno > 100 mg/dl (IFG)	Necesario	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente

AAC/INCPS: Asociación Americana del Corazón/Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre; AAEC: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos; FID: Federación Internacional de Diabetes; GEERI: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a Insulina; OMS: Organización Mundial de la Salud; PNECIII: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol - III Panel de Tratamiento de los Adultos.

perfil metabólico distinto al de los niños concebidos de manera natural. Cabe destacar que esta diferencia se presenta desde el nacimiento, ya que los niños concebidos por FIV tienen un riesgo hasta 2.6 veces mayor de nacer con peso bajo¹⁵. Más aún, las consecuencias de la programación fetal se manifiestan más allá del nacimiento y la infancia temprana, puesto que jóvenes estudiados hasta los 18 años que fueron concebidos por FIV tienen parámetros más elevados del porcentaje de grasa corporal periférica, presión arterial y glucemia en ayuno, si los comparamos con jóvenes concebidos de forma natural^{16,17}.

Se han estudiado diversos indicadores de estrés durante el desarrollo del feto, entre los cuales el peso bajo al nacer ha sido el más analizado. Sin embargo, no se puede considerar al peso bajo al nacer como la causa de los trastornos metabólicos, sino que los factores que producen bajo peso son los que podrían alterar el desarrollo metabólico y cardiovascular del feto². El bajo peso al nacer se ha asociado con dislipidemia, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y obesidad. Aunque es difícil hacer una asociación directa con el SM completo debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico, se ha observado que el riesgo de presentar dos o más síntomas del SM es mayor en adultos que nacieron con peso bajo¹⁸.

Las evidencias que asocian indicadores fetales, como peso y talla, con el riesgo de desarrollar enfermedades en el futuro se siguen acumulando, pero se desconocen los mecanismos que llevan a presentar las distintas enfermedades en la edad adulta. El conocimiento de estos mecanismos permitiría desarrollar nuevas estrategias de prevención, que consideren tanto la predisposición causada por el estrés fetal como el estrés adicional en la vida posnatal. De acuerdo con esta visión, el desarrollo fetal predispone a enfermedades que solo se manifiestan si existe un estrés adicional en otra etapa de la vida. Un ejemplo podría ser la predisposi-

ción a la obesidad combinada con la ingesta de dietas hipercalóricas¹⁹.

Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar los mecanismos de la programación fetal de las enfermedades de adultos, tales como alteraciones fisiológicas de órganos específicos, cambios en la expresión de factores de transcripción y modificaciones epigenéticas. Todos estos mecanismos se generarían durante el estrés fetal y, en conjunto, podrían explicar los efectos a largo plazo²⁰.

El conocimiento actual de la programación fetal sugiere que las intervenciones tempranas pueden ayudar a disminuir la incidencia del SM. Por lo tanto, el estudio de los mecanismos de programación fetal podría servir para identificar marcadores tempranos que permitan estimar el riesgo de una persona a desarrollar el trastorno. El uso de estos marcadores moleculares, como complemento a los marcadores tradicionales que se utilizan en la actualidad desde edades tempranas, ayudaría a prevenir el SM a través de un diagnóstico precoz (fig. 1), así como otras enfermedades asociadas, incluyendo las enfermedades cardiovasculares y la DM2²¹.

MicroRNAs como biomarcadores

Los biomarcadores son moléculas biológicas que al ser detectadas o cuantificadas pueden ayudar a evaluar un estado fisiológico. Las características deseables de los biomarcadores son tres: especificidad, sensibilidad y bajo costo. Los biomarcadores ideales también deberían ser estables a lo largo del tiempo y accesibles, de forma tal que se puedan obtener de forma mínimamente invasiva, por ejemplo a partir de líquidos corporales como pueden ser el suero y/o la orina²². Hay gran necesidad de biomarcadores estables,

cuya expresión sea consistente con el desarrollo del SM, especialmente aquellos que sean observables en el periodo previo a la manifestación de síntomas, pues el diagnóstico temprano puede cambiar la evolución del trastorno y su progreso hacia otras enfermedades.

Los miRNAs son RNA pequeños, no codificantes de proteínas, que regulan la expresión génica de forma postranscripcional. Desde que se descubrió que la expresión de los miRNAs está alterada en enfermedades como el cáncer, se les ha propuesto como biomarcadores potenciales de diversas afecciones²³.

Los miRNAs son un componente importante de la regulación postranscripcional, ya que se calcula que regulan hasta el 30% de los genes²⁴. Por lo tanto, es poco probable que sean solo productos del estado patogénico; es factible que tengan una función en el desarrollo mismo de la enfermedad, ya que están implicados en redes de regulación²⁵.

Los miRNAs tienen ventajas que los hacen candidatos atractivos como biomarcadores. La primera es que son metabólicamente estables en diferentes tejidos y líquidos biológicos, incluyendo suero, plasma y orina^{26,27}. Además,

pueden ser específicos para diferentes tejidos y etapas de la enfermedad, como se ha observado en estudios oncológicos²⁸.

Por lo anterior, es probable que la presencia de miRNAs en líquidos biológicos refleje el estado fisiológico o las condiciones patológicas. Incluso es posible que la información obtenida con el análisis de miRNAs sea más exacta que con RNA mensajeros, ya que estos necesitan traducirse a proteínas para realizar la función final, mientras que los miRNAs son en sí mismos las moléculas activas²⁹. Otra ventaja de los miRNAs es que pueden funcionar como marcadores tempranos, pues se cree que la desregulación generada por los miRNAs está presente desde el inicio de las enfermedades.

MicroRNAs como biomarcadores tempranos

Muchos estudios para el empleo de los miRNAs como marcadores se han realizado en diferentes tipos de cánceres, donde se han observado alteraciones en los niveles de miRNAs circulantes y han sido propuestos como marcadores para la

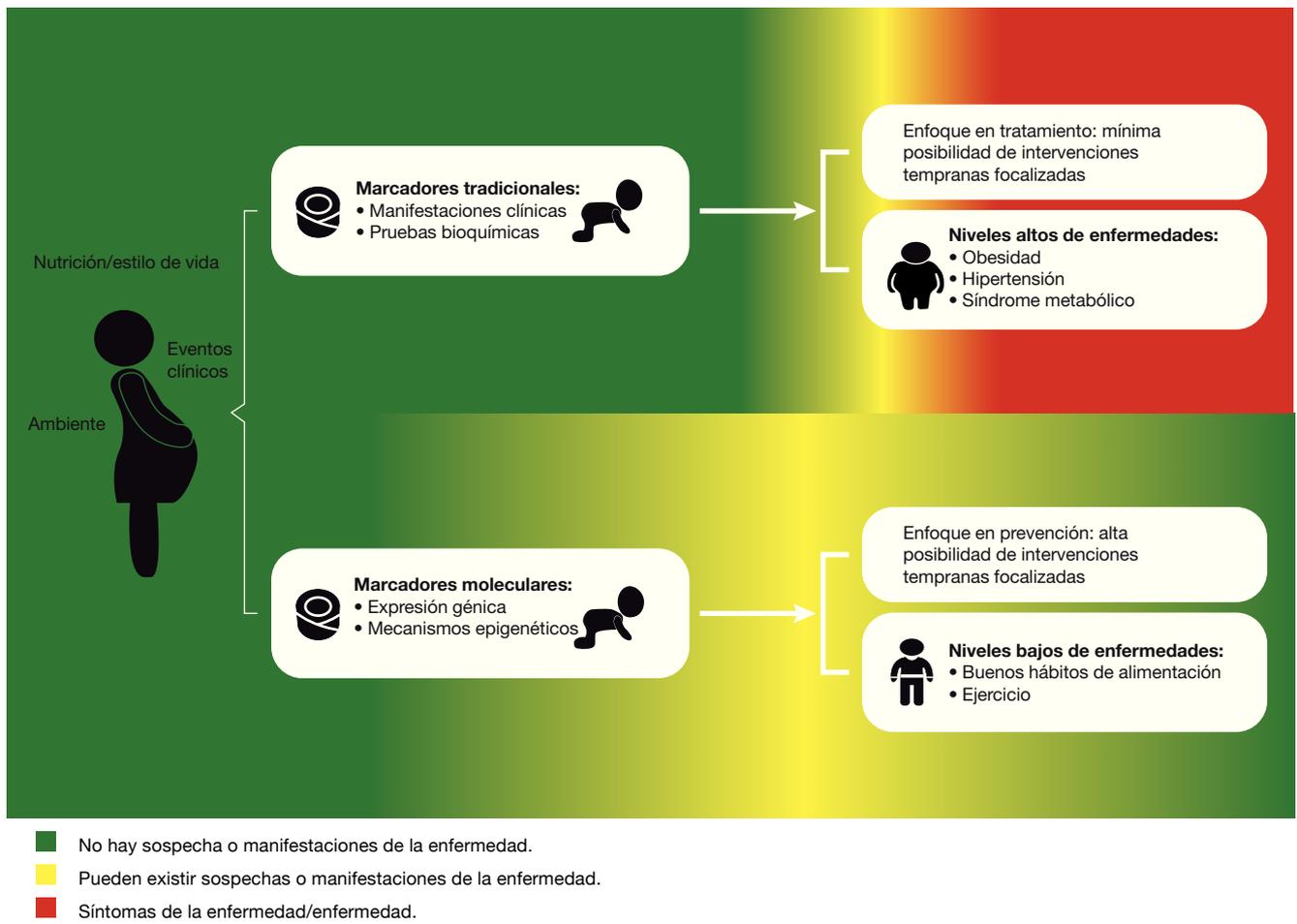


Figura 1 Uso de marcadores moleculares como estrategia de prevención de síndrome metabólico y enfermedades asociadas. Las alteraciones moleculares relacionadas con el síndrome metabólico que ocurren durante el embarazo y el desarrollo fetal pueden detectarse en edades tempranas. El uso de marcadores moleculares permite identificar a las personas en riesgo, a diferencia de los marcadores tradicionales. Entonces, se puede ampliar el lapso de tiempo en el cual es posible realizar acciones de prevención.

detección temprana de estos padecimientos³⁰⁻³². También se han realizado estudios en enfermedades infecciosas como la tosferina, una enfermedad cuyos métodos tradicionales de detección son laboriosos y tardados. Un estudio reciente en-

contró que, en conjunto, los miRNAs miR-202, miR-576-5p, miR-342-5p, miR-487b y miR-206, pueden ser útiles para diagnosticar tosferina con un 97.4% de sensibilidad y 94.3% de especificidad³³.

Tabla 2 MicroRNAs en etapas tempranas del síndrome metabólico

Factor alterado	miRNA	Expresión	Tejido/células	Especie	Referencia
Tolerancia a glucosa	24	↓	Músculo	Rata	44
SIEG*	124	↑	Células beta pancreáticas	Rata	45
SIEG*	132	↑	Células beta pancreáticas	Rata	
SIEG*	212	↑	Células beta pancreáticas	Rata	
SIEG*	376	↑	Células beta pancreáticas	Rata	
SIEG*	409-3p	↑	Células beta pancreáticas	Rata	
Sensibilidad a insulina	375	↓	Células beta pancreáticas	Rata	46
Adipogénesis	375	↑	Preadipocitos	Ratón	47
Adipogénesis	17-92	↑	Preadipocitos	Ratón	48
Adipogénesis	27a	↓	Preadipocitos	Ratón	49
Adipogénesis	Let-7	↑	Preadipocitos	Ratón	50
SIEG*	9	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	51
SIEG*	146	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	52
SIEG*	375	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	53
SIEG*	124a	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	52
SIEG*	34a	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	54
Biosíntesis de insulina	15a	↑	Páncreas	Ratón	55
Resistencia a insulina**	103	↑	Hígado	Ratón	56
Resistencia a insulina**	107	↑	Hígado	Ratón	
Hiper glucemia	29	↑	Preadipocitos	Ratón	57
Hiper glucemia	222	↑	Preadipocitos	Ratón	
Hiper glucemia	27a	↑	Preadipocitos	Ratón	
Insulinitis prediabética	21	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	58
Insulinitis prediabética	146a	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	
Insulinitis prediabética	34a	↑	Células beta pancreáticas	Ratón	
Capacidad de expansión de adipocitos	483-3p	↑	Tejido adiposo	Humano	43
Adipogénesis	143	↑	Preadipocitos	Humano	59
Adipogénesis	378	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	60
Adipogénesis	193b	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	
Adipogénesis	30a	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	
Adipogénesis	30b	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	
Adipogénesis	30d	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	
Adipogénesis	30e	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	
Adipogénesis	642a-3p	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	
Adipogénesis	30c	↑	Células madre de tejido adiposo	Humano	60, 61
Adipogénesis	27b	↓	Células madre de tejido adiposo	Humano	62
SIEG*	9	↑	Células beta pancreáticas	Humano	63
Señalización de insulina	33a	↑	Hepatocarcinoma	Humano	64
Señalización de insulina	33b	↑	Hepatocarcinoma	Humano	
Biosíntesis de insulina	133a	↑	Células beta pancreáticas	Humano	65

*SIEG: Secreción de insulina estimulada por glucosa.

**Inducida por obesidad.

↑ Sobreexpresión; ↓ Subexpresión.

También se han propuesto los miRNAs como marcadores tempranos de enfermedades o condiciones fisiológicas alteradas, incluyendo trastornos metabólicos y el embarazo³⁴. Aunque en todos los casos mencionados ya se encuentra presente el estado patológico, los miRNAs pueden ser útiles como biomarcadores en etapas más tempranas, antes de que existan síntomas o incluso la sospecha de enfermedad. Por ejemplo, se ha sugerido que el miR-21 es un marcador de rinitis alérgica que se puede medir desde el nacimiento y se mantiene al menos hasta los 6 años de edad³⁵.

MicroRNAs y síndrome metabólico

Diversas investigaciones relacionan algunos factores tempranos del SM con cambios en la expresión de miRNAs. Tal es el caso de miR-124a³⁶ y miR-375³⁷, que se expresan desde la gestación durante la diferenciación de las células beta pancreáticas. Otro ejemplo interesante es el proceso de adipogénesis, que en caso de alterarse puede ser un componente inicial de obesidad. Sobre el papel de la expresión de miRNAs durante la adipogénesis se han hecho revisiones exhaustivas^{38,39}, de las cuales se puede resaltar el papel de miR-27 y miR-519d, que tienen como blanco genes clave en la diferenciación adiposa.

Además de los estudios a nivel celular se ha propuesto una hipótesis para el uso de miRNAs como marcadores tempranos de arterioesclerosis en niños obesos con SM. Aun cuando en este estudio pretenden analizar los miRNAs de niños que ya han desarrollado SM, su estudio podría dar resultados interesantes sobre la desregulación de los miRNAs en la infancia⁴⁰.

En pacientes adultos se ha investigado la utilidad del análisis de miRNAs en alteraciones relacionadas con el SM. Por ejemplo, para detectar el grado del daño al corazón en enfermedades cardiovasculares⁴¹ o para generar patrones característicos de prediabetes y diabetes⁴². A pesar de los estudios que revelan la posibilidad de identificar miRNAs en etapas tempranas de las alteraciones metabólicas, se ha investigado poco la relación de los miRNAs con la programación fetal del SM.

Un estudio reciente de Ferland-McCollough y cols.⁴³ abordó el papel de los miRNAs en la programación fetal de la DM2. En este análisis, los cambios en la expresión de miRNAs se asociaron con la nutrición durante las primeras etapas de la vida y la salud a largo plazo. La sobreexpresión de miR-483-3p se encontró en el tejido adiposo de adultos que nacieron con bajo peso, por lo que se realizó un estudio controlado en ratas. Se expuso a las ratas a mala nutrición durante el principio de su vida y eventualmente estas desarrollaron prediabetes y sobreexpresaron el miR-483-3p.

El miR-483-3p modula la capacidad de los adipocitos para diferenciarse y almacenar lípidos. El aumento en la expresión de este miRNA parece dar por resultado una programación fetal que limita el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo, asociada a lipotoxicidad y resistencia a insulina, alteraciones que eventualmente aumentan la predisposición a enfermedades metabólicas⁴³.

Hasta ahora todos los estudios sobre modificaciones en miRNAs se han realizado en animales o en personas adultas, pero no en poblaciones pediátricas. Una serie de miRNAs son atractivos como biomarcadores tempranos del SM (tabla 2),

pues han sido asociados a factores iniciales del síndrome y podrían participar en la programación fetal del mismo.

Conclusiones

Numerosas evidencias relacionan la programación fetal con el desarrollo de trastornos metabólicos y sugieren la posibilidad de encontrar biomarcadores tempranos de dichos trastornos. Los miRNAs tienen potencial como biomarcadores tempranos que pueden encontrarse alterados en etapas tempranas del desarrollo del trastorno del SM. Si efectivamente pueden identificarse como biomarcadores tempranos en neonatos y lactantes, podría servir para llevar a cabo intervenciones preventivas en etapas muy tempranas de la vida de las personas en riesgo. Hasta el momento, los miRNAs asociados tempranamente al SM se han encontrado en líneas celulares o en adultos. Su estudio en niños y neonatos representa una oportunidad interesante para identificar biomarcadores del SM en etapas tempranas de la vida.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con apoyo financiero de FOMIX-SLP (FMSLP-2012-C01-195024). SPRG contó con una beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT-279196). Agradecemos a los Drs. Rubén López Revilla y Lina Riego Ruiz (IPICYT) sus valiosos comentarios.

Bibliografía

1. Boekelheide K, Blumberg B, Chapin RE, Cote I, Graziano JH, Janesick A, et al. Predicting later-life outcomes of early-life exposures. *Environ Health Perspect*. 2012;120:1353-61.
2. Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15:183-7.
3. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine*. 2011;9:48.
4. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Méx*. 2010;52 Suppl 1:511-8.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
6. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
7. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
8. Wachter-Rodarte N. II. Epidemiología del síndrome metabólico-medigraphic.com [Internet]. [citado 2014 Jun 26]. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=33751&IDPUBLICACION=3629&IDREVISTA=16>
9. Rinaudo P, Wang E. Fetal programming and metabolic syndrome. *Ann Rev Physiol*. 2012;74:107-30.
10. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;327:1077-81.

11. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract.* 2010;19:87-98.
12. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 2000;108 (Suppl 3):545-53.
13. Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Jaddoe VWV, Osmond C, Barker DJP. Effects of size at birth and childhood growth on the insulin resistance syndrome in elderly individuals. *Diabetologia.* 2002;45:342-8.
14. Bertram CE, Hanson MA. Animal models and programming of the metabolic syndrome Type 2 diabetes. *Br Med Bull.* 2001; 60:103-21.
15. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002;346:731-7.
16. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JPW, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92: 3417-23.
17. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JPW, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1682-8.
18. Ramadhani MK, Grobbee DE, Bots ML, Castro Cabezas M, Vos LE, Oren A, et al. Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. *Atherosclerosis.* 2006;184:21-7.
19. Yajnik CS, Deshmukh US. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:203-11.
20. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005;85:571-633.
21. Meigs JB. The metabolic syndrome. *BMJ.* 2003;327:61-2.
22. Ajit SK. Circulating microRNAs as biomarkers, therapeutic targets, and signaling molecules. *Sensors.* 2012;12:3359-69.
23. Soifer HS, Rossi JJ, Saetrom P. MicroRNAs in disease and potential therapeutic applications. *Mol Ther.* 2007;15:2070-9.
24. Faller M, Guo F. MicroRNA biogenesis: there's more than one way to skin a cat. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1779:663-7.
25. Inui M, Martello G, Piccolo S. MicroRNA control of signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:252-63.
26. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105:10513-8.
27. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010;56:1733-41.
28. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005;435:834-8.
29. Gilad S, Meiri E, Yogev Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N, et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS ONE.* 2008;3:e3148.
30. Habbe N, Koorstra J-BM, Mendell JT, Offerhaus GJ, Ryu JK, Feldmann G, et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. *Cancer Biol Ther.* 2009;8:340-6.
31. Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2010;127:118-26.
32. Zhao H, Shen J, Medico L, Wang D, Ambrosone CB, Liu S. A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer. *PLoS ONE.* 2010;5:e13735.
33. Ge Y, Zhao K, Qi Y, Min X, Shi Z, Qi X, et al. Serum microRNA expression profile as a biomarker for the diagnosis of pertussis. *Mol Biol Rep.* 2013;40:1325-32.
34. Reid G, Kirschner MB, van Zandwijk N. Circulating microRNAs: Association with disease and potential use as biomarkers. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80:193-208.
35. Chen R-F, Huang H-C, Ou C-Y, Hsu T-Y, Chuang H, Chang J-C, et al. MicroRNA-21 expression in neonatal blood associated with antenatal immunoglobulin E production and development of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1482-90.
36. Baroukh N, Ravier MA, Loder MK, Hill EV, Bounacer A, Scharfmann R, et al. MicroRNA-124a regulates Foxa2 expression and intracellular signaling in pancreatic beta-cell lines. *J Biol Chem.* 2007;282:19575-88.
37. Keller DM, Clark EA, Goodman RH. Regulation of microRNA-375 by cAMP in pancreatic B-cells. *Mol Endocrinol.* 2012;26:989-99.
38. McGregor RA, Choi MS. MicroRNAs in the regulation of adipogenesis and obesity. *Curr Mol Med.* 2011;11:304-16.
39. Dehwah MAS, Xu A, Huang Q. MicroRNAs and type 2 diabetes/obesity. *J Genet Genomics.* 2012;39:11-8.
40. Omran A, Elimam D, He F, Peng J, Yin F. Potential role of blood microRNAs as non-invasive biomarkers for early detection of asymptomatic coronary atherosclerosis in obese children with metabolic syndrome. *Med Hypotheses.* 2012;79:889-93.
41. Corsten MF, Dennert R, Jochems S, Kuznetsova T, Devaux Y, Hofstra L, et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010;3:499-506.
42. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010; 107:810-7.
43. Ferland-McCollough D, Fernandez-Twinn DS, Cannell IG, David H, Warner M, Vaag AA, et al. Programming of adipose tissue miR-483-3p and GDF-3 expression by maternal diet in type 2 diabetes. *Cell Death Differ.* 2012;19:1003-12.