



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

Identificación de marcadores de inflamación de bajo peso
molecular asociados a diabetes mellitus gestacional en mujeres
mexicanas

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Grado de

Maestra en Ciencias en Biomedicina

Presenta

EBC. Itzel Verónica García Tolentino

Dirigido por:

Dra. en C. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Co-Directora:

Dra. en C. Iza Fernanda Pérez Ramírez

Querétaro, Querétaro a 28 de febrero de 2026

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Biomedicina

Identificación de marcadores de inflamación de bajo peso molecular asociados a diabetes mellitus gestacional en mujeres mexicanas

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestra en Ciencias en Biomedicina

Presenta:

EBC. Itzel Verónica García Tolentino

Dirigido por:

Dra. en C. Adriana Jheny Rodríguez Méndez

Co-Directora:

Dra. en C. Iza Fernanda Pérez Ramírez

Dra. en C. Adriana Jheny Rodríguez Méndez
Presidenta

Dra en C. Iza Fernanda Pérez Ramírez
Secretaria

Dr en C. Pablo García Solís
Vocal

Dra. en C. Minerva Ramos Gómez
Suplente

Dr. en C. Juan Carlos Solís Sáinz
Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.
Fecha de aprobación por el Consejo Universitario (febrero 2026)
México

Dedicatorias

A todas aquellas personas que son el verbo “*to be*” ya sea en la distancia, en un abrazo o una plática cálida, su compañía ilumina mi vida.

Y a mí, porque esto es un recordatorio que aún en el pesimismo mental, siempre hay una ventana que nos permite salir.

Gracias por seguir cada día nuevo.

Agradecimientos

Mi agradecimiento a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) por haberme brindado el apoyo financiero (No. de CVU: 828996) para la obtención de grado en la Maestría en Ciencia en Biomedicina.

Agradezco al programa de seguimiento del Fondo de Proyectos Especiales de Rectoría (FOPER) de la UAQ; por proporcionar el apoyo financiero para la realización del proyecto de investigación presentado en dos ocasiones: FOPER-2023-FME03291 y FOPER-2025-FME04326.

A la Universidad Autónoma de Querétaro y al posgrado de Maestría en Ciencias en Biomedicina, por otorgar diversas facilidades durante la realización del presente trabajo de investigación.

A mi sinodales, en especial a mi directora de tesis Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez y mi co-directora Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez por compartir sus conocimientos y ofrecer sus aportaciones fundamentales para la mejora del proyecto en todo momento, así como su comprensión y empatía brindada en todo momento.

A los miembros de mi comité tutorial Dr. Pablo García Solís, Dra. Minerva Gómez Ramos, Dr. Juan Carlos Solís Sáinz, por el acompañamiento, tiempo y conocimiento brindado.

A la Dra. Susana Gallardo por su importante colaboración con la Unidad de Medicina Familiar No. 13 del IMSS y permitirnos realizar el reclutamiento en dicho lugar.

Al M.I.M. Benito Quintero por el apoyo brindado durante los reclutamientos para nuestro estudio y en todo momento durante el posgrado.

A las pasantes de Lic. en Medicina y las trabajadoras sociales de la Unidad de Medicina Familiar No. 13 del IMSS por haberme apoyado en los procesos de difusión del proyecto para el reclutamiento de las participantes.

Por último y más importante, a cada una de las mujeres que decidieron participar en este proyecto dedicando su tiempo e interés para hacer la diferencia a las futuras madres y en el área de investigación biomédica.

Índice

Contenido

Índice de cuadros	iv
Índice de figuras	v
Índice de imágenes	vi
Abreviaturas y siglas.....	vii
Resumen	ix
Abstract.....	x
1. Introducción	11
2. Antecedentes.....	13
Diabetes <i>mellitus</i>	13
Diabetes <i>mellitus</i> gestacional	14
Fisiología del embarazo.....	15
Adaptaciones fisiológicas de la mujer embarazada.....	15
Endocrinas.....	16
Metabolismo	16
Inmunológicas	17
Fisiología de la diabetes <i>mellitus</i> gestacional	18
Disfunción de células beta pancreáticas	19
Resistencia a la insulina en la diabetes <i>mellitus</i> gestacional	21
El papel de la inflamación en la diabetes <i>mellitus</i> gestacional	22
Metabolómica.....	24
Estudios relacionados con la meta inflamación	24
3. Hipótesis.....	28
4. Objetivos	28
4.1. Objetivo general	28
4.2. Objetivos específicos.....	28
5. Materiales y Métodos.....	28
5.1. Diseño experimental.....	28
5.2 Definición del universo	28
5.3 Tamaño de la muestra	29

5.4	Definición de las unidades de observación	29
5.5	Definición del grupo control	29
5.6	Criterios de inclusión	30
5.7	Criterios de exclusión.....	30
5.8	Criterios de eliminación	30
5.9.	Consideraciones éticas	30
5.10.	Proceso de reclutamiento	31
5.11.	Toma de muestras biológicas	31
5.12.	Determinación de medidas antropométricas.	31
5.13.	Determinación del perfil bioquímico	33
5.14.	Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.....	33
5.15.	Perfil metabólico	34
5.15.1.	Extracción de metabolitos	34
5.16.2.	Análisis metabólico mediante UPLC-MS.....	35
5.16.3.	Adquisición de datos e identificación de redes metabólicas	36
5.16.4.	Construcción de redes metabólicas	37
5.17.	Análisis estadístico	37
5.18.	Financiamiento	37
6.	Discusión de resultados	37
6.1.	Reclutamiento y criterios de selección.....	37
6.3.	Historia clínica de las mujeres embarazadas con DMG y sin DMG.....	38
6.4.	Parámetros bioquímicos de las mujeres embarazadas con DMG y sin DMG.....	43
6.5.	Análisis metabólico dirigido en muestras séricas de mujeres embarazadas con y sin DMG.....	47
6.5.1.	Búsqueda de redes metabólicas alteradas en mujeres embarazadas con y sin DMG en primer trimestre de gestación	47
6.5.3.	Análisis multivariado de los datos metabólicos asociados con la inflamación en las mujeres con DMG durante el embarazo	63
6.5.3.1.	Preprocesamiento de datos metabólicos	63
6.5.4.	Análisis univariado de los metabolitos asociados con la inflamación en las mujeres con DMG durante el embarazo	71
6.5.4.1.1.	Metabolito 8-iso-prostaglandina 1	72

6.5.4.1.2. Metabolito PGA1-isómero I, II y III.....	73
6.5.4.1.3. Metabolito 6-ceto-PGF1 α	74
6.5.4.1.4. Metabolito 10,17-hidroxidocosahexaenoico.....	74
6.5.4.1.5. Metabolito Tromboxano 2	75
6.5.4.1.6. Metabolito ácido 7-hidroxidocosahexaenoico	76
6.5.4.1.7. Metabolito ácido 9,10,13-trihidroxi-octadecenoico.....	76
6.5.4.1.8. Metabolito ácido 13-hidroxi-docosahexaenoico.....	77
7. Conclusiones	81
8. Perspectivas y limitaciones.....	81
9. Bibliografía	81
Anexo 1	92
Anexo 2	93
Anexo 3	98
Anexo 4	102
Anexo 5	103
Anexo 6	104
Anexo 7	105
Anexo 8	106
Anexo 9	107
Anexo 10	108
Anexo 11	109

Índice de cuadros

Cuadro 1. Criterios de aumento de peso gestacional establecidos por el Instituto de Medicina (OIM)	32
Cuadro 2. Estrategia de un paso para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional de acuerdo a los lineamientos establecidos por la ADA.....	34
Cuadro 3. Programa de elución de gradiente para la separación cromatográfica.....	35
Cuadro 4. Paramétricos clínicos y antropométricos de las mujeres embarazadas sin DMG y con DMG durante la gestación.....	39
Cuadro 5. Simbología de la leyenda de predicciones presentes en las redes metabólicas de las mujeres con y sin DMG.....	49
Cuadro 6. Metabolitos identificados asociados con inflamación y estrés oxidativo encontrados en las muestras séricas de las mujeres embarazadas sin y con DMG.....	62
Cuadro 7. Metabolitos discriminantes en las mujeres con y sin DMG durante los tres trimestres de gestación	71

Índice de figuras

Figura 1. Determinación de las concentraciones séricas de glucosa basal, 1 h y 2 h postcarga durante para PTOG presentados en las participantes en el segundo trimestre de embarazo.	43
Figura 2. Comparativo de la cuantificación de la glucemia en ayuno presentados en las participantes con y sin DMG durante los tres trimestres de embarazo.	44
Figura 3. Determinación de las concentraciones séricas del perfil lipídico de las mujeres embarazadas sin y con DMG en los tres trimestres de gestación	46
Figura 4. Funciones metabólicas alteradas asociadas con la respuesta inflamatoria en el grupo de mujeres con DMG en el primer trimestre de gestación a través del software IPA.	51
Figura 5. Genes y moléculas endógenas alteradas involucradas en las mujeres con y sin DMG en el primer trimestre de embarazo asociadas a la inflamación	54
Figura 6. Genes y moléculas endógenas alteradas canonicas involucradas en las mujeres con y sin DMG en el primer trimestre de embarazo asociadas con la producción de los eicosanoides y citocinas proinflamatorias.....	57
Figura 7. Funciones metabólicas alteradas asociadas con la eliminación de radicales libres, la producción y cuantificación de especies reactivas de oxígeno en las mujeres embarazadas con DMG durante el primer trimestre de embarazo.....	59
Figura 8. Análisis metabolómico mediante el algoritmo k-Nearest Neighbors (k-NN) realizado en los tres trimestres del embarazo en los grupos de estudio.	64
Figura 9. Normalización de datos metabolómicos de los metabolitos encontrados en los dos grupos de estudio en los tres trimestres de gestación.....	66
Figura 10. Mapa de calor (<i>heatmap</i>) generado con el software MetaboAnalyst.	67
Figura 11. Gráfico de puntuaciones por pares obtenida mediante el Análisis de Componentes Principales (PCA) realizado en el software MetaboAnalyst v6.0 en las mujeres con y sin DMG en los tres trimestres de embarazo.	69
Figura 12. Diagrama de Biplot que representa el PCA realizado con el software MetaboAnalyst v6.0.	70
Figura 13. Gráfico de cajas de los metabolitos asociados con la inflamación previo (izquierdo) y con normalización de datos (derecho) en las mujeres con y sin DMG en el primer trimestre de embarazo.....	78
Figura 14. Gráfico de cajas de los metabolitos asociados con la inflamación previo (izquierdo) y con normalización de datos (derecho) en las mujeres con y sin DMG en el segundo trimestre de embarazo	79
Figura 15. Gráfico de cajas de los metabolitos asociados con la inflamación previo (izquierdo) y con normalización de datos (derecho) en las mujeres con y sin DMG en el tercer trimestre de embarazo.	80

Índice de imágenes

Imagen 1. Micro anatomía del lecho placentario humano	15
Imagen 2. Esquema de la organización de una célula beta pancreática. A. Micrografía electrónica de una célula beta humana: Gránulos de insulina en forma de cuerpos esféricos. B. Ampliación de un granulo de insulina destacando su complejidad estructural.....	19
Imagen 3. Mecanismo de liberación de la hormona insulina por las células beta pancreáticas	20
Imagen 4. Diagrama de señalización de la insulina en tejidos insulino dependientes	22

Abreviaturas y siglas

ADA:	Asociación Americana de Diabetes
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AG:	Ácidos grasos
AGL:	Ácidos grasos libres
AMPc:	Monofosfato de adenosina cíclico
AMPK:	Proteína cinasa activada por AMP
ANCOVA:	Análisis de covarianza
ASCA:	Análisis de componentes simultáneos de ANOVA
ATC:	Ácido tricarboxílico
ATP:	Trifosfato de adenosina
c-HDL:	Lipoproteína de alta densidad
c-LDL:	Lipoproteína de baja densidad
c-VLDL:	Lipoproteína de muy baja densidad
Ca⁺²:	Calcio
CG:	Cromatografía de gases
CL:	Cromatografía líquida
CRH:	Hormona liberadora de corticotropina
CTGO:	Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa
DG:	Diabetes gestacional
DHA:	Ácido docosahexaenoico
DM:	Diabetes mellitus
DMG:	Diabetes mellitus gestacional
DMPG:	Diabetes mellitus pregestacional
DT2:	Diabetes tipo 2
EC:	Electroforesis capilar
ECV:	Enfermedad cardiovascular
ENSANUT:	Encuesta Nacional de Nutrición
EPA:	Ácido eicosapentaenoico
EROS:	Especies reactivas de oxígeno
FADH2:	Dinucleótido de flavina y adenina
FM:	Facultad de Medicina
FQ:	Facultad de Química
g:	Gramos
GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropina
GLUT2:	Transportador de glucosa dependiente de insulina isoforma 2
GLUT4:	Transportador de glucosa dependiente de insulina isoforma 2
h:	Horas
hCG:	Gonadotropina coriónica humana
HOMA:	<i>Homeostatic model assessment</i>
IADPSG:	<i>International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IDF:	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6:	Interleucina 6

INEGI:	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INSP:	Instituto Nacional de Salud Pública
IMC:	Índice de masa corporal
IMSS:	Instituto Mexicano del Seguro Social
IR:	Receptor de insulina
IRS-1	Sustrato del receptor de insulina 1
KATP:	Canal de potasio sensible al ATP
NADH:	Nicotinamida y adenina dinucleótido
mg/dL:	Miligramos por decilitro
mL:	Mililitros
ON:	Óxido nítrico
PCR:	Proteína C reactiva
pg:	Picogramos
PIP2:	Fosfatidilinositos-4,5-bifosfato
PIP3:	Fosfatidilinositol-3,4,5-fosfato
PI3K:	Fosfatidilinositol 3-cinasa
PKC:	Proteína cinasa C
PPARα:	Receptor alfa activador de la proliferación de peroxisomas
PTOG:	Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa
RI:	Resistencia a la insulina
RMN:	Resonancia magnética nuclear
MS:	Espectrometría de masas
ng:	Nanogramos
SDG:	Semanas de gestación
T3:	Triyodotironina
T4:	Tiroxina
TNF-α:	Factor de necrosis tumoral alfa
UAQ:	Universidad Autónoma de Querétaro
UMF:	Unidad de Medicina Familiar
USC:	Unidad de Servicios Clínicos
μL:	Microlitros

Resumen

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es un padecimiento caracterizado por la intolerancia los carbohidratos que se presenta durante el embarazo. Actualmente en México se reporta una prevalencia del 7.7-18.7%. Además, los factores clínicos o bioquímicos de cada individuo, pueden impactar en el curso y desarrollo del embarazo. Por otro lado, el papel que juega la inflamación contribuye en el desarrollo de patologías como la DMG conllevando a alteraciones como la resistencia a la insulina (RI) más exacerbada y un aumento la secreción de citocinas proinflamatorias favoreciendo un estado de estrés metabólico en la mujer. En este contexto, las ciencias ómicas, como la metabolómica, permite estudiar el metabolismo favoreciendo la comprensión de los mecanismos fisiológicos o fisiopatológicos subyacentes. Este estudio, tuvo como objetivo identificar metabolitos relacionados con la inflamación que se asociaran con el desarrollo de la diabetes gestacional. Se reclutaron a 31 mujeres embarazadas en las semanas 11-14 de gestación, sin DMG (n=12), con DMG (n=19). Se realizó la caracterización del perfil metabolómico en las muestras séricas de las participantes mediante cromatografía líquida de ultra resolución acoplada a espectrometría de masas de cuadrupolo tiempo de vuelo con una fuente de ionización por electrospray. Se realizó un análisis pseudo dirigido del perfil metabolómico mediante el software *Ingenuity Pathway Analysis* (IPA) lo que permitió la integración de las redes metabólicas asociadas a la inflamación y estrés oxidativo, posteriormente con ayuda del software *MetaboAnalyst v6.0* se identificaron seis metabolitos derivados de ácidos grasos y fosfolípidos alterados en las mujeres con DMG. Estos metabolitos están involucrados con el desarrollo de la RI, así como pueden participar en la inflamación y estrés oxidativo. Por lo tanto, dichos compuestos metabólicos pueden ser de interés para el entendimiento de los mecanismos subyacentes de la DMG, así como posteriormente funcionar como biomarcadores de la enfermedad.

Palabras claves: Diabetes gestacional, inflamación, metabolómica.

Abstract

Gestational diabetes *mellitus* (GDM) is a condition characterized by carbohydrate intolerance that occurs during pregnancy. Currently, in Mexico, its prevalence is reported to be between 7.7% and 18.7%. In addition, the clinical or biochemical factors of each individual can impact the course and development of pregnancy. On the other hand, inflammation plays a role in the development of pathologies such as GDM, leading to alterations such as exacerbated insulin resistance (IR) and increased secretion of proinflammatory cytokines, promoting a state of metabolic stress in women. In this context, omic sciences, such as metabolomics, allow us to study metabolism, promoting understanding of the underlying physiological or pathophysiological mechanisms. The aim of this study was to identify metabolites related to inflammation that are associated with the development of gestational diabetes. Thirty-one pregnant women in weeks 11-14 of gestation were recruited, without GDM (n=12) and with GDM (n=19). The metabolomic profile was characterized in the participants' serum samples using ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry with an electrospray ionization source. A pseudo-directed analysis of the metabolomic profile was performed using Ingenuity Pathway Analysis (IPA) software, which allowed the integration of metabolic networks associated with inflammation and oxidative stress. Subsequently, with the help of MetaboAnalyst v6.0 software, six metabolites derived from altered fatty acids and phospholipids were identified in women with GDM. These metabolites are involved in the development of IR and may also participate in inflammation and oxidative stress. Therefore, these metabolic compounds may be of interest for understanding the underlying mechanisms of GDM and may subsequently serve as biomarkers for the disease.

Keywords: Gestacional diabetes, inflammation, metabolomics.

1. Introducción

La diabetes *mellitus* gestacional (DMG) es un tipo de diabetes *mellitus* caracterizado por una elevación de glucosa en sangre con niveles por debajo del punto de corte para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), pero por encima del intervalo normal; siendo el desorden metabólico más asociado con la gestación (Plows et al., 2018). Los cambios fisiológicos propios del embarazo en función del desarrollo y diferenciación de la placenta junto con la presencia de factores de riesgo, así como la disminución de la sensibilidad a la insulina y una secreción insuficiente de esta hormona en algunos casos puede conllevar al desarrollo de la DMG en la madre ocasionando complicaciones materno-fetales (Perera et al., 2006; Moyce Gruber & Dolinsky, 2023) .

A nivel mundial, aproximadamente el 1% de las mujeres embarazadas padecen diabetes mellitus pregestacional (DM-PG) y el 12% o más, dependiendo de la estrategia de diagnóstico, desarrollará DMG (Goya & Codina, 2023), donde hasta uno de cada siete embarazos se ve afectado por la enfermedad (Moyce Gruber & Dolinsky, 2023). En México la prevalencia de la DMG se reporta del 8.7-17.7%, presentando una mayor probabilidad de padecerla por pertenecer a un grupo étnico de riesgo (IMSS, 2016).

Dentro de los factores de riesgos más asociados al desarrollo de la DMG se encuentran la edad materna avanzada, sobrepeso/obesidad, aumento excesivo de peso gestacional, origen étnico, polimorfismos genéticos, síndrome de ovario poliquístico, así como los antecedentes familiares. Actualmente los criterios de diagnóstico de la diabetes gestacional (DG) varían de acuerdo a las regiones sanitarias y la muestra de población estudiada, por lo que existen múltiples estrategias de diagnóstico para la enfermedad generando a su vez una desinformación estadística de la epidemiología (Moyce Gruber & Dolinsky, 2023; Vilotić et al., 2022) .

La falta de la comprensión sobre la patología de la DMG ha llevado al estudio de múltiples variables asociadas con el desarrollo de la enfermedad como son la resistencia a la insulina (RI), la obesidad, la inflamación aguda, estrés oxidativo, la genética, el decremento de la secreción de la insulina, la inmunidad, entre otros (J. Zhang et al., 2017); dentro de las cuales

se ha estudiado recientemente la relación entre el estado inflamatorio y la RI debido a que las citocinas proinflamatorias interfieren en la cascada de señalización de la insulina promoviendo la RI por los cambios en las hormonas y las citocinas circulantes durante la gestación que afectan la tolerancia a la insulina de los tejidos periféricos y los mecanismos compensatorios de las células B pancreáticas (Atègbo et al., 2006; J. Zhang et al., 2017; Moyce Gruber & Dolinsky, 2023).

La diabetes gestacional (DG) significa una carga pesada sobre las mujeres que desarrollan la enfermedad debido a que presentan una mayor tasa de resultados adversos en la madre y el feto durante el embarazo y de forma postnatal, teniendo hasta siete veces más probabilidad de desarrollar DM2 en un futuro que aquellas que no la padecen (Li, Long, et al., 2020). Actualmente, en nuestro país hay una desactualización acerca de la prevalencia de este tipo de diabetes, así como una desinformación en las mujeres gestantes acerca del impacto negativo que esta enfermedad puede causar durante la gestación y postparto.

La búsqueda de estrategias metodológicas como la metabolómica, permite evaluar a la enfermedad a partir de un enfoque diferente; siendo una herramienta potencial para la evaluación simultánea del riesgo y la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad. A partir del análisis y la caracterización de una gran cantidad de metabolitos como los aminoácidos, carbohidratos, lípidos, ácidos orgánicos y los eicosanoides, que son importantes en las vías metabólicas críticas asociadas con la etiología de la enfermedad, se puede mejorar la detección y el seguimiento en el paciente (Alesi et al., 2021; Morze et al., 2022). Este trabajo se enfoca en la búsqueda de marcadores de inflamación de bajo peso molecular que se presentan en el organismo de mujeres con DMG durante la gestación con la finalidad de favorecer la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad en la población mexicana.

2. Antecedentes

Diabetes *mellitus*

La diabetes *mellitus* (DM) es un desorden metabólico ocasionado por múltiples factores dentro de los cuales están involucrados elementos genéticos, sociodemográficos y ambientales; así como factores de riesgos como la obesidad, la inactividad física y la alimentación (OPS, 2023). Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre a causa de un déficit parcial o total en la acción de la insulina, que requiere atención médica continua, así como estrategias para su prevención y/o diagnóstico oportuno por lo que esta enfermedad representa un problema mundial de salud pública (Boyko et al., 2021; OPS, 2023).

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) la prevalencia mundial de personas que viven con diabetes, en un intervalo de edad de 20 a 79 años fue de 10.5%, lo equivalente a un total de 536.6 millones de personas en el 2021, y se estima que para el 2045 aumente al 12.2%, es decir, 783.2 millones de personas la padecerán (Boyko et al., 2021). En nuestro país, la prevalencia se reporta en 18.3%, de un aproximado de 14.6 millones de mexicanos que presentan la enfermedad de acuerdo con los datos publicados en el 2022 por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) (Basto-Abreu et al., 2023).

Existen diversos tipos de diabetes, sin embargo, dentro de las más conocidas están: diabetes tipo 1 (DT1), diabetes tipo 2 (DT2) y diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (OPS, 2023). En este tipo de enfermedades metabólicas se han visto alteraciones en diversos sistemas como el endocrino e inmunológico, en donde se ha encontrado modificaciones en la expresión del receptor de insulina, hormonas como la progesterona, insulina, lactógeno placentario, y de marcadores de inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 6 (IL-6), los cuales pueden inducir cambios en el metabolismo del individuo. Un ejemplo de estos, son el aumento en las concentraciones de los aminoácidos aromáticos como la tirosina y fenilalanina que están relacionados con el desarrollo de la DT2, (Klein & Shearer, 2016; Luc et al., 2019; OPS, 2023).

Diabetes *mellitus* gestacional

Durante la gravidez, las mujeres presentan una mayor probabilidad de desarrollar DMG, siendo la complicación más frecuentemente asociada con la gestación. Aproximadamente el 1% de las mujeres embarazadas a nivel mundial tienen diabetes *mellitus* pregestacional (DMPG) y el 12% o más, dependiendo de la estrategia de diagnóstico, desarrollará DMG (Goya & Codina, 2023). En el 2021 la IDF estimó que 21.1 millones de neonatos nacidos en ese año presentaron algún tipo de hiperglucemia durante el embarazo, donde el 80.3% de estos fue por la DMG (Boyko *et al.*, 2021). En todo el mundo la prevalencia de la DMG se reporta entre el 10-35% de las mujeres embarazadas y, de acuerdo con la etnia y los criterios de diagnóstico, la incidencia es del 3-10% (Quintero, 2020).

De acuerdo con una estimación de la prevalencia DMG hecha en el año 2022 se obtuvieron los siguientes datos, la prevalencia mundial se estimó del 14%, mientras que en ciertas regiones la prevalencia fue del 7.1% en América del Norte y el Caribe, en Europa del 7.8%, en América del Sur y América Central del 10.4%, en África del 14.2%, en Pacífico occidental del 14.7% y en el Sudeste Asiático y en el Oriente Medio y el Norte de África fue del 20.8% y 27.6%, respectivamente (H. Wang *et al.*, 2022). En nuestro país, aproximadamente del 8.7 al 17.7% de las mujeres mexicanas desarrollan DMG (IMSS, 2016), sin embargo, la falta de actualización de datos estadísticos ha creado una desinformación de la prevalencia actual de DMG en las mujeres mexicanas.

Las mujeres que desarrollan DMG se caracterizan por presentar una resistencia progresiva a la insulina en el segundo y tercer trimestre. Así mismo, este tipo de diabetes conlleva a complicaciones maternas, fetales y neonatales, afectado su salud de manera inmediata y a futuro, ya que aumenta el riesgo de desarrollar DT2 y enfermedad cardiovascular (ECV) en la madre, así como el desarrollo de obesidad, ECV, DT2 y/o DMG en el infante y los porcentajes de prevalencia van en aumento debido a la relación que tiene la enfermedad con los efectos adversos en la madre y el neonato (Medina *et al.*, 2017).

Fisiología del embarazo

Después de los procesos iniciales de la gestación como la fecundación, la fertilización y la implantación, los cuales se encuentran sincronizados con el ciclo menstrual de la mujer, la fijación del embrión es reforzada por la secreción de múltiples moléculas de adhesión como: mucinas, integrinas, trofininas, citocinas, factores de crecimiento y la codificación de diversos factores de transcripción (J. H. Liu, 2020; Nitsche *et al.*, 2021).

Por otro lado, la placenta es un órgano encargado de mantener la comunicación materna-fetal, preservar la integridad inmunitaria y genética de los dos individuos, así como generar un ambiente nutricional satisfactorio para el desarrollo fetal. Por otro lado, la placenta también funciona como órgano endocrino, respiratorio, alimentario y excretor; donde la capa del sincitiotrofoblasto es la principal fuente de producción de hormonas esteroideas y polipeptídicas (Imagen 1) (Taylor & Badell, 2011).

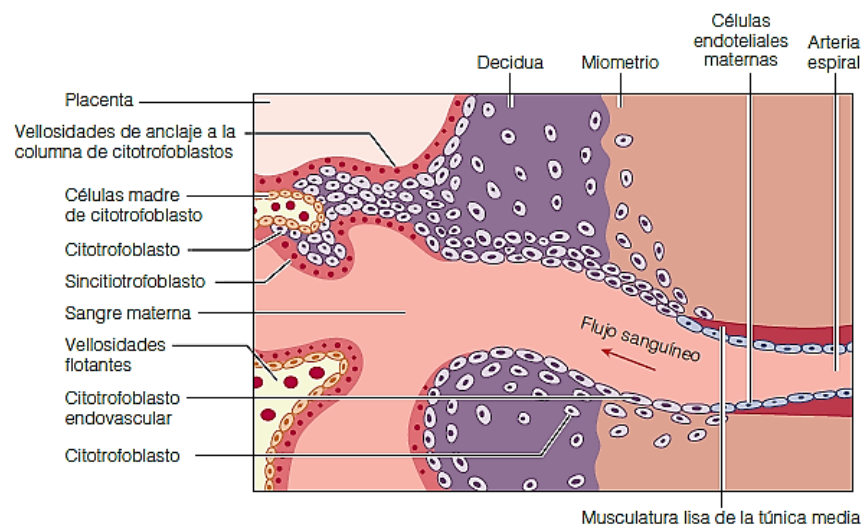


Imagen 1. Micro anatomía del lecho placentario humano (Tomado de Taylor & Badell, 2011)

Adaptaciones fisiológicas de la mujer embarazada

A lo largo del embarazo, la unidad feto-placentaria secreta hormonas esteroideas y proteínas que modifican el funcionamiento de todas las glándulas endocrinas de la madre; lo que conlleva a múltiples cambios físicos y psicológicos enfocados en ajustes y adaptaciones de acuerdo con las exigencias para el desarrollo de un nuevo ser humano en el interior del

cuerpo. A su vez estas modificaciones son graduales y constantes durante avanza la gestación, siendo al mismo tiempo influenciadas por factores externos como la edad de la mujer, su estado físico, la alimentación, los embarazos previos, entre otros (Taylor & Badell, 2011; Carrillo-Mora *et al.*, 2021).

Todos los cambios en los sistemas maternos suceden de manera fisiológica por las adaptaciones gestacionales; sin embargo, las modificaciones en los sistemas endocrino, metabólico e inmunológico están relacionados con la probabilidad que una mujer gestante desarrolle DMG aunado a los factores de riesgo que pueda presentar la persona.

Endocrinas

El eje hipotalámico-hipofisiario desempeña un papel importante para ayudar a la madre y al feto a enfrentar el estado hipermetabólico propio del embarazo, aumentado de forma exponencial los niveles de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH) debido a que la placenta expresa y libera de forma.

Por otro lado, los estrógenos incrementan la síntesis hepática de la globulina que se une a la tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), conllevando al aumento de los niveles séricos totales de las hormonas tiroideas, pero sin cambio en las fracciones libres (Carrillo-Mora *et al.*, 2021).

Metabolismo

Las mujeres embarazadas experimentan cambios en su metabolismo, como un estado anabólico al inicio de la gestación con un incremento en las reservas de grasa y la sensibilidad de la insulina, así como un almacenamiento de la mayor parte de los nutrientes para sobrellevar las demandas fetoplacentarias y maternas, del embarazo postérmino y la lactancia (Carrillo-Mora *et al.*, 2021).

Las células beta pancreáticas presentan hiperplasia, llevando a una mayor producción de insulina y una hipersensibilidad de la misma al inicio del embarazo que ocasiona una resistencia progresiva a la insulina más marcada en el segundo trimestre y manifiesta un pico en el tercer trimestre. Así mismo, ciertas hormonas diabéticas como: el lactógeno placentario, el cortisol, la progesterona y la prolactina; aumentan sus niveles para ayudar a

disminuir la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético (Carrillo-Mora et al., 2021).

En el organismo materno se usan de manera preferente los ácidos grasos como energía metabólica para generar una reserva de la glucosa y aminoácidos para el feto, lo que ocasiona una hipoglucemia relativa. Sin embargo, las madres gestantes deben tener un consumo alto de proteínas debido a que los aminoácidos pasan a la placenta por medio de transporte activo conllevando a una disminución progresiva del catabolismo proteico y a la utilización de la reserva de lípidos como la principal fuente de energía (Carrillo-Mora et al., 2021).

En el segundo trimestre, se presenta un incremento de las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos por el almacenamiento de energía obtenida del consumo de carbohidratos en la dieta. Las reservas lipídicas son consumidas en el tercer trimestre para preparar al cuerpo para el trabajo de parto.

El ayuno materno hace que los ácidos grasos libres (AGL) sean transformados en cuerpos cetónicos en el hígado de la madre, las cuales cruzan la placenta para que el feto los utilice para su metabolismo. Los niveles de glucosa en ayuno se mantienen normales a pesar de la RI por diferentes mecanismos como: el aumento del almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, el incremento del uso de glucosa por tejidos periféricos, el decremento de producción hepática de glucosa y el requerimiento de glucosa por el feto (Carrillo-Mora et al., 2021).

Inmunológicas

Las modificaciones que ocurren en el sistema inmunológico materno suceden para el desarrollo de un nuevo ser semialogénico, por lo que existe un mecanismo de tolerancia inmunológica para evitar un ataque del sistema inmunológico de la madre al feto en desarrollo, ocasionando cambios locales y sistémicos en el endometrio y la placenta.

Se ha propuesto que el embarazo presenta tres etapas, una por cada trimestre. En el primer trimestre existe una inflamación local a nivel endometrial, la cual es esencial para la implantación y correcta formación de la placenta. En el segundo trimestre hay un estado antiinflamatorio con una respuesta predominante de linfocitos Th2 y, finalmente en el tercer

trimestre sucede una segunda fase de inflamación regulada por la respuesta de linfocitos Th1 para el inicio y el progreso del trabajo de parto (Carrillo-Mora et al., 2021).

De esta forma, todas estas adaptaciones están reguladas y son dinámicas ya que estos periodos inflamatorios son importantes para la correcta evolución del embarazo

Fisiología de la diabetes *mellitus* gestacional

Los cambios fisiológicos que se presentan en la madre en función del crecimiento de fetal ocasionan a su vez modificaciones en metabolismo materno como es la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, el aumento en los lípidos séricos, un mayor transporte de aminoácidos plasmáticos y la sensibilidad a la insulina, que cambia de acuerdo con las necesidades del embarazo (Plows et al., 2018; Nitsche et al., 2021).

El estado de RI presentado en la gestación, a causa del aumento de hormonas locales y placentarias, fomenta la producción endógena de glucosa y la descomposición de las reservas de grasa ocasionando una elevación de los niveles de glucosa y AGL en sangre. El incremento de los AGL agrava la RI materna debido a la inhibición de la glucosa y la estimulación de la gluconeogénesis hepática (Plows et al., 2018; Sweeting et al., 2022).

No obstante, la sensibilidad a la insulina materna se restituye a los niveles iniciales, después del alumbramiento debido a la participación de las hormonas placentarias; sin embargo, estas adaptaciones metabólicas de la gestación no se llevan a cabo de manera normal en todos los embarazos, lo que da origen a la DMG.

Se cree que en la DMG se presenta una disfunción de las células beta pancreáticas por el exceso de producción de insulina como respuesta al sobreconsumo de energía y la RI, pero en la mayoría de los casos esta deficiencia puede estar presente desde antes del embarazo e ir avanzando progresivamente, por lo tanto, la mujer puede presentar un riesgo mayor de DT2 posterior a la gestación (Plows et al., 2018).

Las mujeres que desarrollan DMG en su embarazo presentan muchas de las características metabólicas de los pacientes que padecen DT2; sin embargo, también se debe tomar en cuenta la edad gestacional, el índice de masa corporal (IMC), los niveles elevados de glucosa, los antecedentes familiares, el número de paridad, los antecedentes de DMG y la macrosomía

para predecir si una mujer puede padecer DMG de acuerdo con los factores de riesgo que presenten (XIE et al., 2023)

Disfunción de células beta pancreáticas

El páncreas es un órgano formado por alrededor de tres millones islotes que están poblado por células alfa, beta, delta, gamma y épsilon encargadas de la secreción del glucagón, la insulina, la somatostatina, el polipéptido pancreático y la grelina, respectivamente. Las células beta son las que conforman el 60% de las células de los islotes, representando una gran proporción de los islotes pequeños que tienen mayor cantidad de insulina y están en contacto con los vasos sanguíneos. Las células beta expresan diferentes transportadores y receptores en su membrana plasmática (Imagen 2), por lo que modulan su respuesta secretora en fase y amplitud para ajustarse con precisión al estímulo (Ferrannini & Mari, 2021).

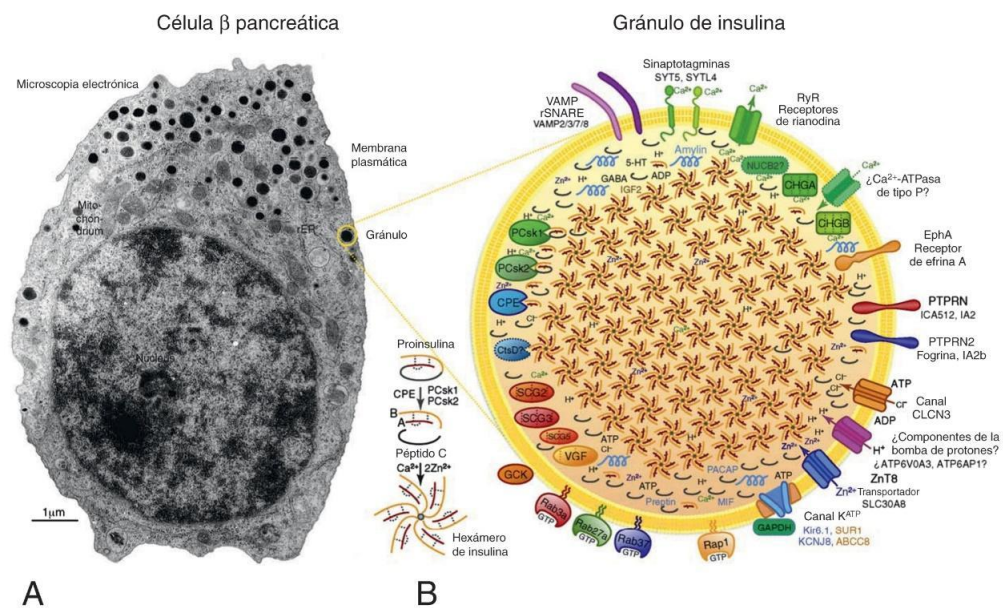


Imagen 2. Esquema de la organización de una célula beta pancreática. A. Micrografía electrónica de una célula beta humana: Gránulos de insulina en forma de cuerpos esféricos. B. Ampliación de un gránulo de insulina destacando su complejidad estructural (Tomado de (Plows et al., 2018))

El mecanismo de activación de las células beta comienza cuando la glucosa entra a las células por la isoforma 2 del transportador de la glucosa dependiente de insulina (GLUT 2) para ser metabolizada mediante la vía glucolítica y posteriormente en las mitocondrias. La primera etapa de limitación de velocidad es debido a la fosforilación de la glucosa en glucosa-6-

fosfato (G6P) donde la glucocinasa lleva a cabo la reacción; por lo que se ve aumentada la producción de trifosfatos de adenosina (ATP), cerrando el canal de potasio sensible al ATP (KATP) y la despolarización de la membrana, permitiendo la entrada de Ca^{+2} a través del canal de Ca^{+2} dependiente de voltaje y, por lo tanto, la elevación de Ca^{+2} , iniciando la exocitosis de la hormona por gránulos fácilmente liberables. Por otro lado, la vía de amplificación requiere del metabolismo de la glucosa por medio de la vía independiente del canal de KATP. En esta vía, el papel importante lo desarrolla el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) que es generado en la membrana plasmática del ATP y potencia la secreción de insulina estimulada por la glucosa (Imagen 3) (Ferrannini & Mari, 2021).

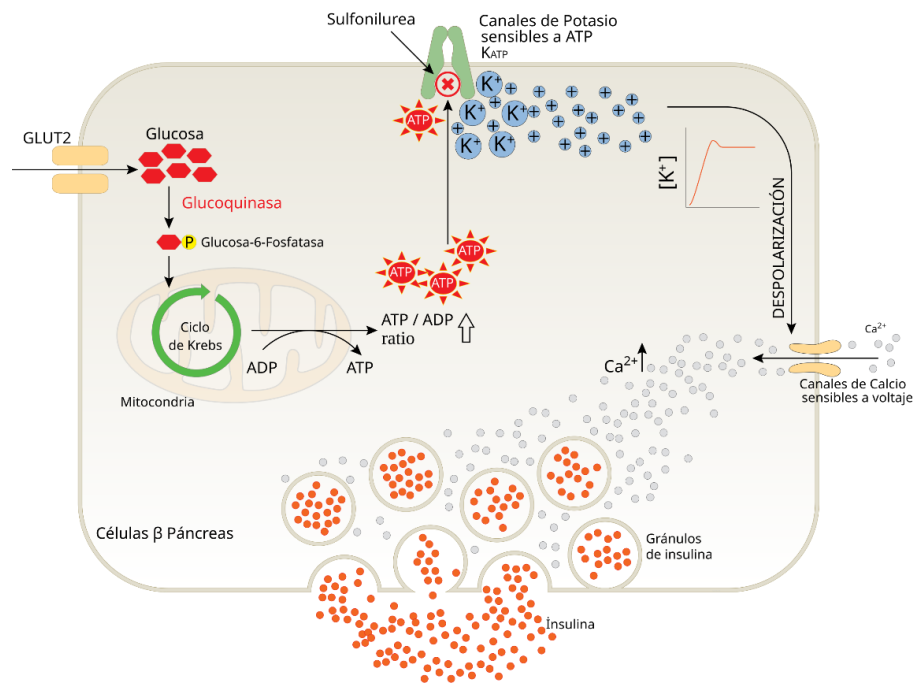


Imagen 3. Mecanismo de liberación de la hormona insulina por las células beta pancreáticas (Uhanu, 2010).

En ciertas enfermedades metabólicas como la DMG las células beta presentan una disfunción ya que pierden su capacidad de censar correctamente la concentración de glucosa en sangre o de poder liberar insulina como respuesta; sin embargo, los mecanismos moleculares involucrados en esta disfunción celular son complejos, variados y pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso (Plows et al., 2018; Ferrannini & Mari, 2021).

La diabetes y la obesidad presentan el mecanismo de retroalimentación integrada, donde la RI afecta la secreción de insulina al incrementar la actividad secretora basal y aumentar las señales de estimulación de la glucosa, los AGL y los aminoácidos. La hiperglucemia crónica puede degradar la dinámica secretora de las células beta y afectar la estructura de los islotes y el fenotipo celular mediante la expresión de variantes génicas de riesgo, la glucotoxicidad y lipotoxicidad, generando un círculo vicioso de hiperglucemia, RI y aumento de la disfunción celular (Plows et al., 2018; Ferrannini & Mari, 2021).

Resistencia a la insulina en la diabetes *mellitus* gestacional

La RI es un descenso en el transporte de la glucosa estimulado por la insulina y el metabolismo en el músculo esquelético, la degradación en la supresión de la insulina de la lipólisis en los adipocitos y una capacidad menor de la hormona para suprimir la producción de la glucosa hepática.

A nivel molecular, se presenta un defecto en la señalización de la insulina, resultando en una translocación inadecuada de la isoforma 4 del transportador de glucosa (GLUT4) en la membrana plasmática del tejido adiposo, hepático y músculo esquelético. Las mujeres que desarrollan DMG presentan una disminución del 54% en su tasa de captación de la glucosa por estímulo de la insulina en comparación de las mujeres con un embarazo normal (Plows et al., 2018; Kahn et al., 2021;).

La presencia de algunos factores de riesgo o ciertos compuestos pueden influir en la señalización de la insulina; por ejemplo, los AGL elevan las concentraciones del diacilglicerol dentro de la célula en los miocitos activando a la proteína cinasa C (PKC) e inhibiendo la tirosina cinasa, el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) y el fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Por otro lado, se ha visto que citocinas proinflamatorias como la IL-6 y antiinflamatorias como la adiponectina pueden realizar modificaciones en la vía de señalización de la insulina.

El mecanismo de acción de la hormona comienza cuando la insulina se une a su receptor de insulina (IR) ocasionando la fosforilación en residuos de tirosina que conlleva a la activación del IRS-1 mediante la fosforilación de este y activar posteriormente la PI3K que fosforilara el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PIP2) en fosfatidilinositol-3,4,5-fosfato (PIP3)

promoviendo la activación del Akt2 para llevar a cabo la translocación del GLUT4 y los tejidos insulino-dependientes pueden realizar la absorción de glucosa. Sin embargo, también se ha reportado que la adiponectina puede promover la activación del IRS-1 por medio de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK); mientras que citocinas proinflamatorias como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e IL-1 β pueden inhibir al IRS-1 por medio de la PKC y aumentando el estado de RI en los pacientes (Imagen 4) (Plows et al., 2018).

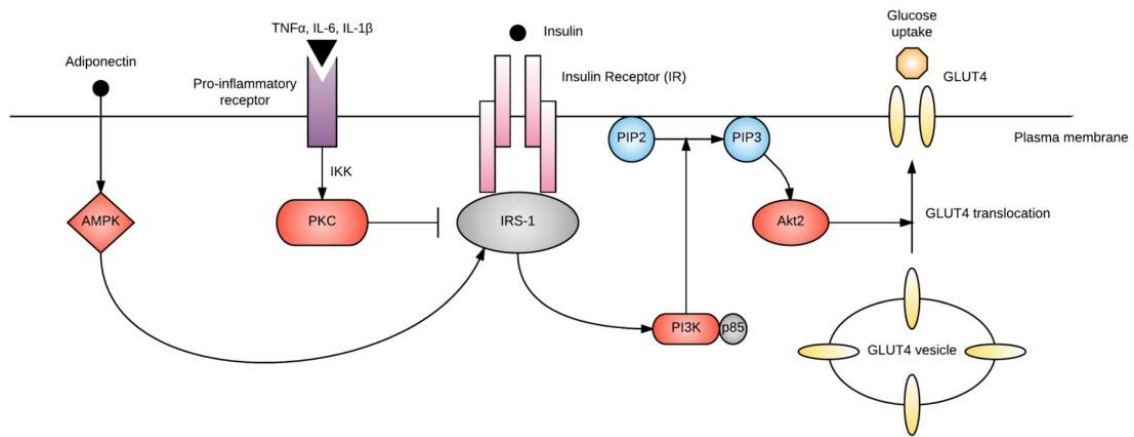


Imagen 4. Diagrama de señalización de la insulina en tejidos insulino-dependientes (Tomado de (Plows et al., 2018))

El papel de la inflamación en la diabetes mellitus gestacional

El embarazo es un estado fisiológico basado en un balance inmunológico entre el sistema materno y el del feto. El sistema inmunológico y el endocrino de ambos se ven involucrados ya que las citocinas mensajeras y las hormonas llevan a cabo una interacción dentro del tejido uterino para el correcto desarrollo y diferenciación de la placenta para asegurar el éxito del producto y la madre (Téllez et al., 2006).

En el embarazo se presentan periodos de inflamación y RI que pueden estar relacionados con la secreción de citocinas las cuales regulan a los sistemas inmunológico y endocrino materno, fetal y placentario. En los periodos de estrés metabólico, el cuerpo experimenta cambios en su función influyendo en los mecanismos de mantenimiento y la regulación de las vías en las células lo que origina desequilibrios y fisiopatologías.

En un embarazo normal, suceden modificaciones fisiológicas de manera significativa en el gasto energético y en el metabolismo de los nutrientes maternos como son carbohidratos, lípidos y proteínas, para cumplir con las necesidades energéticas de la madre y el correcto crecimiento del feto; sin embargo, estos cambios metabólicos son dependientes del estado metabólico de la madre antes de la gestación (Giller et al., 2020; J. H. Liu, 2020; Resnik et al., 2020).

La RI y la disfunción de las células beta pancreáticas tienen un papel importante en la fisiopatología de la DMG; sin embargo, cada vez es mayormente considerada una afección inflamatoria por la combinación de los cambios hormonales y los mediadores de inflamación que favorecen la RI y la intolerancia a la glucosa en la madre (Abell *et al.*, 2017).

Existe evidencia que señala la relación entre la DMG con los cambios en el perfil inflamatorio materno, fetal y placentario; ya que los componentes del sistema inmunológico innato y adaptativo responden a la hiperglucemia y la RI, favoreciendo la meta inflamación. Esta inflamación es inducida metabólicamente y se caracteriza por ser sistémica, crónica y subclínica en la que hay una producción desequilibrada de citocinas como puede ser la interleucina 6 (IL-6), IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés) (Vilotić et al., 2022).

Por otro lado, el tejido adiposo es un importante órgano endocrino ya que integra a las señales inflamatorias y endocrinas para su correcto control de la homeostasis metabólica; así mismo, la disfunción neurohormonal está relacionada en la patogénesis de la enfermedad, ya que se encargan de la regulación del apetito, el gasto energético y la tasa metabólica basal que pueden contribuir en la adiposidad y el uso de la glucosa. Dentro de los reguladores del control metabólico neurohormonal se encuentran las adipocinas como la adiponectina y la IL-6, que son proteínas de señalización celular del adipocito por lo que alteraciones en las concentraciones de estas puede dar origen a un embarazo anormal (Córdova & Hernández-Valencia, 2008; Smid et al., 2020).

Sin embargo, el origen multifactorial y la complejidad de los mecanismos patológicos de las enfermedades metabólicas ha llevado al empleo de nuevos métodos de investigación en el

área de la biología y de la salud permitiendo evolucionar e incorporar ciencias ómicas para el diagnóstico y comprensión de los procesos fisiopatológicos de las enfermedades.

Metabolómica

El desarrollo de las ciencias ómicas como son la genómica, la transcriptómica, la proteómica y la metabolómica ha ayudado en la investigación biológica y bioquímica mejorando la comprensión del funcionamiento de los genes y sus productos proteicos en los seres vivos (Bujak et al., 2015; Rinschen et al., 2019).

La metabolómica estudia los procesos químicos de las moléculas pequeñas denominadas metabolitos, los cuales pueden ser un sustrato intermediario o el producto de una reacción química dentro de un organismo vivo. El estudio del metaboloma permite generar el perfil de los metabolitos y reflejar directamente mediante la integración de las redes metabólicas complejas que proporcionan información sobre múltiples aspectos de la fisiología celular siendo un área de investigación importante de las ciencias biológicas (Bujak et al., 2015; X. Liu & Locasale, 2017; Rinschen et al., 2019).

Los perfiles y redes metabólicas a escala genómica son empleados en diversos contextos como son: la predicción de la distribución de flujo para la actividad metabólica a través de la red y el descubrimiento de fármacos en la investigación de enfermedades. Dentro de los objetivos de la metabolómica está el detectar, cuantificar y elucidar las estructuras metabólicas empleando múltiples métodos analíticos (resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía líquida (CL), la cromatografía de gases (CG) y la electroforesis capilar (EC) acopladas a la espectrometría de masas (MS, por sus siglas en inglés) y bases de datos que proporcionen mayor alcance del metaboloma estudiado (Becker et al., 2012; Cicek et al., 2014; Yanes, 2015).

Estudios relacionados con la meta inflamación

A nivel molecular, la fisiopatología de la DT2 y la DMG funcionan de manera similar, implicando cierta complejidad en la comprensión completa de las vías moleculares que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (Bain et al., 2009).

El estudio metabolómico es parte integral de la evaluación clínica proporcionando una imagen más completa sobre el metabolismo. Sin embargo, la búsqueda dirigida de metabolitos relacionados con la inflamación en pacientes con DMG actualmente no cuenta con información, no obstante, se ha evaluado el metaboloma en otras patologías con procesos inflamatorios, las cuales pueden ser consideradas en la búsqueda de precursores metabolómicos en mujeres gestantes (Becker et al., 2012).

En individuos sanos, la inflamación tiene dos fases, la fase de inicio de la inflamación aguda, en la cual hay un reclutamiento de neutrófilos seguidos de monocitos para su posterior diferenciación en macrófagos proinflamatorios. La fase de resolución, es un proceso activo en el que está involucrada la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos proinflamatorios derivados del ácido araquidónico; por lo que, en la DM se genera una síntesis defectuosa de mediadores de resolución especializados a partir de los precursores de AG (Brownlee et al., 2023).

Se sabe mucho sobre cómo las alteraciones en el metabolismo de fosfolípidos y metabolitos asociados con el ciclo del ácido tricarboxílico o comúnmente conocido como ciclo de Krebs (ATC), el ciclo de urea y los lípidos junto con los ácidos grasos (AG) pueden tener un papel importante en procesos asociados con reacciones proinflamatorias y antiinflamatorias, el daño celular y la reparación de tejidos, las cuales se podrán encontrar afectadas en pacientes con diabetes (Wojakowska et al., 2020).

Se han encontrado alteraciones en los niveles de los aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), los cuales son aminoácidos (AAs) con una estructura ramificada en la cadena lateral, entre los cuales se encuentra la treonina, la valina y la isoleucina. Las alteraciones en las concentraciones de estos aminoácidos están asociadas con un estado de RI y la disfunción de las células beta pancreáticas. Aunque no existe un punto de corte para diferenciar los valores normales de los BCAA, se sabe que en pacientes sanos estos AAs están encargados de estimular la vía del complejo de rapamicina (mTOR), la inducción de la proliferación de las células beta y la secreción de insulina.

El aumento en los niveles puede causar una activación excesiva de la vía mTOR, la inhibición del sustrato del receptor de insulina, generando así la RI. Por otro lado, los BCAA pueden

promover el transporte de lípidos a través de las células endoteliales dentro de las células del músculo esquelético, lo que a su vez incrementa la acumulación de lípidos intracelulares e inhibe la señalización de insulina mediada por la vía del 3-hidroxiisobutírico lo que afecta la expresión de la insulina (Xie *et al.*, 2023).

Los aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina y el triptófano) también pueden alterar la señalización de la insulina celular mediante la vía mTOR; debido a que los BCAA y los AAAs comparten proteínas transportadoras que compiten entre sí, lo que ocasiona las elevaciones de los AAAs. De igual forma, se ha reportado que las vías del catabolismo del triptófano (vía de indol y la quinurenina) aumentan de forma notable en el embarazo, lo que promueve la inflamación de bajo grado de la mucosa y la presencia de la RI (Xie *et al.*, 2023).

De igual manera, la vía de biosíntesis de los eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA) tiene un papel importante en la fisiopatología de la DM. El AA es el ácido graso (AG) más abundante en las membranas de fosfolípidos y el principal precursor de la síntesis de los eicosanoides proinflamatorios en los macrófagos (Tessaro *et al.*, 2015; Szczuko *et al.*, 2020).

Los eicosanoides son mediadores lipídicos activos que regulan la inflamación, dentro de estos están las prostaglandinas (PG), las prostaciclina, los tromboxanos (TX), los leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX). Este tipo de compuestos metabólicos puede amplificar o disminuir la inflamación, coordinando así la producción de citocinas, la formación de anticuerpos, la proliferación y la migración celular, así como la presentación de antígenos. Alteraciones en la síntesis de los eicosanoides junto con mediadores circulantes y locales como la IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-18 y los radicales libre promueve un estado de inflamación crónica baja, desregulando las vías de señalización favoreciendo la progresión de enfermedades como la diabetes (Tessaro *et al.*, 2015).

Se ha reportado que niveles aumentados de la prostaglandina E2 (PGE2) están asociados con la disfunción en la síntesis de glucógeno regulada por la insulina y la gluconeogénesis hepática. Por otro lado, el ácido 12- y 15- hidroxieicosatetraenoico (HETE) incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias conllevando a la inflamación crónica y la infiltración de células inflamatorias en el tejido adiposo. Los metabolitos de la 12-lipoxigenasa (LOX) afectan la acción de la insulina en el tejido adiposo regulando negativamente el transporte de

glucosa favoreciendo la resistencia a la insulina (Chakrabarti *et al.*, 2009; Henkel *et al.*, 2009).

Los eicosanoides también se forman a partir de la vía del omega-6 (n-6), que, junto con los metabolitos de AG oxidados son denominadas oxilipinas. Estos compuestos son importantes en la investigación clínica por su participación en la regulación de la inflamación, la trombosis, la función endotelial, el tono vascular, así como la secreción de insulina. Sin embargo, a pesar de su gran variedad en los tejidos celulares, las oxilipinas dependen de las vías que la sintetizan: ciclooxigenasa (COX), lipooxigenasa (LOX) o citocromo P450 (CYP). Se ha visto que las mujeres con obesidad pregestacional que desarrollan DMG, debido a alteraciones en las vías LOX y CYP, específicamente en la síntesis de 12-HETE y 20-HETE (Gladine *et al.*, 2019; Szczuko *et al.*, 2020).

Por otro lado, se ha encontrado que en las mujeres con DMG existen una correlación positiva entre el ácido palmítico, esteárico, AA, dihomo- γ -linolénico (DGLA) y docosaheptaenoico con el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y las concentraciones del péptido C. El aumento en los niveles de DGLA está asociado con una mayor probabilidad de presentar concentraciones más altas de IL-18 (X. Chen *et al.*, 2019).

La aparición de la DMG en las mujeres es de forma gradual, donde los niveles de los lípidos, aminoácidos, ácidos orgánicos y ácidos grasos, entre otros metabolitos difieren de las mujeres embarazadas sanas de manera previa al diagnóstico clínico de DMG (Xie *et al.*, 2023).

La búsqueda de manera sistemática de metabolitos característicos en el desarrollo de las enfermedades y/o trastornos metabólicos asociados con la inflamación es de ayuda para el diagnóstico, el control y la predicción de estos padecimientos. Por lo que, la metabolómica puede proporcionar información que ayude en la comprensión de la etiología y patogénesis de la enfermedad. La investigación del metaboloma es amplia y puede ser aplicada para la detección de metabolitos que permitan discrepar entre una población sana y una enferma, ya que las alteraciones metabólicas junto con otros datos específicos del individuo brindan conocimientos nuevos sobre la interacción entre la variabilidad genética y las regulaciones metabólicas (Becker *et al.*, 2012).

3. Hipótesis

Las alteraciones en los perfiles metabolómicos reflejan un desequilibrio en la regulación lipídica que favorece la generación de marcadores de inflamatorio, como prostaglandinas y oxilipinas, los cuales anteceden y contribuyen al desarrollo de disfunciones metabólicas características de la DMG.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Identificar las alteraciones metabólicas asociadas con inflamación en mujeres con diabetes mellitus gestacional a lo largo de la gestación.

4.2. Objetivos específicos

- 1) Analizar las interacciones metabólicas mediante la construcción de redes metabólicas que permitan identificar rutas asociadas con el desarrollo de la DMG.
- 2) Caracterizar metabolitos relacionados con procesos inflamatorios y su posible contribución en el desarrollo de DMG.
- 3) Identificar metabolitos propuestos como marcadores de inflamación en mujeres con y sin DMG.

5. Materiales y Métodos

5.1. Diseño experimental

El presente estudio es transversal, observacional, comparativo y retrospectivo, basado en el análisis de datos obtenidos de un grupo de mujeres embarazadas, a las cuales se les evaluó parámetros bioquímicos y clínicos, así como el perfil metabolómico en muestras séricas en un estudio previo (García Mejía, 2021).

5.2 Definición del universo

Mujeres embarazadas mexicanas en un intervalo de edad de 18 a 40 años que asistieron a la atención prenatal en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM) y cuenten con datos del perfil metabolómico en suero determinados en un estudio previo realizado el periodo comprendido mayo 2018 a noviembre 2019.

5.3 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó considerando un nivel de confianza de 95%, un intervalo de confianza del 0.05 y una correlación ($OR=0.4$), el cual fue estimado con la fórmula para población finita: . Donde, n =Tamaño de muestra, N =Total de la población (la prevalencia de mujeres embarazadas en Querétaro es de 42,231 de acuerdo con el informe del INEGI, 2014), $Z_{\alpha} = 1.96$ (confianza bilateral de $\alpha=0.05$), p =proporción esperada (prevalencia media de DMG en México de 13%, $p=0.13$), q =proporción de la población que no presenta la enfermedad (87%, $q=0.87$), d =precisión o error muestral (5%, $d=0.05$); obteniendo un tamaño de muestra total de 173 participantes para el estudio, considerando una tasa de deserción del 15%, el tamaño de muestra mínimo necesario para el proyecto fue una $n=200$ mujeres embarazadas.

5.4 Definición de las unidades de observación

Se aplicó un cuestionario para la obtención de información de la historia clínica en el primer trimestre (11-14 semanas de gestación) de los siguientes parámetros: edad, número de gestas, partos, abortos, antecedentes de hipertensión, antecedente o presencia de hepatitis, antecedente de DMG en embarazo previo, así como, antecedentes familiares de algún tipo de DM. En el segundo trimestre (24-28 semanas de gestación) se realizaron mediciones antropométricas (peso corporal y talla) para la obtención del índice de masa corporal (IMC) y toma de muestra sanguínea para el análisis bioquímico (glucosa basal, colesterol total, c-HDL, c-LDL, c-VLDL, triglicéridos, glucosa) y el análisis metabólico, así como el diagnóstico de DMG (glucosa basal, glucosa post carga a los 60 y 120 min). En el tercer trimestre (30-33 semanas de gestación) se realizó la medición antropométrica (peso y talla) así como una última toma de muestra sanguínea para el análisis bioquímico.

5.5 Definición del grupo control

El grupo control estuvo conformado por mujeres mexicanas embarazadas aparentemente sanas, es decir, sin DMG ni diagnóstico previo de enfermedades hasta el momento del reclutamiento, en un intervalo de edad de 18 a 40 años.

5.6 Criterios de inclusión

Mujeres mexicanas embarazadas que se encontraban en el primer trimestre de embarazo (11-14 semanas de gestación), en un intervalo de edad de 18 a 40 años, que contaran con datos clínicos, la cuantificación de glucosa y perfil de lípidos en suero, así como datos del perfil metabólico completo.

5.7 Criterios de exclusión

Mujeres con embarazo múltiple o con cualquier tipo de diabetes previamente diagnosticada, con diagnóstico previo de preeclampsia, englobando cualquier enfermedad renal, hepática y enfermedades autoinmunes, hipertensión arterial, enfermedad entérica, anemia o abuso de drogas.

5.8 Criterios de eliminación

Participantes que presentaban registros incompletos o inconsistentes de los datos clínicos, bioquímicos y el perfil metabólico que limitará la integridad del análisis.

5.9. Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina (FM), UAQ (BIOM-005/2024-6) y el Consejo de Investigación y Posgrado de la UAQ (14819). Por otro lado, se destaca que este proyecto es seguimiento de un proyecto de investigación de la Facultad de Química (FQ), UAQ, el cual cuenta con la aprobación previa del Comité de Bioética de la FQ (CBQ20/059).

Todos los procedimientos se apegan a la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la declaración de Helsinki y la información generada en reportes de laboratorio, presentaciones en congresos y publicaciones se realizará manteniendo la confidencialidad de los sujetos de estudio y otorgando el beneficio de realizar los procedimientos sin costo alguno, así como la proporción del informe de resultados para sus consultas prenatales.

Con base a los objetivos del proyecto, las fuentes, método, técnicas y procedimientos de recolección se realizaron mediante:

5.10. Proceso de reclutamiento

El reclutamiento de las mujeres embarazadas se realizó en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en Querétaro, Querétaro en el periodo de mayo 2018 a noviembre 2019. Las invitaciones a las participantes y la extracción de la información clínica se llevaron a cabo en colaboración con el médico de cabecera, quien fue asignado por las autoridades de la dependencia de la que formaba parte. Los procesos de reclutamiento, firma del consentimiento informado, la aplicación de los cuestionarios de la historia clínica, la toma de medidas antropométricas y de muestras sanguíneas fue realizado por la Q.F.B. Claudia Briones Hernández y la Q.F.B Samantha Arias Covarrubias.

El proceso de reclutamiento y la toma de muestra se realizó tomando en cuenta que la población de estudio estaba constituida por individuos vulnerables, por lo que el trato y la orientación fueron acorde al beneficio de la participante respetando su individualidad.

5.11. Toma de muestras biológicas

Durante la intervención se realizó la toma de muestras sanguíneas por venopunción mediante el sistema de vacío. Las participantes debían contar con un ayuno de 12 h. Realizando la obtención de un primer volumen de 5 mL de sangre por venopunción en el antebrazo en un tubo sin anticoagulante con gel separador suero (tapón dorado), homogeneizando de acuerdo las indicaciones del fabricante.

Las muestras se dejaron coagular durante 30 min para la obtención del suero mediante centrifugación durante 10 min en un rango de 1800-2200 RCF a temperatura ambiente. Las muestras séricas fueron transportadas a 4°C en refrigeración a la Unidad de Servicios Clínicos (USC) de la Facultad de Química de la UAQ, en donde fueron procesadas para el análisis bioquímico y se almacenaron alícuotas de 2.5 mL de suero a -80 °C para el posterior análisis metabólico. La disposición y el manejo de los residuos peligrosos biológicos-infecciosos fueron acorde con lo establecido en la NOM-087-ECOL-SSA-2002.

5.12. Determinación de medidas antropométricas.

Los datos antropométricos (peso, talla e IMC) de cada participante fueron determinados de la siguiente forma:

- **Peso:** Las participantes fueron pesadas en una balanza de uso clínico con un rango de medición de 0-150 kg, estando en estado de ayuno y con ropa ligera.
- **Talla:** La participante estuvo parada frente al medidor en una postura correcta, es decir, la espalda recta, erguida con hombros abajo, los talones juntos, los brazos a los costados y holgados, sin ejercer presión, con la cabeza firme y manteniendo la vista al frente en un punto fijo.
- **Índice de masa corporal:** Se realizó el cálculo dividiendo los kilogramos (kg) de peso por el cuadrado de la estatura en metros cuadrados (m²).

El IMC pregestacional clasifica a las personas en cuatro grupos: bajo peso, normo peso, sobrepeso y obesidad. Sin embargo, durante la gestación hay pautas en cuanto al aumento de peso gestacional (GWC, por sus siglas en inglés). La identificación del estado nutricional pregestacional de las participantes fue realizada de acuerdo con los criterios del Instituto de Medicina (Cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios de aumento de peso gestacional establecidos por el Instituto de Medicina (OIM)

Clasificación	IMC antes del embarazo (kg/m²)	Aumento de peso materno total recomendado (kg)	Rango de GWC (kg) en las primeras 13 semanas	Rango de GWC (kg) por semana en 2do y 3er trimestre.
Bajo peso	<18.5	12.5 – 18.0	0.5 – 2.0	0.44 – 0.58
Normopeso	18.5 – 24.9	11.5 – 16.0	0.5 – 2.0	0.35 – 0.50
Sobrepeso	25.0 – 29.9	7.0 – 11.5	0.5 – 2.0	0.23 – 0.33

Obesidad	≥ 30.0	5.0 – 9.0	0.5 – 2.0	0.17 – 0.27
-----------------	-------------	-----------	-----------	-------------

GWC: Aumento de peso gestacional (Merkx et al., 2015).

5.13. Determinación del perfil bioquímico

Las determinaciones del perfil bioquímico evaluaron las siguientes pruebas: glucosa e insulina basal y perfil de lípidos en las muestras séricas de las participantes. Todas las mediciones se llevaron a cabo en la USC de la Facultad de Química de la UAQ empleando los equipos automatizados bajo el principio enzimático colorimétrico de punto final (Pointe Scientific (Pointe 180II, HORIBA, EE. UU) y el método de quimioluminiscencia (Cobas e411, Selectra, Pro M, ELITech, Francia) bajo los respectivos controles de calidad.

En el caso del perfil de lípidos, las determinaciones de colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad (c-HDL) y triglicéridos (TG) fueron obtenidos de forma automatizada por la forma descrita con anterioridad. Por otro lado, las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y lipoproteína de muy baja densidad (c-VLDL) fueron obtenidas mediante cálculos empleado la fórmula de Friedewald (Friedewald et al., 1972).

5.14. Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

El diagnóstico de DMG se llevó a cabo en las semanas 24-28 correspondientes al segundo trimestre de gestación, bajo los lineamientos recomendados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) y la IADPSG por la OMS. La prueba consiste en la realización de la PTOG con carga de 75 g de glucosa, basada en un tamizaje de glucosa postprandial en suero a los 60 y 120 min.

Se realizó una primera toma de muestra sanguínea en la participante cumpliendo con un ayuno de 8 h, la cual posteriormente ingirió la solución de 75 g de glucosa. Después de los 60 min y los 120 min se realizó una segunda y tercera extracción de sangre post carga para la cuantificación de glucosa. Estas muestras fueron analizadas por la USC de la Facultad de

Química de la UAQ y el diagnóstico de DMG será de acuerdo con los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes descritos en el Cuadro 2.

Si la participante presentó valores menores de cualquiera de los tres puntos de corte se diagnosticó sin DMG y fue clasificada en el grupo control sano. Por otro lado, si la mujer embarazada presentó una sola variable de la PTOG mayor al punto de corte se diagnosticó con DMG.

Cuadro 2. Estrategia de un paso para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional de acuerdo con los lineamientos establecidos por la ADA.

Parámetro	Punto de corte
Glucosa basal	> 92.0 mg/dL
Glucosa postprandial de 1 hora	> 180.0 mg/dL
Glucosa postprandial de 2 horas	> 153.0 mg/dL

Prueba de Tolerancia Oral a la glucosa con carga de 75 g (ElSayed et al., 2025; IMSS, 2016). Anexo 1.

5.15. Perfil metabólico

5.15.1. Extracción de metabolitos

El análisis metabólico se realizó de las muestras séricas recolectadas en los tres trimestres de embarazo siguiendo la metodología descrita por (Yannell et al., 2018):

Para el proceso de extracción de los compuestos metabólicos se realizó de primera instancia la adición de 80 µL suero, 360 µL de metanol y 200 µL de cloroformo en un tubo cónico, el cual se agitó con ayuda de un vórtex durante 30 s. Posteriormente, se añadieron 200 µL de cloroformo y 200 µL de agua, agitando nuevamente con el vórtex durante 60 s. Después, se llevó a centrifugación a 8,000 rpm durante 60 min a 4 °C. Al finalizar, se observaron tres fases en el tubo: la fase inferior corresponde a los metabolitos no polares, la fase superior a los metabolitos polares y la fase intermedia a las proteínas.

La fase intermedia fue descartada debido a que el enfoque del estudio no son proteínas, por lo que las fases polar y no polar se trasvasan en tubos cónicos cada una. Se realizó la evaporación del disolvente a 35° C en un concentrador a vacío (SpeedVac, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EEUU) para después resuspender con 300 µL de fase móvil. Las dos muestras se mezclaron durante 10 min en un ultrasonido de baño y luego se llevaron a centrifugación a 12,000 rpm durante 10 min.

Consecutivamente, el sobrenadante fue recolectado para transferirlo a un inserto de polipropileno de 250 µL que facilitó el análisis de las muestras en volúmenes pequeños. El inserto se colocó en un vial de cromatografía para su análisis. Todas las muestras fueron almacenadas a -80 °C hasta su análisis.

Se realizó la preparación de un control de calidad con la mezcla de un volumen idéntico de cada muestra de 10 µL y un blanco de disolvente el cual no contenía muestra, los cuales fueron procesados conforme la metodología previamente descrita. Todos los disolventes utilizados para el análisis metabolómico fueron grado masas (Optima grado LC/MS, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, EEUU).

5.16.2. Análisis metabolómico mediante UPLC-MS

Para el análisis metabolómico longitudinal se empleó el sistema de Cromatografía Líquida de Ultra Resolución (UPLC) acoplado a Espectrometría de Masas híbrido de Cuadrupolo Tiempo de Vuelo (QToF MSE, Vion, Waters Corporation, Milford, Massachusetts, EEUU), usando una fuente Ionización por ElectroSpray (ESI, por sus siglas en inglés). Las muestras se mantuvieron a 4°C en el automuestreador con un volumen de inyección de 2 µL.

Se empleó el uso de una columna BEH C18 (2.1 x 100 mm, 1.7 µm; Acquity, Waters Co.) para la separación cromatográfica, la cual se mantuvo a 35°C. La fase móvil fue (A) agua con 0.1 de ácido fórmico (v/v) y (B) acetonitrilo con 0.1% de ácido fórmico (v/v) a un flujo constante de 0.4 mL/min siguiendo un programa de elución de gradiente descrito en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Programa de elución de gradiente para la separación cromatográfica

Tiempo (min)	0	2	22	25	27	30
Fase A (%)	95	95	5	5	95	95
Fase B (%)	5	5	95	95	5	5

Fase A: agua acidificada con 0.1% ácido fórmico (v/v); Fase B: acetonitrilo acidificado con 0.1% ácido fórmico (v/v).

Los espectros de masas fueron obtenidos en modo de ionización negativa (ESI-) y positiva (ESI+) en un rango de masas de 50 a 1800 Da empleando las siguientes condiciones: energía de colisión (baja energía: 6 eV, alta energía: 15-45 eV); voltaje del capilar de ESI: 2-3.5 kV y voltaje del cono: 40 V. La corrección de masas se realizó durante el análisis de cada muestra con la introducción de leucina/enkefalina (200 pg/mL) en la interfaz LockSpray cada 5 min.

En la inyección de muestras, se llevó a cabo el acondicionamiento del sistema por medio de la inyección de tres blancos de fase móvil y cinco muestras de control de calidad. Posteriormente, se realizó la inyección de las muestras en bloques, inyectando diez muestras seguidas de tres muestras de control de calidad y un blanco de disolventes de extracción para asegurar la estabilidad de las condiciones analíticas. Para finalizar, se terminó la secuencia de inyección de tres blancos de fase móvil. Como criterios de filtro, se eliminaron aquellos metabolitos que se identifiquen en los blancos (de disolventes de extracción y de fase móvil), aquellos metabolitos que únicamente fueron identificados en una menor proporción de las muestras de estudio y aquellos metabolitos que presentaron un CV >30% en las muestras de control de calidad. Las muestras fueron inyectadas de manera aleatorizada, considerando variables confusoras como edad y factores de riesgo de DMG.

5.16.3. Adquisición de datos e identificación de redes metabólicas

La obtención de cromatogramas y espectro de masas permitió la corrección de masas en el software UNIFI (*Waters Corporation*, EEUU). El análisis metabolómico dirigido se realizó en el software UNIFI empleando transiciones MRM descritas en la literatura de metabolitos que se han asociado con el desarrollo de RI, DM2 y DMG e inflamación.

5.16.4. Construcción de redes metabólicas

La elaboración de las redes metabólicas se realizó con ayuda del programa informático de análisis de vías metabólicas IPA (*Ingenuity Pathway Analysis*, QIAGEN, EEUU), el cual permitió la visualización y comprensión de datos ómicos complejos para su análisis e interpretación de los datos de interés.

5.17. Análisis estadístico

Se determinó si las variables son paramétricas o no paramétricas mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene. Las variables continuas paramétricas se analizaron mediante la prueba de t de Student en comparación del grupo control (sin DMG); mientras que, las variables continuas no paramétricas se analizaron mediante la prueba de U de Mann Whitney en comparación del grupo control (sin DMG). Las variables continuas se representaron como la media de las réplicas $\pm$ error estándar de la media. Se utilizó el software IBM SPSS Statistics 25 (IBM, EEUU) para los análisis estadísticos.

El procesamiento estadístico de los datos metabolómicos se realizó en la plataforma MetaboAnalyst v6.0 (<https://www.metaboanalyst.ca>) por medio de la construcción de un modelo multivariado no supervisado de Análisis de Componentes Principales (PCA). Por otro lado, se realizó un análisis univariado de los metabolitos asociados con la inflamación en las mujeres con DMG mediante la obtención del Volcano plot el cual mediante la prueba de t-test se obtuvo el valor de p y el fold-change para la discriminación de los compuestos en nuestro grupo de estudio.

5.18. Financiamiento

Este proyecto contó con el apoyo financiero del programa de seguimiento del Fondo de Proyectos Especiales de Rectoría (FOPER) correspondiente a la versión 2023 (folio FOPER-2023-FME03291) y la versión 2025 (folio FOPER-2025-FME04326).

6. Discusión de resultados

6.1. Reclutamiento y criterios de selección

El proceso de reclutamiento comenzó desde que las participantes estaban en las semanas 11-14 de gestación durante el periodo comprendido de mayo 2018 a noviembre 2019, obteniendo

la participación de 200 mujeres embarazadas en el primer trimestre; sin embargo, sólo 117 participantes continuaron con el proyecto en el segundo trimestre para el diagnóstico de DMG de acuerdo con los criterios de la ADA, obteniendo una tasa de deserción del 41.5%.

En el último trimestre, solamente 83 continuaron sus evaluaciones obteniendo una tasa de deserción del 58.5%, dentro de los motivos se encontró la falta de transporte al hospital, la falta de interés de la participante, así como complicaciones gestacionales y abortos en las participantes (García Mejía, 2021).

6.2. Análisis de datos

Debido a la alta heterogeneidad del grupo control, se realizó un cribaje del grupo sin DMG excluyendo a las participantes que presentaron un índice HOMA-IR >1.6 (Reyes-Muñoz et al., 2017) y que se clasificaban en el intervalo de sobrepeso u obesidad.

El análisis de datos final se realizó con un tamaño de muestra final de 31 mujeres embarazadas, que cumplían con todos los criterios de selección del estudio, además de concluir su participación durante los tres trimestres de embarazo. Las participantes fueron clasificadas en dos grupos de estudio: mujeres diagnosticadas con DMG ($n=19$) y mujeres aparentemente sanas (sin DMG) ($n=12$), donde el grupo que no desarrolló la enfermedad fue el control (García Mejía, 2021).

A partir de los registros preliminares se realizó la selección de datos clínicos y bioquímicos relevantes de las participantes de ambos grupos para su análisis: edad materna, antecedentes familiares de DMG, antecedente de DMG en embarazos previos, abortos recurrentes, número de gestaciones, IMC pregestacional y las determinaciones séricas de glucosa basal, perfil de lípidos obtenidas durante el reclutamiento. Los datos fueron sometidos a pruebas estadísticas de significancia para determinar el valor de p .

6.3. Historia clínica de las mujeres embarazadas con DMG y sin DMG

Con respecto a los parámetros clínicos evaluados se encontraron diferencias significativas en los dos grupos de estudio en las siguientes variables: edad materna (29.00 vs 23.92, $p=0.0091$), IMC pregestacional (28.43 vs 20.27, $p<0.0001$), IMC primer trimestre (29.03 vs 20.92, $p<0.0001$), IMC segundo trimestre (30.41 vs 23.57, $p=0.0003$), IMC tercer

trimestre (31.39 vs 24.45, $p=0.00002$), gravidez (2.63 vs 1.66, $p=0.0284$) y antecedentes familiares de DT2 (15 vs 4, $p=0.0111$) (García Mejía, 2021). Se ha descrito que la presencia de ciertos factores de riesgo como los parámetros descritos pueden estar asociados con el desarrollo de la enfermedad en una mujer embarazada.

En el cuadro 4 se presentan nuevos parámetros clínicos y antropométricos contemplados que podrían proporcionar información adicional sobre el impacto de los factores de riesgo que mostraron diferencia significativa.

Cuadro 4. Paramétricos clínicos y antropométricos de las mujeres embarazadas sin DMG y con DMG durante la gestación.

Parámetros clínicos y antropométricos		Grupos de estudio		Significancia valor de p
		Sin DMG (n=12)	Con DMG (n=19)	
Edad materna avanzada (años)		3 (25.00%)	9 (47.4%)	0.2130
IMC Pregestacional ¹	Bajo peso	3 (25.0%)	0 (0%)	0.0218
	Normopeso	9 (75.0%)	6 (31.6%)	0.0185
	Sobrepeso	0 (0%)	5 (26.3%)	0.0523
	Obesidad	0 (0%)	8 (42.1%)	0.0091
GWC ²	1er trimestre	5 (41.7%)	4 (21.1%)	0.2181
	2do trimestre	6 (50.0%)	3 (15.8%)	0.0410
	3er trimestre	1 (8.3%)	1 (5.3%)	0.7347

Todos los resultados son presentados en n (%). Los valores de p marcados en negritas indican diferencia significativa ($p<0.05$) mediante la prueba de Chi cuadrada. Los datos se expresan en: ¹kg/m², ²kg. DMG: Diabetes mellitus gestacional; IMC: Índice de masa corporal, GWC: Aumento de peso gestacional.

Aunque no se encontró diferencia significativa en la EMA entre ambos grupos de estudio, se puede observar que el grupo de mujeres con DMG presentó mayor incidencia (75%) a comparación del grupo control.

La edad en la mujer es un factor que se ha evaluado con anterioridad por su impacto en el desarrollo de la enfermedad. En un estudio realizado por (Lao et al., 2006) evaluaron a 16,383

mujeres embarazadas, las cuales fueron clasificadas en diferentes intervalos de edad materna para encontrar la asociación entre la edad materna y el desarrollo de la DG, se encontró que el riesgo de desarrollar DMG aumenta significativamente y progresivamente a partir de los 25 años (2.59, 1.84-3.67) siendo más marcado en el grupo de ≥ 40 años (15.90, 10.62-23.80) a comparación de las mujeres que tenían una edad menor a 20 años.

De acuerdo a la Guía para el diagnóstico y tratamiento de diabetes en el embarazo (IMSS, 2016) de nuestro país, se establece que una edad materna avanzada (EMA) a partir de 30 años es un factor de riesgo para la mujer ya que está relacionado con defectos en el metabolismo de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos (He et al., 2022).

Un estado más exacerbado de RI, aumenta el número de complicaciones y resultados adversos del embarazo en el que los cambios hormonales y metabólicos, así como el envejecimiento y la disfunción del endotelio incrementan el riesgo de desarrollar RI, elevando la probabilidad de riesgo de desarrollar DM u otras enfermedades metabólicas (Flores-López et al., 2023; IMSS, 2016; Li, Ren, et al., 2020). Por otro lado, también se ha visto que el envejecimiento del tejido adiposo aumenta la inflamación y esto a su vez está asociado con un mayor estrés oxidativo por la disfunción mitocondrial y menor capacidad antioxidantes (Z.-Z. Wang et al., 2023).

El índice de masa corporal (IMC) pregestacional es un parámetro importante a considerar en la mujer, se establece que una IMC > 25 kg/m² es indicador de sobrepeso y obesidad, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de la DG. De las 31 participantes, el 9.68% presentaron bajo peso, 48.39% normopeso, 16.13% sobrepeso y 25.81% obesidad; aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en la clasificación de normopeso se pudo observar diferencias estadísticas en las otras categorías de IMC.

Una de las ventajas sobre la evaluación antropométrica es que contempla la altura durante todo el curso de la gestación, además se ha evaluado la relación entre el IMC pregestacional y el riesgo de complicaciones obstétricas, llegándose a considerar como un predictor de DMG (S. Zhang et al., 2022). Sin embargo, es importante considerar contemplar grupos de estudios homogéneos para cada grupo, lo cual podría permitir evaluar el impacto del IMC en el desarrollo de la enfermedad.

En un estudio realizado por (Mi et al., 2021) se evaluaron a 156 mujeres en las 24-28 SDG, donde encontraron que el IMC pregestacional era un factor de riesgo para que la participante presentará niveles aumentos de la glucosa en ayunas durante la PTOG, además que las mujeres con sobrepeso pregestacional diagnosticadas con DG presentaban un riesgo de 4,583 veces mayor con respecto a las participantes con normopeso ($p=0.021$) de presentar aumento en los niveles séricos de glucosa en ayunas, sin embargo, el IMC pregestacional no era un factor de riesgo para que una mujer presente niveles aumentados de glucosa 1 h y 2 h postcarga en la PTOG.

Por otro lado, se sabe que durante el embarazo es normal que haya un aumento de peso en la mujer, sin embargo, este debe ser controlado para evitar complicaciones. Esta ganancia de peso se puede exacerbar debido al estado de resistencia a la insulina que se ve más marcado en el segundo trimestre por la acumulación de grasa en función del desarrollo fetal (Suárez-Cruz et al., 2023).

Los cambios moleculares que suceden en el adipocito durante el embarazo condicionan el estado de RI en la mujer afectado el metabolismo de los hidratos de carbono, así como la cascada de señalización de la insulina y por ende repercutiendo en la secreción de la hormona favoreciendo el desarrollo de la DMG (Suárez-Cruz et al., 2023).

Aunque en cada uno de los trimestres, hubo participantes que presentaron ganancia de peso por arriba de lo establecido, en la evaluación final solo se encontró 1 participante de cada grupo que presentaba una GWC por arriba de los valores de referencia, por lo que es importante tomar en consideración el estado nutricional, la historia clínica, los antecedentes familiares, así como el contexto socioeconómico de cada individuo.

Por otra parte, el número de embarazos previos fue mayor en las mujeres con DG con respecto al grupo control (2.63 vs 1.66, $p=0.284$), aunque el antecedente de abortos (0.15 vs 0.16, $p=>0.9999$), número de partos (0.84 vs 0.25, $p=0.1298$) y número de cesáreas (0.63 vs 0.25, $p=0.4163$) fueron variables que no presentaron diferencia estadísticamente significativa. En la literatura, estas variables no están consideradas como un factor de riesgo para el desarrollo de DG, la exposición constante a cambios metabólicos, hormonales y de estilo de vida en función al desarrollo fetal, pueden tener repercusiones en el metabolismo de

la glucosa en la mujer, dentro de estos cambios se destaca el decremento en la sensibilidad a la insulina (<50%) (Berggren et al., 2015; Huillca-Briceño, 2016; B. Liu et al., 2020).

Por otro lado, en un estudio realizado en China se encontró que las mujeres con una edad ≥ 30 años y un IMC pregestacional $< 24 \text{ kg/m}^2$, pero con ≥ 3 embarazos previos presentaban un riesgo de 1.27 (IC 95%, 1.05-1.54) mayor de desarrollar DMG, mientras que las mujeres que habían tenido 2 gestaciones previas no tenían asociación con la enfermedad (B. Liu et al., 2020), por lo que es importante tomar en cuenta variables como una mayor acumulación de grasa corporal, la redistribución central de la grasa corporal, así como una disminución en la actividad física o el aumento en el consumo de calorías afectan el metabolismo materno, sin embargo, se deben considerar los factores ambientales y genéticos de cada individuo

El tener un antecedente familiar de DT2 en las mujeres embarazadas también es considerado un factor de riesgo para padecer DMG. En el caso del grupo con DMG presentaron mayor incidencia con respecto al grupo control (78.9% vs 33.3%, $p=0.0111$), aunado a esto es importante tomar en cuenta otras variables como el estado nutricional, la actividad física, el estilo de vida previo y durante la gestación, así como los factores genéticos que pueden predisponer a la mujer. Aunque la presencia de antecedentes familiares con DT2 aumenta la probabilidad de desarrollar DG, es importante destacar que las intervenciones mediante tratamientos no farmacológicos como la modificación de la dieta y la implementación de ejercicio físico pueden ayudar en la prevención o control de la DMG (Botana López, 2024).

La presencia de factores de riesgo en las mujeres embarazadas es importante para la interpretación y el diagnóstico de la DG. Actualmente el diagnóstico desde semanas tempranas de gestación solo es realizado cuando el médico considera que la mujer puede tener señales de alerta, sin embargo, la realización de la prueba diagnóstica desde el primer trimestre puede no tener la sensibilidad adecuada para dar un resultado correcto, por ello la búsqueda de nuevos marcadores biológicos o nuevas estrategias metodológicas permite profundizar en la comprensión de la enfermedad y la detección precoz.

6.4. Parámetros bioquímicos de las mujeres embarazadas con DMG y sin DMG

A partir de las muestras séricas obtenidas en el reclutamiento se realizó el diagnóstico de DMG mediante la PTOG de acuerdo a los lineamientos de la ADA (ElSayed et al., 2025), en las 24-28 SDG. Demostrando que el grupo con DMG tuvieron concentraciones más altas de glucosa 1 h (175.21 ± 29.41 vs 96.83 ± 26.64 , $p < 0.0001$) y 2 h postcarga (142.42 ± 28.95 vs 92.33 ± 22.07 , $p < 0.0001$) con respecto al grupo control (Figura 1).

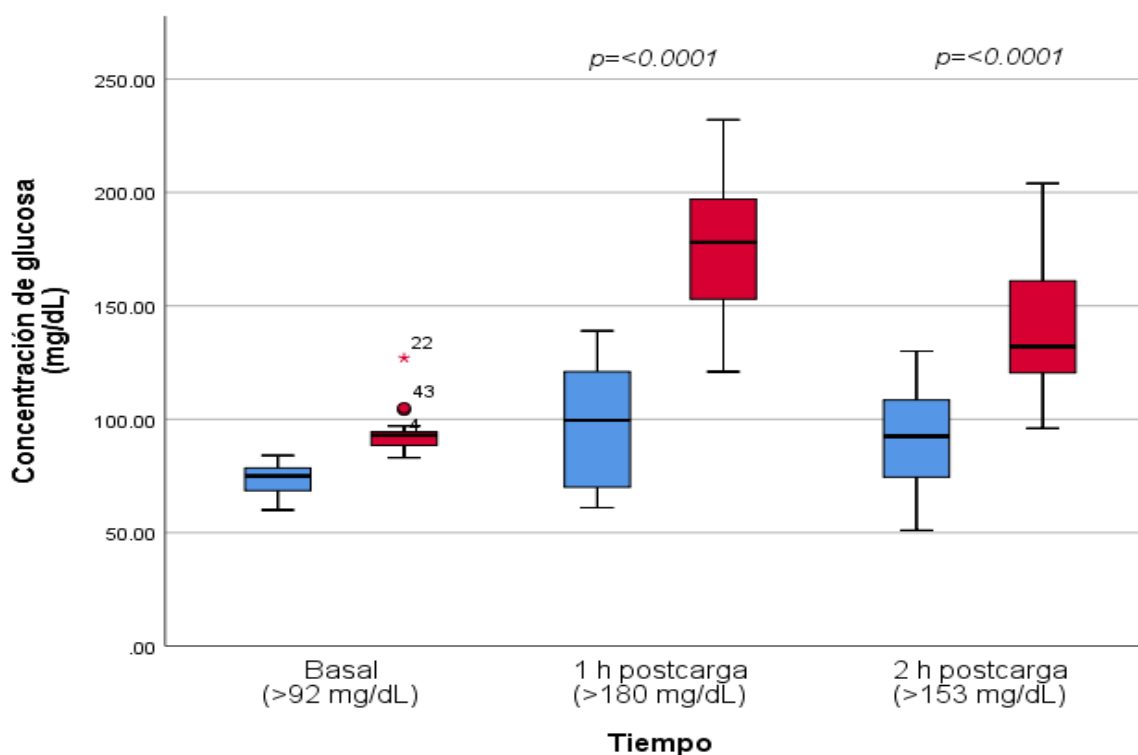


Figura 1. Determinación de las concentraciones séricas de glucosa basal, 1 h y 2 h postcarga durante para PTOG presentados en las participantes en el segundo trimestre de embarazo. Los resultados se expresan como mediana; las barras corresponden al rango inter-cuartil, los puntos individuales representan los valores atípicos. Los valores de p indican diferencia significativa ($p < 0.05$) mediante la prueba t-test o la prueba U de Mann-Whitney. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional; PTOG: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa.

Por otro lado, se observó que la hiperglucemia en el grupo con DMG fue constante en los tres trimestres de gestación con respecto al grupo control ($p < 0.0001$), incluso reportando un aumento del 25.6% en el primer trimestre, 28.1% en el segundo trimestre y 29.1% en el tercer en comparación con el grupo sin DMG (García Mejía, 2021) (Figura 2).

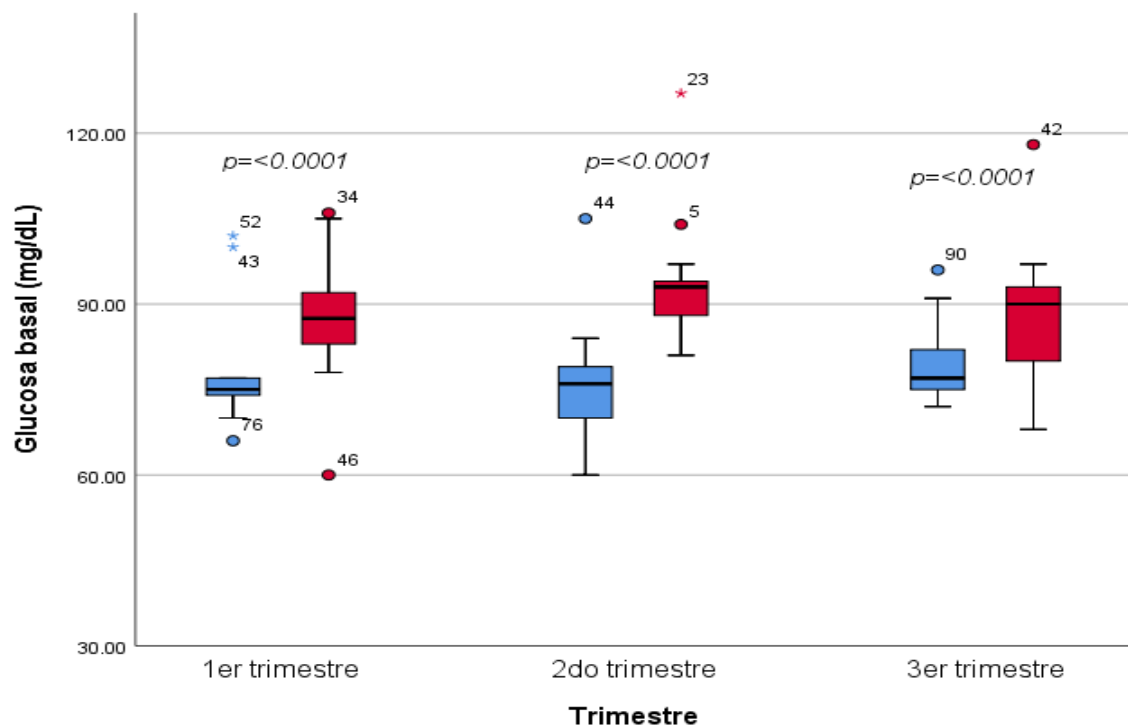


Figura 2. Comparativo de la cuantificación de la glucemia en ayuno presentados en las participantes con y sin DMG durante los tres trimestres de embarazo. Los resultados se expresan como mediana; las barras corresponden al rango inter-cuartil, los puntos individuales representan los valores atípicos. Los valores de p indican diferencia significativa ($p < 0.05$) mediante la prueba t-test o la prueba U de Mann-Whitney. (DMG: Diabetes *mellitus* gestacional).

El diagnóstico mediante la PTOG es empleado en el área clínica, así como en la investigación para la evaluación de la tolerancia a la glucosa en diferentes individuos, donde los puntos de corte varían de acuerdo al grupo de estudio evaluado. Dentro de las ventajas del empleo de la PTOG es que es una prueba accesible además de que se puede medir indirectamente la sensibilidad a la insulina en ayunas como las que son estimuladas por la glucosa (post carga). La disminución de la sensibilidad a la insulina a pesar del aumento de las concentraciones de

la insulina es debido a que la producción de la glucosa hepática no es suprimida de la forma correcta, lo que lleva a un aumento en las concentraciones de la glucosa basal (M. E. Chen et al., 2018).

Las mujeres que desarrollan DG se caracterizan por presentar hiperglucemia en sangre previamente a su diagnóstico y al embarazo. La prevalencia media de DMG en México es del 13.2%, es decir, que al menos 1 de cada 10 mujeres mexicanas padecen la enfermedad las cuales tienen una mayor probabilidad por pertenecer a un grupo étnico de riesgo (IMSS, 2016; Yuen et al., 2018). De acuerdo a un informe emitido por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), los síntomas suelen manifestarse entre los 6 y 7 meses de gestación complicando aún más el diagnóstico temprano (Parra-Cabrera et al., 2024).

La naturaleza multifactorial de la DG tiene un papel importante en cada individuo, tomando en cuenta las predisposiciones genéticas y la inflamación. La respuesta inflamatoria en las mujeres que desarrollan DMG favorece la hiperglucemia, además de aumentar los niveles de las concentraciones de citocinas proinflamatorias y otros marcadores inflamatorios, afectando la sensibilidad a la insulina y aumentando la probabilidad de complicaciones materno fetales, dificultando más el embarazo con el desarrollo de la preeclampsia o aumentando la probabilidad de un parto prematuro, la muerte fetal, o predisponiendo más al futuro infante a padecer DT2 u obesidad (Ray et al., 2024).

Por otra parte, se realizó la determinación de los niveles séricos del perfil de lípidos en cada una de las intervenciones, observándose alteraciones en cada uno de los marcadores del perfil lipídico en el grupo con DMG con respecto al grupo sin DMG (Figura 3). Presentando niveles más aumentados de colesterol total a diferencia del grupo control en el primer trimestre (10.6%; $p=0.0456$), sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los otros dos trimestres. Además, se observó que las mujeres con DMG presentaron niveles disminuidos de c-HDL con respecto a las mujeres sin DMG en cada uno de los trimestres, y se obtuvo una diferencia significativa en el primer trimestre ($p=0.03339$).

Con respecto a los niveles de triglicéridos, las participantes que desarrollaron la enfermedad tuvieron concentraciones más elevadas, en comparación de las mujeres sanas en cada uno de las intervenciones (51.8%, 30.0% y 28.8%, respectivamente). Se observaron diferencias

significativas en las primeras ($p=0.0050$) y últimas semanas de gestación ($p=0.0277$). Sin embargo, ambos grupos eventualmente presentaron elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos conforme avanza el embarazo lo cual se da en función del desarrollo fetal.

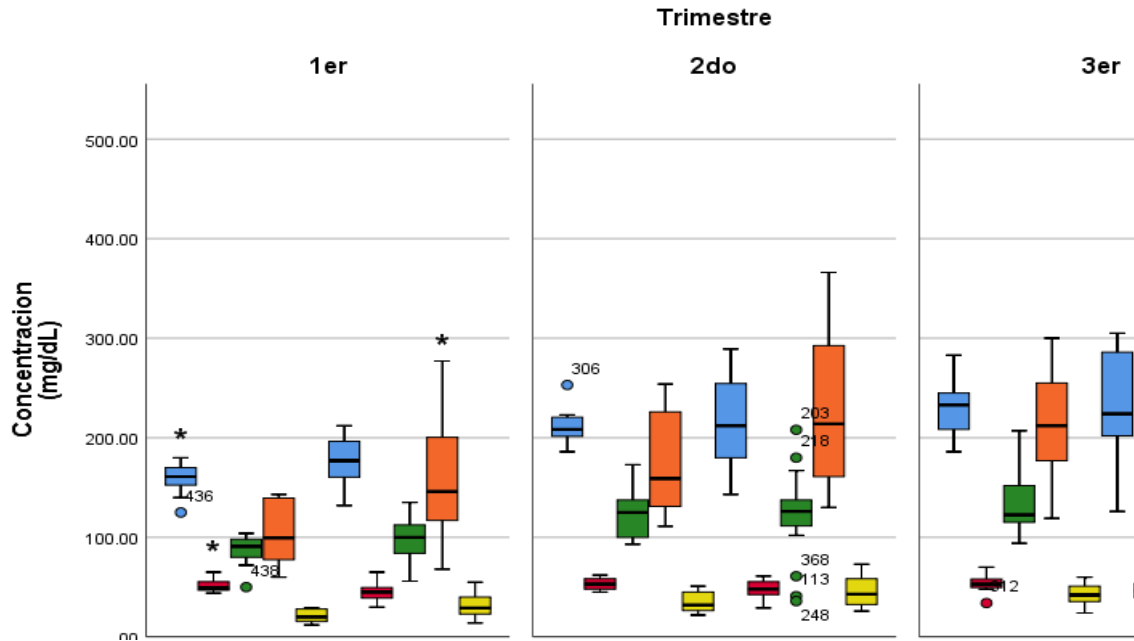


Figura 3. Determinación de las concentraciones séricas del perfil lipídico de las mujeres embarazadas sin y con DMG en los tres trimestres de gestación. DMG: Diabetes mellitus gestacional, c-HDL: Lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: Lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad. Los resultados se expresan como mediana; las barras corresponden al rango intercuartil, los puntos individuales representan los valores atípicos. Los valores de p indican diferencia significativa ($p<0.05$) mediante la prueba t-test o la prueba U de Mann-Whitney. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional.

Se ha investigado la relación que existe entre las alteraciones en el metabolismo de lípidos con el desarrollo de la DMG, en parte que es una función normal, ya que en etapas tempranas del embarazo sucede una acumulación de grasa por un aumento en la síntesis lipídica estimulada por los estrógenos placentarios así como por la hiperfagia. Sin embargo, cerca del último trimestre la acumulación de grasa se ve detenida ya que la lipoprotein lipasa del tejido adiposo disminuye su actividad lo que hace que haya una hiperlipidemia donde se ve más marcado el aumento de las concentraciones de los triglicéridos (Ryckman et al., 2015). No obstante, las mujeres que desarrollan DMG suelen presentar hipertrigliceridemia durante

toda la gestación, lo cual puede estar asociado con una acumulación de los niveles de AGL por el crecimiento del tejido adiposo empeorando el estado de resistencia a la insulina que se nota más exacerbada en las mujeres embarazadas que desarrollan DMG y a su vez esto conllevando a una dislipidemia donde los niveles séricos del c-VLDL, c-LDL y las lipoproteínas de densidad intermedia. La dislipidemia marcada en las mujeres con DMG también está asociada con una mayor probabilidad de complicaciones materno-fetales como son la macrosomía y preeclampsia (Ryckman et al., 2015; Ferriols et al., 2016).

6.5. Análisis metabolómico dirigido en muestras séricas de mujeres embarazadas con y sin DMG

6.5.1. Búsqueda de redes metabólicas alteradas en mujeres embarazadas con y sin DMG en primer trimestre de gestación

El análisis metabolómico se realizó mediante el enfoque llamado pseudo dirigido, en el que se realiza la adquisición de metabolitos en modo no dirigido para posteriormente realizar la búsqueda de metabolitos de interés mediante la creación de una librería que incluye la fórmula molecular, aductos, masa exacta, iones fragmento y se estableció un error de masas <10 ppm. Se realizó la búsqueda de 11 ácidos grasos y 67 fosfolípidos, de los cuales se identificaron 58 metabolitos que discriminaban entre los dos grupos de estudio.

Se llevó a cabo la identificación de redes metabólicas y de señalización, así como las funciones biológicas relevantes que participan en el desarrollo de la DMG, de esta forma predecir la activación y/o inhibición de factores de transcripción y poder comparar las vías modificadas en nuestros grupos de estudios, lo que nos permitió detectar que existían alteraciones en las redes metabólicas que están asociadas con la inflamación.

Se hizo la selección de variables a procesar, en los cuales se tomó en cuenta los siguientes tipos de datos expresión: expr ratio (0, +INF), expr Fold change (-INF, -1) (1, +INF) de los metabolitos, donde una proporción de 1 es indicativa que no hay cambios en la expresión, una relación >1 significa un aumento en la expresión (regulado a la alta) y una relación <1 apunta a una disminución de la expresión (regulado a la baja).

Aunado a esto, se realizó el acondicionamiento de la corrida del análisis, seleccionando tipo de análisis: metabolómico, punto de corte: no aplica; redes: redes de interacciones incluyendo moléculas endógenas y genes directas e indirectas, 70 moléculas por red; nodos: todos; fuentes: cualquier tipo de base de datos; tipo de especie: todas; tipo de células: todas (sangre) y un punto de corte para el fold-change (FC) de 1.3 para los metabolitos. Este análisis permitió la visualización de las vías canónicas previamente reportadas y establecidas, los mapas de enfermedades y funciones biológicas asociadas, así como las redes metabólicas relacionadas o alteradas en nuestros grupos de estudio.

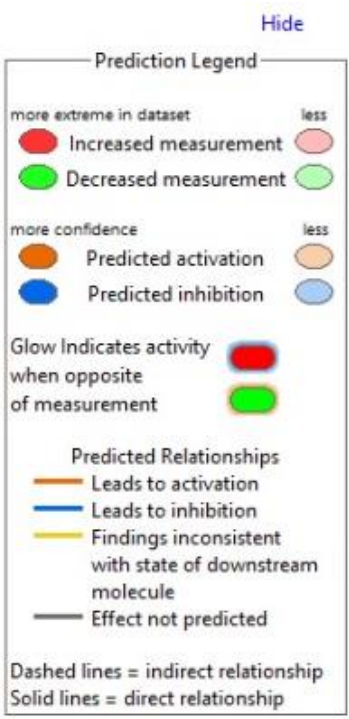
Para el presente proyecto fue de interés las interacciones de las redes metabólicas que se encontraron, ya que se pudo encontrar que existían rutas metabólicas asociadas con inflamación que permitían la discriminación entre las mujeres con DMG de aquellas que no desarrollaron la enfermedad. El software proporciona un esquema de las predicciones que hay entre cada una de las moléculas involucradas en nuestros grupos de estudio (Cuadro 5).

En la Figura 4 se muestra la red filtrada por tipos de enfermedades en el que se encuentran alteraciones de las moléculas endógenas y genes que participan en las funciones de acumulación, activación, movimiento celular, agrupación y polarización de macrófagos M2, los cuales juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. Las vías metabólicas se encuentran interconectadas, puesto que la respuesta inflamatoria de los macrófagos antiinflamatorios e inflamatorios presentan una dependencia del metabolismo de la glucosa, siendo primordial para su activación.

La infiltración de los macrófagos en el tejido adiposo juega un papel importante en el desarrollo de enfermedades metabólicas debido a una interacción compleja entre el sistema inmune y los tejidos metabólicos (Bilan et al., 2009; Van den Bossche et al., 2017). Destacando que varias de las vías convergen con la vía de señalización de la insulina, la cual es fundamental para la homeostasis de la glucosa en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo blanco. Una de los mecanismos importantes de las mujeres que desarrollan DMG es el estado de RI exacerbado que presentan, debido a que la acción de la insulina cumple diferentes funciones en distintos tipos celulares por ende a su vez la RI de la misma

forma presenta múltiples ramificaciones funcionales en los diferentes tejidos diana de la insulina.

Cuadro 5. Simbología de la leyenda de predicciones presentes en las redes metabólicas de las mujeres con y sin DMG.

	Intensidad
	Círculo rojo: Medición aumentada
	Confianza
	Círculo verde: Medición disminuida
	Relaciones predichas
	Círculo naranja: Predicción inhibida
	Círculo azul: Predicción activada
	Subrayado azul*: Activación cuando hay disminución en la medición
	Subrayado naranja*: Inhibición cuando hay aumento en la medición
	Línea naranja: Conduce a activación
	Línea azul: Conduce a inhibición
	Línea amarilla: Resultados inconsistentes con el estado de la molécula descendente
	Línea negra: Efecto no predicho
	Líneas discontinuas: Relación indirecta
	Línea sólida: Relación directa

Explicación de la simbología presentada en las redes metabólicas generadas con el software IPA (*Ingenuity Pathway Analysis*, QIAGEN, EEUU). *El subrayado indica actividad cuando es opuesta a la medición.

Por otro lado, también la meta inflamación es un mecanismo característico de la DMG ya que la respuesta inflamatoria es clave para la RI debido a que es un impulsor paracrino/endocrino. Esta RI inducida por la inflamación es un modelo de doble impacto, ya que la activación de los macrófagos es secundada por los factores paracrino y/o endocrinos que favorecen la RI en los adipocitos, miocitos y hepatocitos. Cuando el tejido adiposo blanco se inflama, los macrófagos residentes y los derivados de los monocitos son activados junto con otros tipos de células inmunitarias en el entorno inflamatorio del tejido adiposo.

Algunos autores establecen que los macrófagos del tejido adiposo activadas de forma metabólica no se pueden clasificar de forma normal como M1-proinflamatorio/M2-antiinflamatorio, sino que pareciera que estas células adoptan un tercer estado de polarización por la exposición a ácidos grasos como el palmitato. Aunado a la activación de los macrófagos del TA, también la síntesis de citocinas inflamatorias participa en el desarrollo de la RI, dentro de las más conocidas está el TNF- α , IL-6, IL-1 β (Petersen & Shulman, 2018).

De acuerdo al análisis realizado se encontró que ciertos ácidos grasos eran partícipes en la alteración de la respuesta inflamatoria de las mujeres embarazadas que desarrollaron DMG como: ácido linoleico, ácido oleico, ácido araquidónico, ácido esteárico, ácido palmítico. Se sabe que los ácidos grasos libres contribuyen en la RI alterando la secreción de la insulina, así mismo, el aumento de los AGL circulantes están relacionados con la inflamación ya que inducen la respuesta proinflamatoria en el organismo y el deterioro de la función endotelial en las mujeres embarazadas sanas (X. Chen et al., 2019). Una de las formas en las que actúan los AGL es afectando al receptor toll-like 4 (TLR-4) y activando a los macrófagos del TA conllevando a la secreción de citocinas inflamatorias y activando la lipólisis en los adipocitos, promoviendo por ende a la supresión de la señalización de la insulina (Hommelberg et al., 2010; Yazıcı & Sezer, 2017).

Así mismo, desde hace muchos años, Randle y colaboradores en 1963 establecieron una hipótesis sobre la existencia de un ciclo de glucosa-ácidos grasos, la cual se basa en que la selección oxidativa del sustrato sigue una relación recíproca controlada por el suministro de sustrato, es decir, que la disponibilidad de AG promueve la oxidación de grasas mientras inhibe la oxidación de glucosa y viceversa; donde se establece que la oxidación de las grasas puede impulsar la acumulación del acetil-CoA y NADH en la mitocondria ocasionando la inhibición de la enzima fosfofructoquinasa conllevando a que el piruvato no entre de forma correcta a la mitocondria y sea oxidado, por lo que la inhibición de la vía glucolítica puede llevar al incremento intracelular de las concentraciones de la glucosa y glucosa-6-fosfato y a su vez impactando en la sensibilidad de la insulina (Petersen & Shulman, 2018).

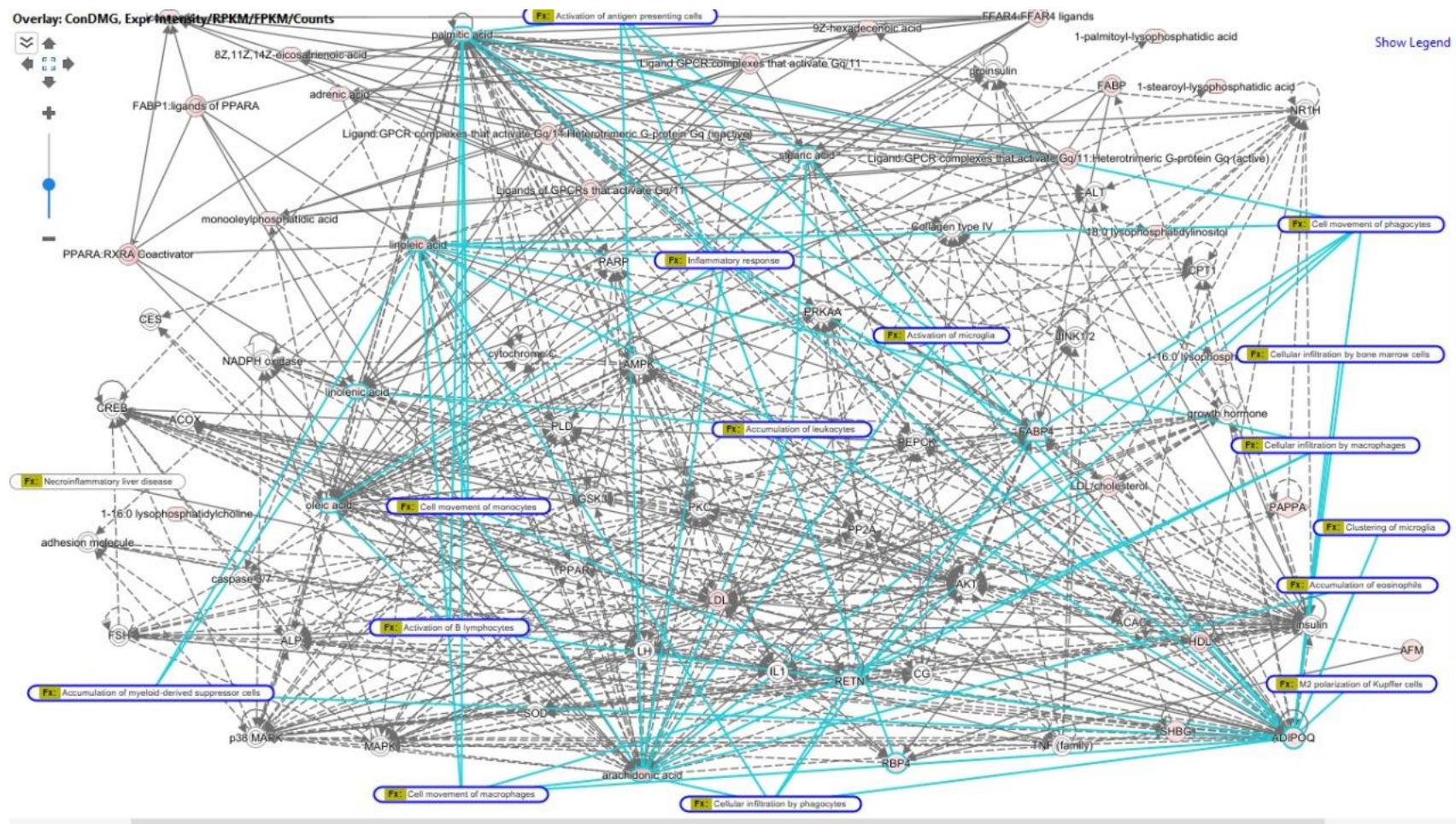


Figura 4. Funciones metabólicas alteradas asociadas con la respuesta inflamatoria en el grupo de mujeres con DMG en el primer trimestre de gestación a través del software IPA. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional; IPA: *Ingenuity Pathway Analysis*.

Por otro lado, se encontraron proteínas alteradas en las redes metabólicas de las mujeres embarazadas con DMG como la resistina, la adiponectina, la proteína transportadora de retinol (RBP4), las cuales también juegan un papel importante en el desarrollo de la RI.

La resistina es una hormona rica en cisteínas, principalmente secretada por el tejido adiposo, siendo inducida su producción durante la adipogénesis. Tiene un papel importante en el desarrollo de la DT2, pues puede llegar a deteriorar la señalización de la insulina en los islotes pancreáticos, inducir la expresión de SOCS3 e inhibir la fosforilación de AKT, también puede ocasionar el desarrollo de la RI en las células β del páncreas, el hígado, los músculos y el TA. Afectando al metabolismo del glucógeno y reduciendo la sensibilidad a la insulina a nivel hepático, inhibiendo la fosforilación de la proteína quinasa activada por adenosina monofosfatos hepática conllevando a la disminución de la beta-oxidación y el aumento de la esterificación de los ácidos grasos en TG y por ende la acumulación de los lípidos (Siddiqui & George, 2017).

Se ha reportado que la insulina estimula la secreción de la resistina en la placenta y tiene un papel importante en la inducción de la RI en el embarazo; aunque durante la gestación los niveles de esta hormona aumentan de forma gradual, viéndose más marcado en el tercer trimestre; esta variación de los niveles de la resistina en la mujer gestante se debe al aumento de la RI o el aumento del depósito de la grasa visceral y la secreción de la placenta de la proteína (Siddiqui & George, 2017).

En el caso de la RBP4 es una proteína secretada por el hígado y el tejido adiposo blanco, dentro de lo que se comprende en cómo esta proteína está involucrada en el desarrollo de la RI se cree que es por la activación directa de los programas lipogénicos hepatocelulares, así como la activación de los macrófagos del TA. El aumento en la secreción de la RBP4 está relacionado con el decremento de la expresión del GLUT4 en los adipocitos, conllevando al incremento de la gluconeogénesis hepática y la reducción de la captación de glucosa en el músculo dando como resultado la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa y diabetes (Leca et al., 2024).

Actualmente, ya existe más literatura que evidencia que la diabetes gestacional es un estado proinflamatorio parecido a la DT2; así como, que la hiperglucemia y el estrés oxidativo son

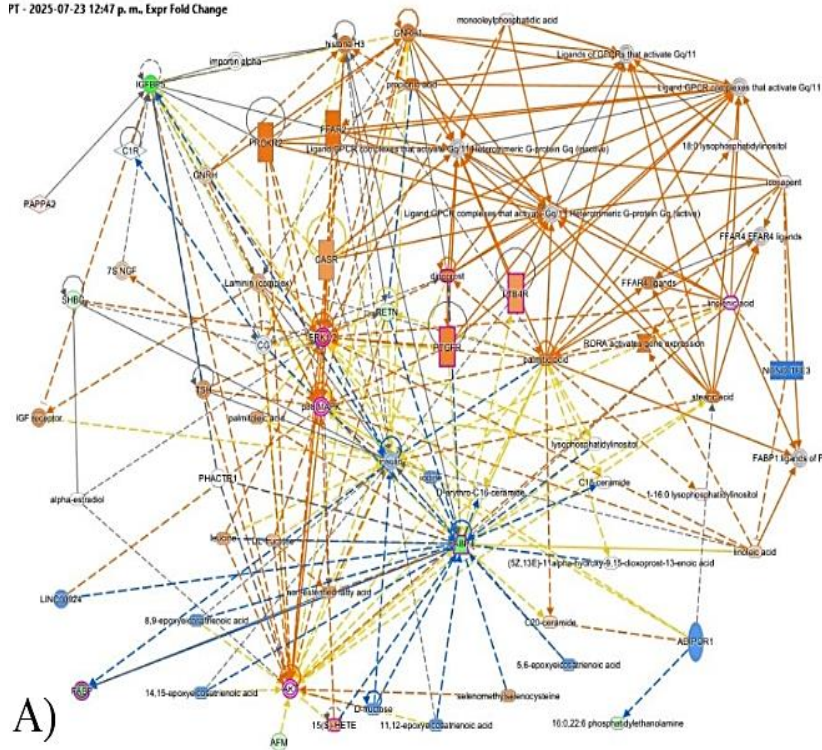
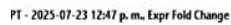
dos factores que están relacionados con el aumento de la producción de las citocinas proinflamatorias que se suma a esta lista multifactorial en el desarrollo de la enfermedad.

Conforme se fue avanzando el análisis de las vías metabólicas se encontraron alteraciones en la señalización de los eicosanoides y el docosahexaenoico (A) así como el metabolismo del ácido araquidónico (B) (Figura 5), los cuales se sabe que juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria. En la mujer, los eicosanoides participan en el mantenimiento del periodo menstrual, el proceso de implantación del embrión, la gestación y el parto, siendo importante y fundamental en cada una de estas condiciones fisiológicas normales, sin embargo, es prioritario que las señales inflamatorias estén reguladas para el correcto funcionamiento, sin embargo, estos procesos fisiológicos están asociados con la liberación de EROs y como se sabe el estrés oxidativo está involucrado con patologías llegando a causar respuestas negativas en el curso de la vía metabólica del AA, como es la DMG (Kikut et al., 2020; Szczuko et al., 2020).

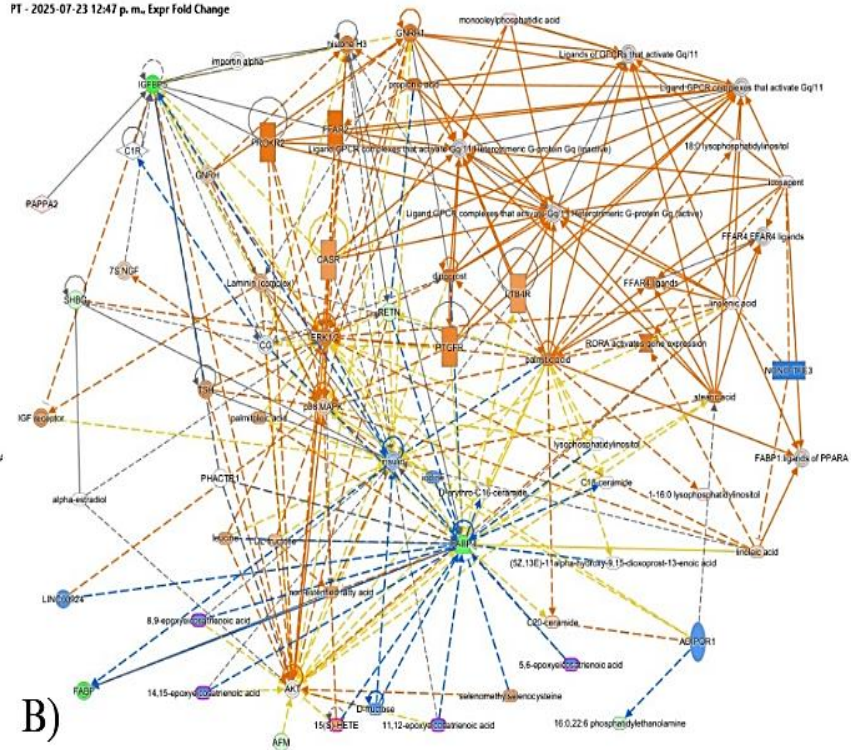
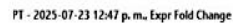
Los eicosanoides son producidos a partir de AGPI ω -3 generando mediadores lipídicos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) los cuales tienen funciones antiinflamatorias y protectoras en enfermedades como la diabetes y también son producidos a partir de AGPI ω -6 como el ácido araquidónico (AA) (Baynes et al., 2018; Umamaheswaran et al., 2018).

Se ha demostrado que los n-3 sintetizados de forma endógena tiene la capacidad de proteger a las células β ; así como, una dieta rica en este tipo de AG puede reducir los niveles de glucosa en sangre en personas con diabetes. La suplementación dietética con EPA/DHA se ha implementado en humanos con DT2 presentando una mejoría en las concentraciones del perfil lipídico, disminuyendo los niveles de TG lo cual está relacionado con un aumento en la secreción de insulina (Baynes et al., 2018).

Sin embargo, en las mujeres con DMG, los n-3 son importantes para el desarrollo y la función de las células de SN, en especial el DHA ya que es la principal fuente de DHA para el feto. Niveles disminuidos de n-3 en mujeres con DMG influyen de forma negativa en el crecimiento fetal y el desarrollo metabólico debido a la transferencia ineficiente de nutrientes por medio de la placenta (Mhatre et al., 2025).



A)



B)

Figura 5. Genes y moléculas endógenas alteradas involucradas en las mujeres con y sin DMG en el primer trimestre de embarazo asociadas a la inflamación. A) Red de eicosanoides y ácido docosahexaenoico (DHA); B) Red de ácido araquidónico. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional. IPA: *Ingenuity Pathway Analysis*.

Por otro lado, el AA es el precursor principal de los eicosanoides proinflamatorios en los macrófagos, que se encuentra en las membranas de fosfolípidos donde compete con los ácidos n-3 por el metabolismo y con los productos por los receptores (Kikut et al., 2020). A través del metabolismo del AA se originan tres vías como son la ciclooxigenasa, la lipoxigenasa y el citocromo P450 epoxigenasa para la producción de los eicosanoides como los prostanoïdes, leucotrienos y tromboxanos, los cuales intervienen en la interacción entre las células inmunitarias y las epiteliales para la producción de citocinas y el reclutamiento de más leucocitos en el sitio, estos compuestos tienen funciones paracrinas y autocrinas por lo que contribuyen en la regulación de la inflamación, la función renal y la función vascular (Luo & Wang, 2011; Umamaheswaran et al., 2018).

Dentro de los metabolitos de la COX que se han investigado más en relación con la RI o la DM, se ha visto que la isoforma COX-2 es la que mayormente se encuentra en las células de los islotes pancreáticos en condiciones basales o estimulada por la IL-1 β , siendo la enzima principal que se encarga de la producción de la prostaglandina E2 (PGE₂) en las células beta pancreáticas; por lo que se ha postulado que durante los procesos inflamatorios el aumento de la secreción de la IL-1 β promueve los niveles de PGE2 por medio de la COX-2 en los islotes conllevando al decremento en los niveles de AMPc y de la secreción de insulina estimulada por la glucosa (Luo & Wang, 2011).

Con respecto a los metabolitos de la vía LOX, se ha visto que 15-HETE, LTB₄ y LTC₄ pueden inhibir la liberación de la insulina, así como el 12-HPETE puede mediar la potencia de la secreción de la insulina; estipulando que los metabolitos de esta vía tiene la capacidad de encender la señal para la secreción de insulina estimulada por la glucosa, sin embargo, los metabolitos derivados del glutatión transforman esta señal en una respuesta de apagado por medio de un bucle de retroalimentación negativa. Los productos de 12-LOX están relacionados con la patogénesis de la DT1 y 2, debido a que inducen la apoptosis en las células beta. Además, que las enzimas de la vía LOX se encargan de catalizar la oxigenación de AA en mediadores lipídicos, mediando la expresión de citocinas y quimiocinas en tejido adiposo y los islotes pancreáticos (Luo & Wang, 2011).

Los compuestos metabólicos derivados del metabolismo de los eicosanoides, DHA y el AA, tienen funciones primordiales en la patogénesis de enfermedades metabólicas como la DG así mismo como en las complicaciones relacionadas con la enfermedad. Aunque es un tema que se ha investigado con anterioridad, sigue haciendo falta descubrir los mecanismos involucrados al desarrollo de la DG.

En la figura 6 se muestran las moléculas alteradas que están involucradas en la señalización de la IL-6 (A) así como aquellas que participan en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos (B) en las mujeres embarazadas con y sin DMG durante el primer trimestre de gestación.

La IL-6 al ser una citocina pleiotrópica puede regular diferentes procesos fisiológicos entre ellos la respuesta inmunitaria y la inflamación, debido a su capacidad pro y antiinflamatoria por lo que se ha identificado como un mediador relacionado con la inflamación crónica de bajo grado que está asociada con la RI. Por otro lado, se ha encontrado en diferentes estudios niveles aumentados de la IL-6 en mujeres que desarrollan DMG a comparación de las mujeres embarazadas sanas, lo que sugiere que esta citocina contribuye en el desarrollo de la intolerancia a la glucosa durante la gestación (Kuźmicki et al., 2014). Durante el embarazo, la IL-6 es producida por el TA, la placenta y las células inmunitarias lo que ocasiona la activación de vías de estrés intracelular como es la cinasa N-terminal c-Jun (JNK) y el inhibidor de la cinasa Kappa (IKK) ocasionando que el IRS-1 se fosforile en serina, además de una alteración descendente a través de la vía PI3K/Akt ocasionando una disminución del GLUT4. Así mismo la IL-6 participa en la producción hepática de la glucosa suprimiendo la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Existe la teoría de que la producción placentaria de esta citocina conlleva a un estado inflamatorio crónico en el tejido adiposo exacerbando mayormente la RI característica de la gestación. El aumento de las concentraciones de la IL-6 contribuye a la disfunción placentaria, el deterioro del transporte de nutrientes y altera la interfaz útero-feto conllevando en la patogénesis de la DMG en las mujeres embarazadas. (Varthaliti et al., 2025).

Por otro lado, también se ha estudiado sobre los metabolitos derivados de AA como las PG y los TX. Las prostaglandinas son moléculas pequeñas hechas de lípidos insaturados

derivados de la membrana, las cuales tiene un papel importante en los procesos inflamatorios; estas se comunican por medio de cuatro receptores (EP1-EP4), las cuales están regulados por señales inflamatorias, en el caso de EP1 se encarga de aumentar la activación del canal Ca^{2+} mediante Gq, EP2 y EP4 conllevando al aumento de AMPc a través de Gs, por otro lado, se ha estudiado como la PGE2 puede aumentar los niveles de la IL-6 e IL8 a través del receptor EP4 en diferentes líneas celulares (Cho et al., 2014).

La disfunción placentaria que presentan las mujeres que desarrollan DMG está asociada con la mayoría de las complicaciones perinatales. Por otra parte, dichas alteraciones en la placenta conllevan a una mayor liberación de tromboxanos como el tromboxano A2 (TxA2), el cual también tiene una función autocrina y paracrina de activación plaquetaria y vasoconstrictora, por lo que las complicaciones cardiovasculares asociadas con la DMG se asocian con un desequilibrio en la producción de estos compuestos (Guglielmini et al., 2025).

La meta inflamación del tejido adiposo blanco (TAB) está bastante relacionada con la RI, ya que los macrófagos del TAB son activados por la hiperlipidemia y/o hiperglucemia, características de la enfermedad, conllevando a que este proceso de origen a una sustancia inflamatoria y se genere una estructura coronaria alrededor de los adipocitos alterando la activación de la insulina por la vía PI3K-Akt. Los metabolitos obtenidos a partir del AA juegan un papel importante en las afecciones fisiopatológicas asociadas con la disfunción de los adipocitos, uno de estos es el TXA2 y la PGE2 (Cho et al., 2014; Guglielmini et al., 2025; Xu et al., 2023).

En la figura 7 se observa las moléculas y genes que están involucradas en la eliminación de radicales libres, los cuales se mostraron alteradas en el grupo de mujeres con DMG desde el primer trimestre. Se sabe que el estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad y que éste a su vez contribuye a la meta inflamación que presentan este tipo de pacientes, ya que existe evidencia que las mujeres con DMG presentan mayor estrés oxidativo, alteraciones en la capacidad antioxidante total y en el perfil inflamatorio.

El estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología de enfermedades metabólicas, ya que la hiperglucemia e hiperlipidemia que destaca en estas patologías

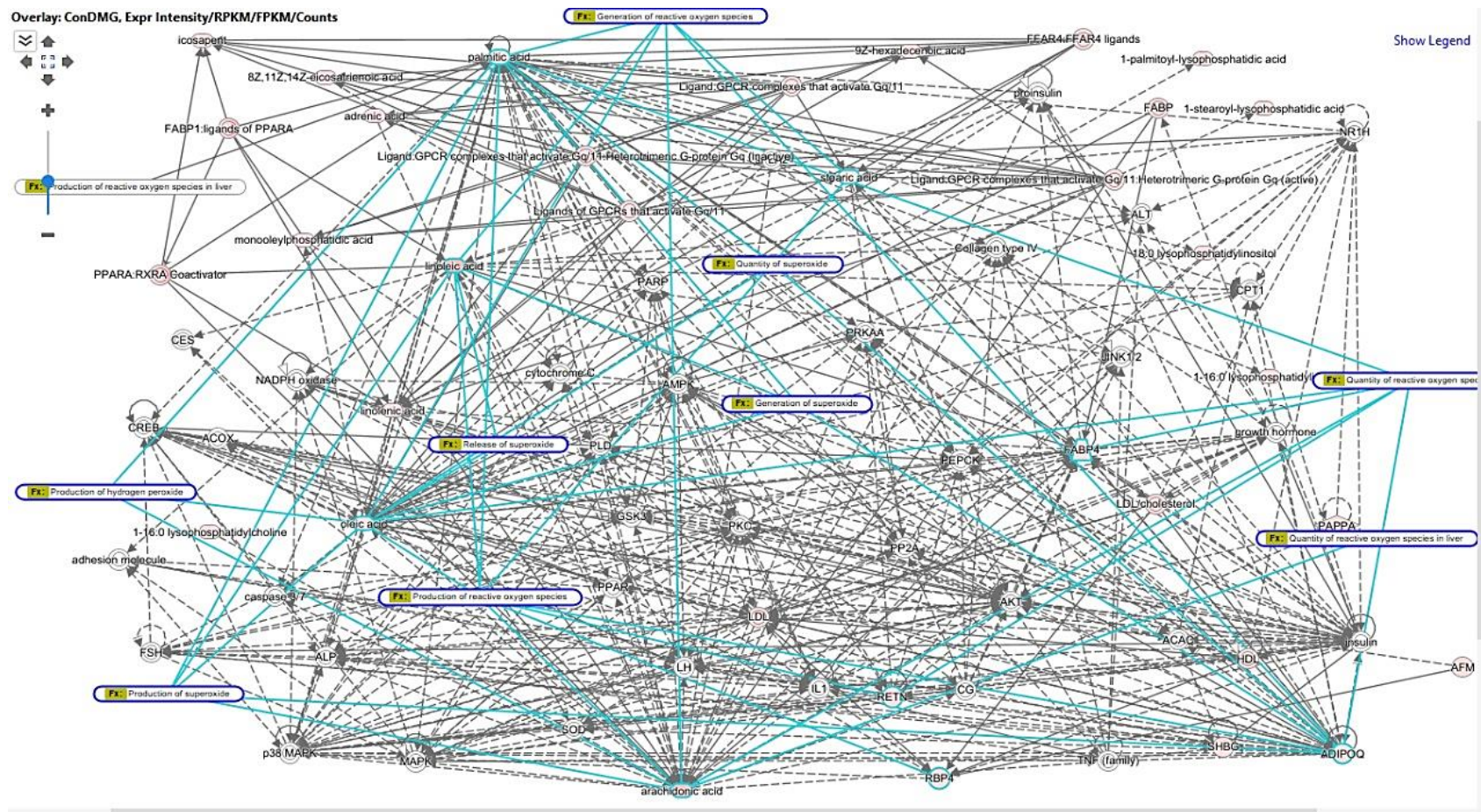


Figura 7. Funciones metabólicas alteradas asociadas con la eliminación de radicales libres, la producción y cuantificación de especies reactivas de oxígeno, la generación y cuantificación de superóxido en las mujeres embarazadas con DMG durante el primer trimestre de embarazo. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional.

promueve la producción de EROs por el aumento de los electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, el incremento de las coenzimas nicotinamida y adenina dinucleótido (NADH) y dinucleótido de flavina y adenina (FADH₂) y la activación de otras vías metabólicas. En las mujeres embarazadas sanas, la placenta es la fuente principal de EROs, sin embargo, en mujeres con DMG la hiperglucemia es un factor importante en la inducción del estrés oxidativo y el aumento de las EROs conllevando a su vez a una secreción de insulina deficiente y un estado de RI más exacerbado debido al deterioro de la vía de señalización de la insulina, afectando la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos (Saucedo et al., 2023).

En las mujeres con DMG, la hiperglucemia aumenta la actividad de la vía del sorbitol y la acumulación de triosas fosfato ya que la enzima glucolítica gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH) es inhibida, ocasionando un aumento en la formación de productos de glicación avanzada (AGEs), la PKC, así como la activación de la vía de la hexosamina. La activación de estos mecanismos aunado de la auto oxidación de la glucosa y la disfunción mitocondrial conllevan a una mayor producción de radicales libres y estrés oxidativo.

Las EROs y el estrés oxidativo activan diferentes cascadas de serinas cinasas, las cuales una vez activadas repercuten en mecanismos importantes relacionados con la captación de glucosa, como son la disminución de la fosforilación de los residuos de tirosina del receptor de insulina y la familia de proteínas de IRS, también existe una reducción en la expresión y el contenido del GLUT4 en el TA y el músculo esquelético ocasionando una disminución en la captación de glucosa favoreciendo la RI y la activación de la respuesta inflamatoria (Saucedo et al., 2023).

Las alteraciones metabólicas que se presentan en las mujeres con DMG conllevan a la meta inflamación debido a las AGEs, las lipoproteínas oxidadas, los AG libres saturados como el ácido palmítico, las citocinas y el aumento de los niveles de glucosa. Los TLR reconocen a los AG libres y las AGEs ocasionando la activación del NF- κ B, así como la activación de citocinas proinflamatorias (Saucedo et al., 2023). La existencia de una relación estrecha entre el estrés oxidativo y la inflamación en patologías como la DMG es de vital importancia ya que permiten una mayor comprensión de cómo estos mecanismos participan en el desarrollo

de la enfermedad, así como seguir descubriendo aquellos metabolitos que están más estrechamente vinculados en la fisiopatología.

6.5.2. Identificación de metabolitos relacionados con inflamación en mujeres embarazadas con DMG

Una vez identificada la relevancia de la inflamación en el contexto del desarrollo de la DMG, se realizó el análisis pseudo dirigido para la búsqueda de 58 metabolitos, incluyendo derivados de ácidos grasos como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) así como del metabolismo del ácido araquidónico. De los 58 metabolitos, se realizó la identificación de 14 metabolitos en las muestras de estudio: 6 prostaglandinas, 1 isoprostanoide, 1 trombanoide, 2 oxilipinas derivadas de DHA (vía LOX), 2 oxilipinas derivadas del ácido linoleico y 1 epóxido y derivado de EPA/DHA (vía CYP450).

Lo anterior se realizó de acuerdo a la masa exacta (error de masa <5 ppm) y el análisis de patrón de fragmentación, para lo cual se analizaron los espectros de masas de baja energía de colisión para la identificación del ion pseudomolecular, mientras que los espectros de alta energía permitieron la identificación de los fragmentos característicos de cada metabolito. Los iones pseudo moleculares fueron identificados con el aducto $[M-H]^-$, $[H-HCOO]^-$. La información de identificación de los 14 compuestos metabólicos es descrita en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Metabolitos identificados asociados con inflamación y estrés oxidativo encontrados en las muestras séricas de las mujeres embarazadas sin y con DMG

Metabolito	ID	Tiempo de retención ¹	m/z esperada ²	m/z observada ³	Error de masa ⁴	Aducto
10,17-DiHDoHE	HMDB0244278	12.68	360.23	359.22	0.11	[M-H] ⁻
13-HDoHE	HMDB0060043	15.18	344.23	343.22	0.15	[M-H] ⁻
13-KODE	HMDB0004668	14.16	294.21	293.21	-0.57	[M-H] ⁻
16-HDoHE	HMDB0060047	16.44	344.23	343.22	0.41	[M-H] ⁻
6-ceto-PGF1a	HMDB0002886	9.59	370.23	369.22	-0.29	[M-H] ⁻
7-HDoHE	HMDB0060050	15.49	344.23	343.22	0.34	[M-H] ⁻
8-iso-PGA1	HMDB0002236	19.56	324.23	279.23	-1.54	[M-HCOO] ⁻
8-iso-PGE1	HMDB0004686	11.88	354.24	343.23	-0.38	[M-H] ⁻
9,10,13-TriHOME	HMDB0004710	9.90	330.24	329.23	-0.36	[M-H] ⁻
PGA1 isómero I	HMDB0002656	12.40	336.23	335.22	-0.25	[M-H] ⁻
PGA1 isómero II	HMDB0002656	12.76	336.23	335.22	0.06	[M-H] ⁻
PGA1 isómero III	HMDB0002656	13.16	336.23	335.22	-0.82	[M-H] ⁻
PGA2	HMDB0002752	13.39	334.21	333.20	0.51	[M-H] ⁻
TXB2	HMDB0003252	10.32	370.23	369.22	0.10	[M-H] ⁻
13,14-dihydro-PGF2α	HMDB0004239	11.88	354.24	353.23	0.56	[M-H] ⁻

ID obtenido a través de la Human Metabolome Database (HMDB). Los valores son expresados como: ¹min; ²Da; ³z; ⁴ppm. DMG: Diabetes mellitus gestacional; DiHDoHE: Ácido dihidroxihexadecanoico; HDoHE: Ácido hidroxi-docosaheptaenoico; PGF1α: Prostaglandina F1 alfa; PGA1: Prostaglandina A; PGE: Prostaglandina E; TriHOME: Ácido trihidroxi-octadecaenoico; TXB: Tromboxano.

6.5.3. Análisis multivariado de los datos metabolómicos asociados con la inflamación en las mujeres con DMG durante el embarazo

6.5.3.1. Preprocesamiento de datos metabolómicos

Se realizó un análisis multivariado focalizado en los 14 metabolitos asociados con inflamación y estrés oxidativo identificados en las muestras séricas de mujeres en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación para identificar metabolitos discriminantes entre aquellas que desarrollaron o no DMG. El procesamiento y análisis estadístico se llevó a cabo empleando la plataforma en línea Metaboanalyst v6.0, siguiendo el flujo de procesamiento recomendado.

Durante la revisión inicial, se identificó un 2.4% de valores faltantes, los cuales fueron imputados por medio del algoritmo *k-Nearest Neighbors* (k-NN). Este algoritmo es un clasificador basado en pruebas no paramétricas, el cual utiliza la proximidad para poder realizar las predicciones sobre la agrupación de un punto de datos individual. El algoritmo asigna la etiqueta de clasificación de acuerdo a la etiqueta o marcador que se presente con mayor frecuencia en un punto de datos determinado, en este caso los grupos de estudio, tomando en cuenta el promedio de los “k” más cercanos para poder predecir la clasificación (IBM, 2024). Es decir, que nos permite imputar los datos faltantes a partir de la asignación de valores similares al de los pares (k vecinos), permitiendo la corrección de la disminución de la media por algún dato faltante para la preservación de la estructura de correlación entre los metabolitos (Figura 8).

Posteriormente, se aplicó una normalización por suma, la cual se basa en la suma del total de la respuesta de todos los compuestos dividiendo el resultado obtenido entre el total. El objetivo de la normalización es hacer que las muestras sean comparables entre sí de forma que se eliminen o minimicen los errores y/o sesgos sistemáticos no deseados y la varianza experimental, es decir, que se reduce la variación sistemática o el sesgo en los datos a causa de problemas instrumentales de muestreo (Sun & Xia, 2024).

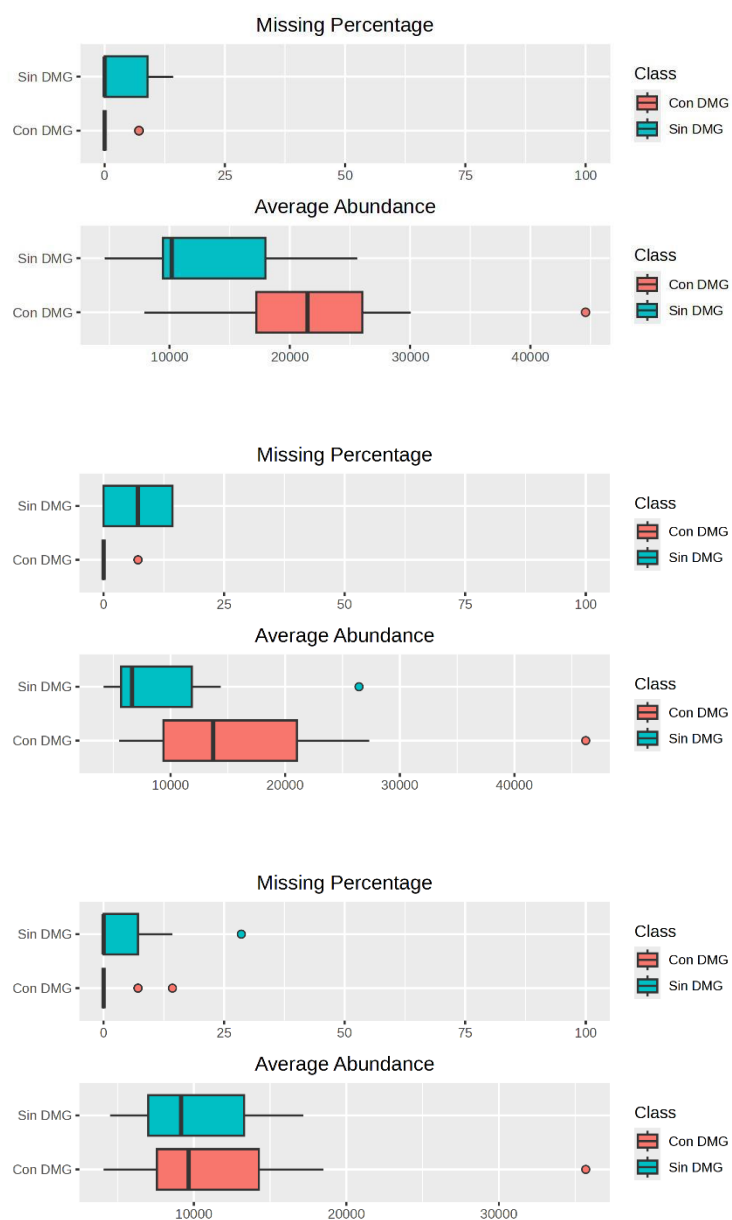
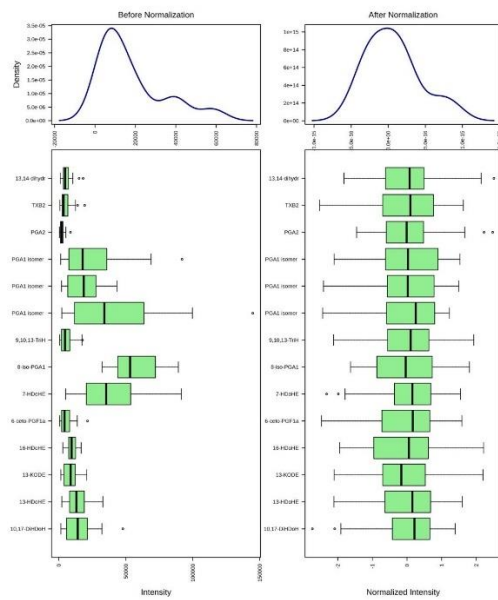


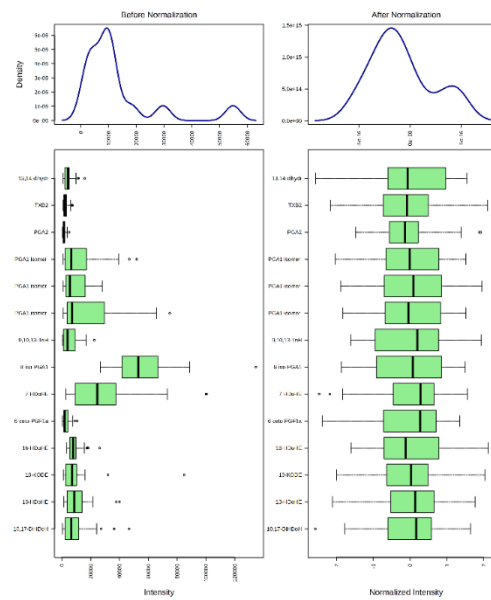
Figura 8. Análisis metabolómico mediante el algoritmo k-Nearest Neighbors (k-NN) realizado en los tres trimestres del embarazo en los grupos de estudio para la corrección de la media de los compuestos metabólicos. Grupos de estudio: Rojo: Con DMG; Azul: Sin DMG. **a)** Primer trimestre (11-14 SDG); **b)** Segundo trimestre (24-28 SDG); **c)** Tercer trimestre (30-33 SDG). DMG: diabetes *mellitus* gestacional; SDG: semanas de gestación.

Durante este proceso también se realizó una transformación logarítmica (base 10) que nos permitió la reducción de la asimetría de los datos y de la variabilidad por los valores atípicos (Sun & Xia, 2024). Aunado a esto, se realizó el auto-escalado (centrados en la media y divididos entre la desviación estándar de cada variable). El escalado tiene la finalidad de dividir cada variable por un factor de escalamiento lo que permite el ajuste de las diferencias de cambio o también conocido como Fold-change entre los diferentes metabolitos, convirtiendo los datos en diferencias de concentración relativas al factor de escalamiento (Sun & Xia, 2024). Todo este preprocesamiento de los datos se llevó a cabo con la finalidad de corregir las variaciones técnicas entre las muestras, permitiendo estabilizar la varianza y así asegurar la contribución equitativa de todos los metabolitos en los análisis estadísticos multivariados posteriores (Figura 9).

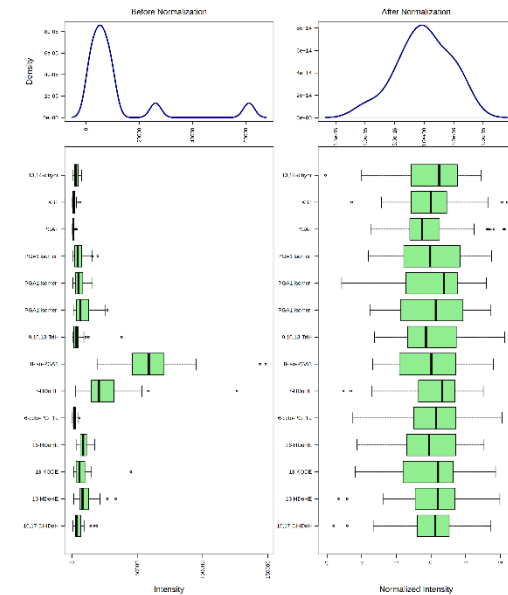
Una vez hechos los cribados anteriores, se realizó un mapa de calor (*heatmap*) con clúster jerárquico donde se muestra en la parte superior el agrupamiento de acuerdo a las muestras y del lado izquierdo el agrupamiento de los metabolitos con perfiles similares de abundancia. Las intensidades están representadas mediante una escala de color. El mapa de calor está construido a partir de la correlación entre los valores de p y el FC permitiendo así la visualización simultánea de la significancia estadística y la relevancia biológica. Cada fila y columna del mapa de calor corresponde a un metabolito específico, mientras que la agrupación de las filas y columnas permite la identificación de grupos o patrones de los compuestos metabólicos asociados con los grupos de estudio (Tahir et al., 2024). De acuerdo al análisis no se observó una separación absoluta de los grupos de estudio en los tres trimestres; sin embargo, se observan subconjuntos de metabolitos con patrones similares de abundancia, lo que sugiere vías o procesos biológicos relacionados (Figura 10).



a)



b)



c)

Figura 9. Normalización de datos metabolómicos por suma, transformación logarítmica (base 10) y auto-escalado de los metabolitos encontrados en los dos grupos de estudio en los tres trimestres de gestación. **a)** Primer trimestre (11-14 SDG); **b)** Segundo trimestre (24-28 SDG); **c)** Tercer trimestre (30-33 SDG). DMG: diabetes *mellitus* gestacional; SDG: semanas de gestación.

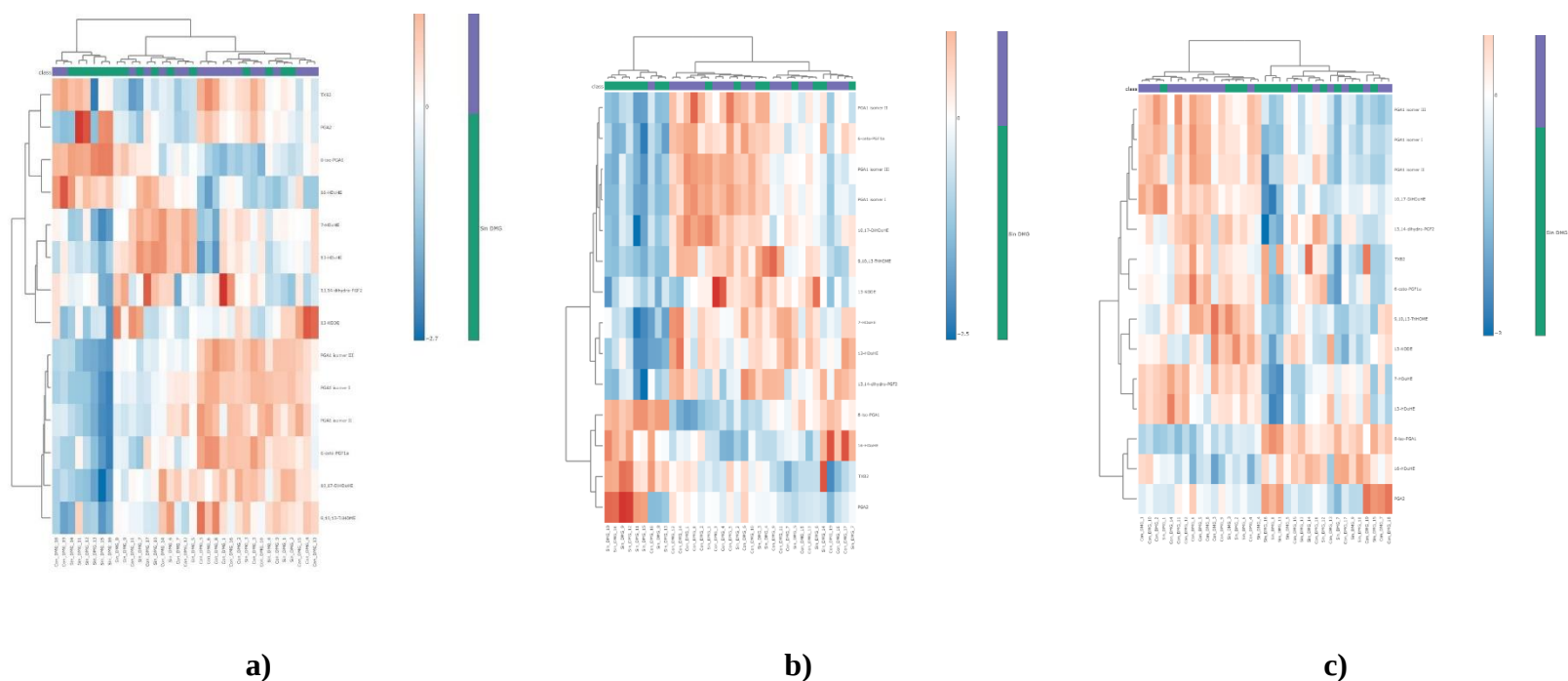


Figura 10. Mapa de calor (*heatmap*) generado con el software MetaboAnalyst. El mapa representa los cambios relativos en la abundancia de los metabolitos en las mujeres con y sin DMG. La intensidad esta correlacionada con la magnitud del FC y es representada en escala de color, rojo: metabolitos regulados al alza; azul: metabolitos regulados a la baja. Grupos de estudio: Morado: Con DMG; Verde: Sin DMG. **a)** Primer trimestre (11-14 SDG); **b)** Segundo trimestre (24-28 SDG); **c)** Tercer trimestre (30-33 SDG). DMG: Diabetes *mellitus* gestacional; FC: Fold-change.

Posteriormente se realizó un PCA, del cual se obtuvo una matriz de pares permitiendo visualizar simultáneamente las relaciones entre los primeros cinco componentes principales. El PCA es un método no supervisado que permite encontrar las direcciones de varianza máxima en un conjunto de datos (eje X) sin referirse a los grupos de estudio (eje Y), de forma que se pueda reducir la dimensionalidad del conjunto de datos y preservan la mayor variabilidad posible (Jolliffe & Cadima, 2016; Xia et al., 2009).

Los componentes principales son nuevas variables que son funciones lineales de aquellas en el conjunto de datos original que permiten maximizar sucesivamente la varianza y que a su vez no están correlacionadas entre sí (Jolliffe & Cadima, 2016; Xia et al., 2009).

A partir del análisis de PCA se obtuvo una matriz de pares entre los PC seleccionados, la cual se basa en el valor de p para evaluar los patrones de acuerdo a las respuestas discretas o continuas. En la diagonal principal se observan los gráficos (curvas de densidad) de las distribuciones individuales de cada componente principal, cada color representa a los grupos de estudios. Bajo la diagonal principal, se muestran los diagramas de dispersión que permiten comparar cada par de componentes principales, es decir, la relación entre dos componentes principales. Los puntos rojos y verdes corresponden a los dos grupos de estudio. La dispersión de los puntos nos explica si existe una correlación entre los PC, la dispersión de los puntos sugiere una correlación débil mientras que una tendencia lineal sugiere una correlación más fuerte.

Los valores de p indican la significancia estadística en la distribución de los grupos a lo largo de cada componente. De acuerdo a lo observado en cada uno de los gráficos en los tres trimestres se concluyó que el PC1 y PC2 fueron los ejes más discriminantes en los dos grupos de estudio en las tres intervenciones realizadas (Figura 11a-c).

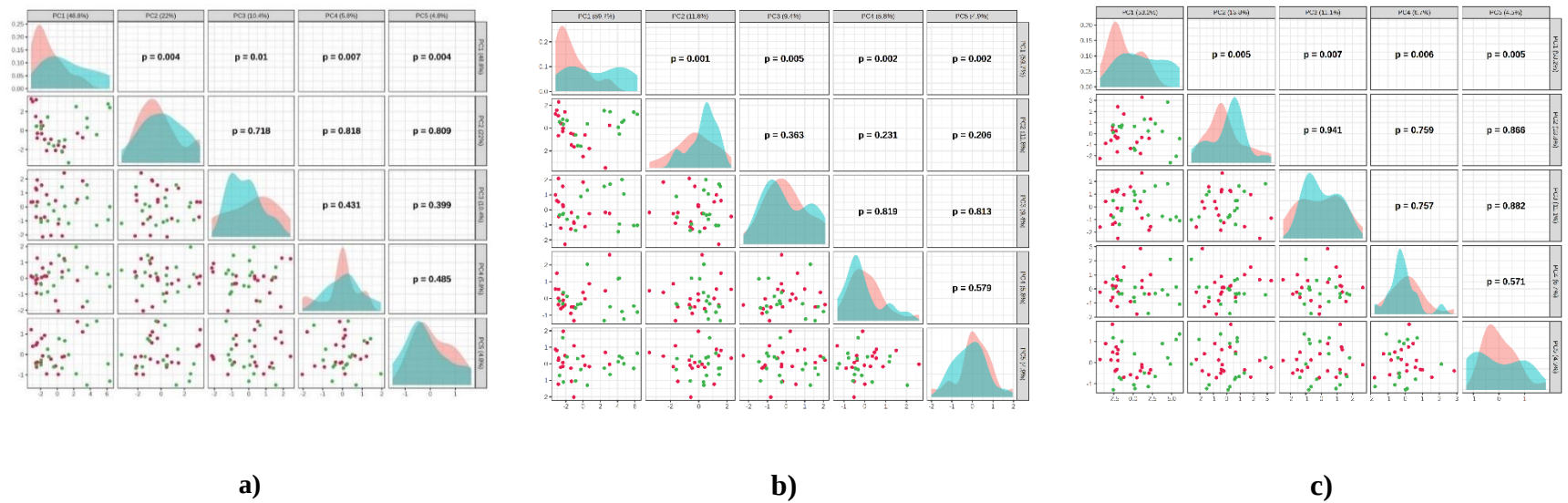


Figura 11. Gráfico de puntuaciones por pares obtenida mediante el Análisis de Componentes Principales (PCA) realizado en el software MetaboAnalyst v6.0 en las mujeres con y sin DMG en los tres trimestres de embarazo. Los grupos de estudio se representan en puntos de color rojo: con DMG; verde: sin DMG. **a)** Primer trimestre (11-14 SDG); **b)** Segundo trimestre (24-28 SDG); **c)** Tercer trimestre (30-33 SDG). DMG: diabetes mellitus gestacional; SDG: semanas de gestación.

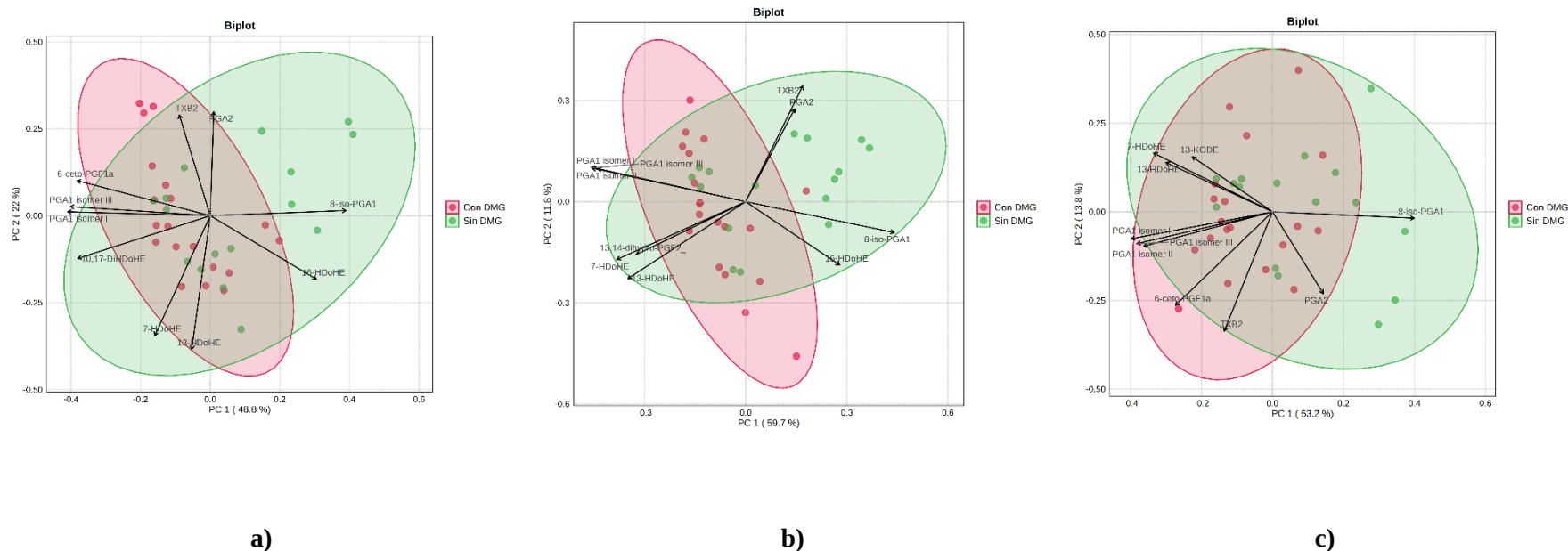


Figura 12. Diagrama de Biplot que representa el PCA realizado con el software MetaboAnalyst v6.0. Se presentan la separación de las participantes de acuerdo a los grupos de estudio (con y sin DMG) de acuerdo a los dos componentes con mayor contribución. Las elipses de color representan intervalos de confianza del 95%. Los grupos de estudios están representados como puntos de color rojo: Con DMG; verde: Sin DMG. **a)** Primer trimestre (11-14 SDG); **b)** Segundo trimestre (24-28 SDG); **c)** Tercer trimestre (30-33 SDG). Los puntos de color representan las muestras individuales. DMG: Diabetes mellitus gestacional; SDG: semanas de gestación.

De acuerdo a los gráficos de Biplot obtenidos mediante el PCA, el PC1 vs PC2 obtenido con las muestras séricas del primer trimestre, explica en conjunto el 70.8% de la varianza total (Figura 12a). En el segundo trimestre, se obtuvo una varianza total explicada del 74.5% (Figura 12b) mientras que en el tercer trimestre la varianza total obtenida fue del 67% (Figura 12c). Sin embargo, el análisis no permitió la discriminación entre ambos grupos de estudio a lo largo de los componentes, observándose un área central de solapamiento lo que señala que los patrones de metabolitos relacionados con inflamación y estrés oxidativo son similares entre las mujeres que desarrollaron o no DMG en cada trimestre de gestación.

6.5.4. Análisis univariado de los metabolitos asociados con la inflamación en las mujeres con DMG durante el embarazo

Debido a que no se obtuvo la discriminación entre los grupos en el análisis multivariado, se realizó un análisis univariado en los 14 metabolitos relacionados con inflamación y estrés oxidativo en las muestras séricas obtenidas durante los tres trimestres (Cuadro 7).

El análisis univariado se llevó a cabo con ayuda del software MetaboAnalyst v6.0 mediante la obtención del Volcano plot, el cual es un método que permite combinar los resultados del análisis del FC y la prueba de t-test en un solo gráfico seleccionando las características significativas de acuerdo a su significancia biológica, estadística o ambas. Los puntos de corte empleados fueron: FC 1.3 (eje X), valor de p : 0.05 para pruebas no paramétricas y una varianza de grupo igual (eje Y).

Cuadro 7. Metabolitos discriminantes en las mujeres con y sin DMG durante los tres trimestres de gestación

Metabolito	Primer trimestre		Segundo trimestre		Tercer trimestre	
	Veces de cambio ¹	Valor de p	Veces de cambio	Valor de p	Veces de cambio	Valor de p
8-iso-PGA1	0.61	0.003	0.46	-	0.75	0.003
PGA1-isómero I	1.59	0.016	1.72	0.006	1.60	0.016
PGA1-isómero II	1.48	0.007	1.49	0.024	1.45	0.016
PGA1-isómero III	1.70	0.004	1.76	0.012	1.53	-
TXB2	-	-	0.77	0.013	-	-
10,17-DiHDoHE	1.34	-	1.54	0.016	1.40	0.016
6-ceto-PGF1α	1.45	0.008	1.41	0.018	-	-

13,14-dihidro-PGF2	-	-	-	0.019	-	-
7-HDoHE	-	-	1.41	0.024	1.37	0.013
9,10,13-TriHOME	-	-	1.48	0.026	-	-
13-HDoHE	-	-	-	-	1.31	-

Los valores son expresados como: ¹veces de cambio entre el grupo con DMG vs sin DMG. Las celdas están representadas en color rojo: regulada a la alta; azul: regulada a la baja. Los valores de *p* marcados en negritas indican diferencia significativa (*p*<0.05) mediante la prueba de t-test. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional; DiHDoHE: Ácido dihidroxihexadecanoico; HDoHE: Ácido hidroxidocosahexaenoico; PGF1 α : Prostaglandina F1 alfa; PGA1: Prostaglandina A1; PGE: Prostaglandina E; TriHOME: Ácido trihidroxi-octadecaenoico; TXB: Tromboxano.

En el primer trimestre se identificaron seis metabolitos que presentaban diferencias significativas y que estaban regulados a la alza o baja en el grupo con DMG con respecto al grupo control, los cuales fueron: 8-iso-PGA1, PGA1 Isomero I, II y III, 6-ceto-PGF1 α y 10,17-DiHDoHE (Figura 13). En el segundo trimestre adicional de los seis compuestos identificados en la primera intervención se encontraron cuatro metabolitos nuevos los cuales fueron: TXB2, 13,14-dihidro-PGF2, 7-HDoHE y 9,10,13-TriHOME (Figura 14). Con respecto al tercer trimestre, sólo se encontró un metabolito diferente de los anteriores que estaba alterado en el grupo con DMG, el cual fue 13-HDoHE (Figura 15). A continuación, se describe lo que se ha encontrado reportado sobre cada uno de ellos.

6.5.4.1.1. Metabolito 8-iso-prostaglandina 1

El metabolito 8-iso-prostaglandina 1 (8-iso-PGA1) tiene una fórmula química C₂₀H₃₂O₄ es un isoprostano derivado del metabolismo del ácido araquidónico que son estereoisómeros de las prostaglandinas, el cual es producto del ataque peroxidativos de los lípidos de membrana. Este compuesto se encontró expresado a la baja en los trimestres de gestación en el grupo de mujeres que desarrollaron la enfermedad con respecto al grupo control (Figura 13a, 14a y 15a); aunque algunos autores establecen que el aumento en las concentraciones de este metabolito es debido a la acumulación de radicales y EROs, por lo que podría ser empleado como un marcador de estrés oxidativo.

Actualmente no se ha reportado la presencia de este compuesto en mujeres con DMG, se ha evaluado en pacientes con DT2, la cual tiene una fisiopatología similar a la DG. En un estudio realizado por (Tuomisto et al., 2022) en el que evaluaron 8292 muestras plasmáticas de hombres y mujeres mediante LC-MS para la identificación de eicosanoides y oxilipinas

asociados con la DT2, encontraron que de los 76 compuestos se asociaban con la incidencia de la diabetes tipo 2 pero, que de todos estos compuestos solo 3 destacaban entre ellos el metabolito 8-iso-PGA1 ($p<0.001$), el cual se asociaban de forma positiva con el riesgo de desarrollar la enfermedad ya que este tipo de compuesto participan como mediadores de inflamación de las células beta y regulando la sensibilidad a la insulina; aunque de acuerdo a lo establecido en nuestros grupos de estudio las participantes presentaron niveles disminuidos es importante considerar la historia clínica y la dieta de cada individuo

6.5.4.1.2. Metabolito PGA1-isómero I, II y III

La prostaglandina A1 (PGA1) con la fórmula química $C_{20}H_{32}O_4$, es una PG con una estructura de ciclopentenona y forma parte de los eicosanoides específicamente como prostanoides. De acuerdo al análisis realizado se encontró que este metabolito se expresó a alta en el grupo de mujeres con DMG con respecto al grupo control en los tres trimestres de gestación en sus tres isómeros: isómero I (Figura 13e, 14b, 15c); isómero II (Figura 13c, 14g, 15d); isómero III (Figura 13b, 14c, 15f).

Por otra parte, se sabe que la PG son moléculas importantes que participan en la señalización lipídica que pueden regular la secreción de insulina en las células β pancreáticas. Aunque poco se conoce sobre el papel que juega la PGA1 en el desarrollo de la DG, se conoce que cuenta con múltiples acciones biológicas como antihipertensiva, antiinflamatoria, antiviral y anticancerígenas (HMDB, 2022).

La RI hepática que presentan los pacientes con DT2 se caracteriza por la supresión de la glucogénesis, el aumento de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y el aumento de la lipogénesis de *ново*, sin embargo, las PG pueden actuar de forma negativa en la señalización de la insulina. Sin embargo, en el caso de la PGA1 se establece que este compuesto potencia el efecto de la insulina en la captación de glucosa y que a su vez tiene una acción sinérgica con el aumento de la cantidad secretada en respuesta a la ingesta de glucosa (Torella et al., 1976; W. Wang et al., 2021).

6.5.4.1.3. Metabolito 6-ceto-PGF1 α

El compuesto metabólico 6-ceto-prostaglandina F1 α (6-ceto-PGF1 α) tiene una fórmula molecular C₂₀H₃₄O₆ y es un compuesto derivado de la prostaciclina (PGI₂), el cual es sintetizado a partir de endoperóxidos de PG en el tejido vascular, el aumento de los niveles plasmáticos de este compuesto está relacionado significativamente con las concentraciones plasmáticas del colesterol HDL.

Se observó la presencia de niveles aumentados de este metabolito al menos en el primer (Figura 13d) y segundo (Figura 14f) trimestre de gestación en las mujeres que desarrollaron DMG con respecto con el grupo sano. En un estudio realizado por (Stuart et al., 1985), en el que evaluaron las concentraciones del 6-ceto-PGF1 α en los lactantes de madres que padecen diabetes encontraron que había disminución en las concentraciones plasmáticas de dicho compuesto y que esto estaba relacionado con niveles aumentados de HbA1C.

Por otro lado, (Mourits-Andersen et al., 1987) investigó la capacidad que tenían 12 pacientes con DT1 de producir este metabolito durante el control metabólico normal, en el cual emplearon LC-IR para medir las concentraciones del compuesto cuando el paciente estaba en reposo y después de una prueba de ejercicio, en donde encontraron que durante la prueba de ejercicio las concentraciones plasmáticas del 6-ceto-PGF1 α aumentaban en el grupo enfermo y el sano, sin embargo, este aumento no se relaciona con la regulación metabólica, ni la duración de la enfermedad, los cambios en el volumen plaquetario o la producción del TXB2 en el caso del grupo con DT1. Aunque teóricamente el compuesto ha sido investigado en grupos de individuos con diabetes, no se han obtenido resultados concluyentes sobre el mecanismo por el cual este compuesto está asociado con el desarrollo de la diabetes ni mucho menos con la DMG.

6.5.4.1.4. Metabolito 10,17-hidroxidocosahexaenoico

El metabolito 10,17-hidroxidocosahexaenoico (10,17-HDoHE) tiene una fórmula química C₂₂H₃₂O₄ que pertenece a los ácidos grasos de cadena larga, los cuales se caracterizan por tener una cola alifática que contiene al menos 22 átomos de carbono. En nuestro análisis encontramos que este compuesto estaba regulado a la alza en el grupo de mujeres con DMG

con respecto al grupo sano en los tres trimestres de gestación (Figura 13f; 14e, 15e, respectivamente).

(H. Zhang et al., 2021) realizaron un estudio metabolómico no dirigido en mujeres embarazadas en las semanas 12-16 y 24-28 de gestación con la finalidad de identificar metabolitos plasmáticos que fueran un potencial biomarcador para la DMG. Ellos encontraron que el aumento en los niveles de 10,17-HDoHE ($p < 0.05$) estaba relacionado con un metabolismo anormal de lípidos en el grupo con DMG se asociaba con la patogénesis y que podría funcionar como un biomarcador de predicción y diagnóstico de la enfermedad, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en nuestro análisis.

6.5.4.1.5. Metabolito Tromboxano 2

El compuesto metabólico tromboxano (TXB₂) presenta una fórmula química C₂₀H₃₄O₆, el cual es formado a partir de los endoperoxidos de las prostaglandinas, el cual participa en la liberación de las plaquetas, así como en la función vasoconstrictora.

La disfunción placentaria que presentan las mujeres que desarrollan DMG conlleva a una mayor secreción de TXB₂ generando así complicaciones cardiovasculares en la mujer gestante. Estas alteraciones en las plaquetas están asociadas con un mayor estrés oxidativo, una sobreproducción de peroxinitritos y una mayor peroxidación lipídica y nitrosilación de proteínas de membrana a diferencia de las mujeres embarazadas sanas.

En un estudio realizado en el 2025 en el que evaluaron a 46 mujeres gestantes con y sin DMG les midieron el TXB₂ en muestra de orina encontraron concentraciones aumentadas del metabolito más marcadas que el grupo sano, el cual era debido a una menor sensibilidad plaquetaria a la actividad inhibitoria del NO asociada a su vez con una producción de NO plaquetaria y endotelial reducida y un estrés oxidativo plaquetario aumentado (Guglielmini et al., 2025).

En nuestro caso, encontramos concentraciones reguladas a la baja en el segundo trimestre de gestación en las mujeres con DMG con respecto al grupo sano (Figura 14d), sin embargo, es importante tomar en cuenta el tipo de muestra ya que un aumento en la excreción del compuesto puede estar asociado con una disminución en la concentración a nivel plasmático

en el individuo, lo que explica la relación que hay entre la actividad plaquetaria y el desequilibrio de los prostanoïdes y cómo se asocian con la DG y el desarrollo de complicaciones maternas como la preeclampsia.

6.5.4.1.6. Metabolito ácido 7-hidroxidocosahexaenoico

El metabolito ácido 7-hidroxidocosahexaenoico (7-HDoHE) forma parte de los ácidos grasos de cadena muy larga y su fórmula química es $C_{22}H_{32}O_3$, el cual es derivado del metabolismo del DHA.

De acuerdo al análisis se encontró que los niveles de este metabolito estaban expresados a la alta en el grupo con DMG en el segundo (Figura 14h) y tercer trimestre (Figura 15b). Es importante mencionar que este compuesto no ha sido asociado anteriormente con el desarrollo de DM, DMG o RI, sin embargo, aunque algunos autores han descrito que los metabolitos derivados del DHA ayudan a la mejoría de la sensibilidad a la insulina por su papel antiinflamatorio, los efectos específicos del 7-HDoHE sobre la insulina o la captación de glucosa son menos claros de comprender siendo un área de oportunidad para una investigación futura (Sears & Perry, 2015).

6.5.4.1.7. Metabolito ácido 9,10,13-trihidroxi-octadecenoico

El ácido 9,10,13-trihidroxi octadecenoico (TriHOME) tiene una fórmula química $C_{18}H_{34}O_5$, el cual es una oxilipina derivada del ácido linoleico, siendo un producto final estable de la oxidación de C18-AGPI.

Las oxilipinas tienen funciones mediadoras en procesos biológicos como la inflamación, la activación del sistema inmune, el desarrollo celular, el transporte de iones, la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y la trombosis, jugando un papel importante en enfermedades como la diabetes.

Se encontraron niveles aumentados de este metabolito en el grupo con DMG con respecto al grupo control en el segundo trimestre de gestación (Figura 14i), aunque este compuesto en específico no ha sido relacionado directamente con el desarrollo de la DMG o la RI en mujeres embarazadas, se ha descrito con anterioridad que los octadecanoides pueden proporcionar información sobre la progresión de la diabetes o el síndrome cardio-metabólico

debido a que se ha reconocido que son potentes mediadores lipídicos (Revol-Cavalier et al., 2025).

6.5.4.1.8. Metabolito ácido 13-hidroxi-docosahexaenoico

El ácido 13-hidroxi-docosahexaenoico (13-HDoHE) es un producto de la autooxidación del metabolismo del DHA, que tiene una fórmula química $C_{22}H_{32}O_3$, el cual es sintetizado por la enzima ciclooxigenasa 2 (COX). Con ayuda del análisis encontramos que las mujeres con DMG presentaron niveles aumentados de este compuesto en el tercer trimestre de embarazo (Figura 15g).

El estrés metabólico que presentan los pacientes cuando desarrollan diabetes perjudica la actividad de AMPK dando como resultado la reducción de la respuesta inflamatoria. En un estudio realizado por (Declèves et al., 2019) encontraron que los niveles de 13-HDoHE estaban aumentados en los pacientes que tenían una dieta rica en grasas ($p=0.003$) que estaba asociado con una disminución de la actividad de AMPK.

Por otro lado, (Gabbs et al., 2015) incubaron células microgliales con productos de la COX2 como el 13-HDoHE para determinar el impacto en la generación de mediadores inflamatorios y encontraron que este metabolito puede inhibir la producción de citocinas inducidas por $TNF-\alpha$. Sin embargo, no se ha analizado directamente el papel que este compuesto tiene en el desarrollo de enfermedades como la DMG.

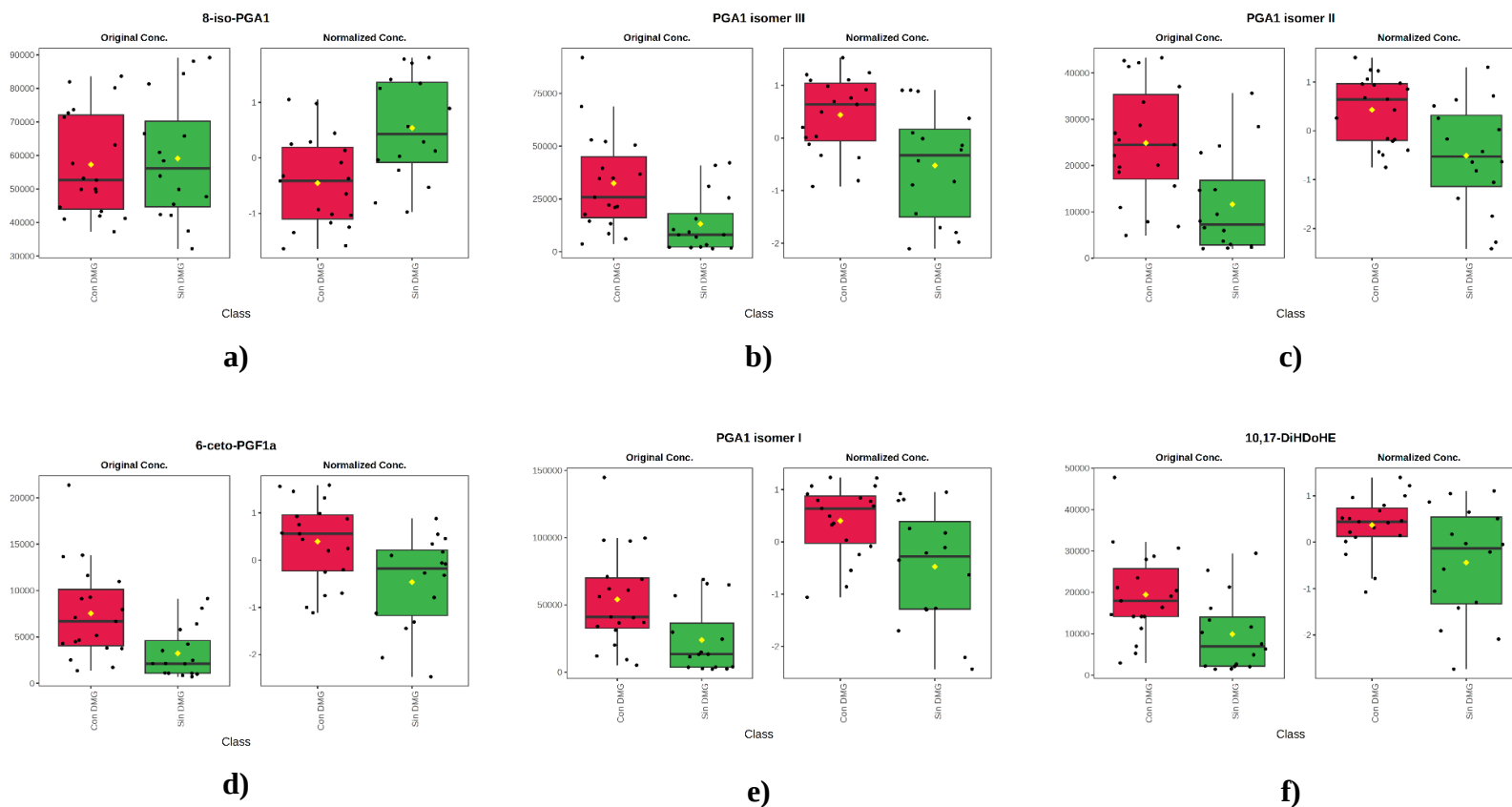


Figura 13. Gráfico de cajas de los metabolitos asociados con la inflamación previo (izquierdo) y con normalización de datos (derecho) en las mujeres con y sin DMG en el primer trimestre de embarazo. Los grupos de estudio se representan rojo: con DMG; verde: sin DMG. **a)** 8-iso-prostaglandina A1; **b)** Prostaglandina A1 isómero III; **c)** Prostaglandina A1 isómero II; **d)** 8-ceto prostaglandina F1 α ; **e)** Prostaglandina A1 isómero I; **f)** Ácido 10,17-dihidroxidocosahexaenoico. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional.

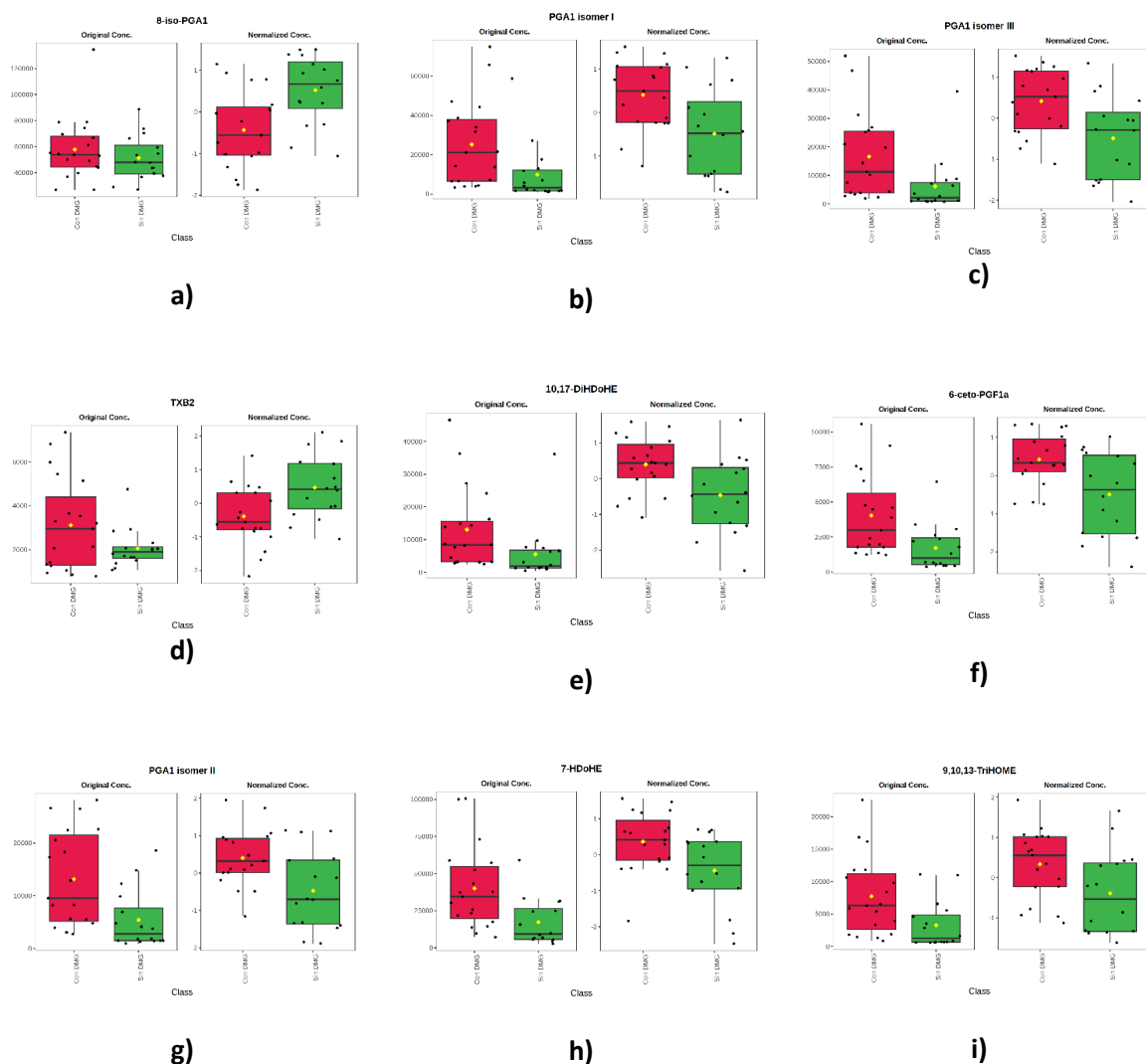


Figura 14. Gráfico de cajas de los metabolitos asociados con la inflamación previo (izquierdo) y con normalización de datos (derecho) en las mujeres con y sin DMG en el segundo trimestre de embarazo. Los grupos de estudio se representan rojo: con DMG; verde: sin DMG. a) 8-iso-prostaglandina A1; b) Prostaglandina A1 isómero I; c) Prostaglandina A1 isómero III; d) Tromboxano A1; e) ácido 10,17-dihidroxidocohexaenoico; f) 8-ceto-prostaglandina F1 α ; g) Prostaglandina A1 isómero II; h) ácido 7-hidroxidocohexaenoico; i) ácido 9,10,13-trihidroxidocohexaenoico. DMG: Diabetes *mellitus* gestacional.

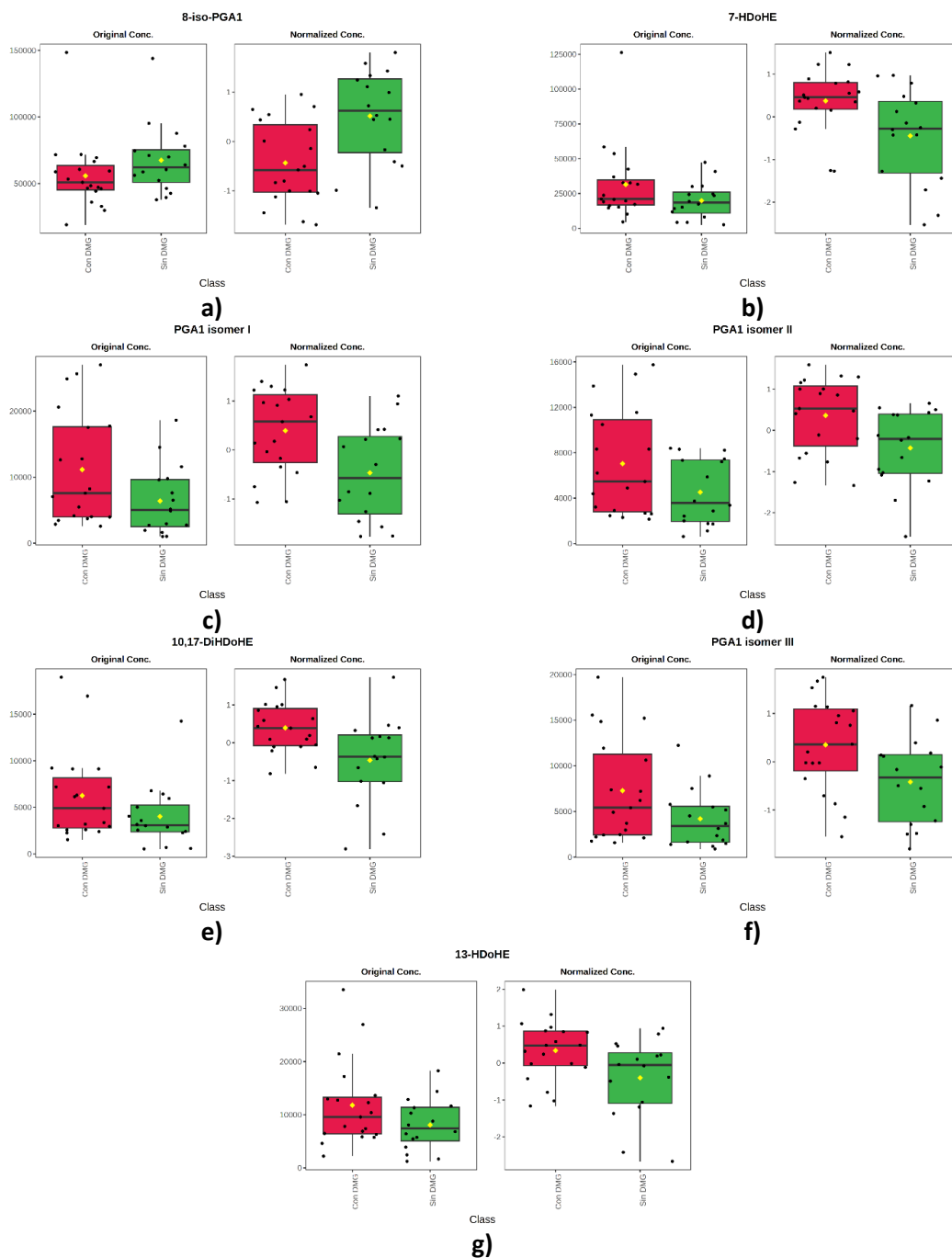


Figura 15. Gráfico de cajas de los metabolitos asociados con la inflamación previo (izquierdo) y con normalización de datos (derecho) en las mujeres con y sin DMG en el tercer trimestre de embarazo. Los grupos de estudio se representan rojo: con DMG; verde: sin DMG. a) 8-iso-prostaglandina A1; b) ácido 7-hidroxidocohexaenoico; c) Prostaglandina A1 isómero I; d) Prostaglandina A1 isómero I; e) ácido 10,17-dihidroxidocosahexaenoico; f)

Prostaglandina A1 isómero III; g) ácido 13-hidroxidocosahexaenoico. DMG: Diabetes mellitus gestacional.

7. Conclusiones

Los resultados del presente estudio refuerzan la importancia de los factores clínicos y metabólicos en la detección temprana de la DMG. Las alteraciones observadas en metabolitos derivados del metabolismo del EPA, DHA y AA evidencian una disfunción en la homeostasis lipídica que promueve la generación de mediadores inflamatorios, como prostaglandinas y oxilipinas, los cuales pueden contribuir al deterioro de la sensibilidad a la insulina desde etapas iniciales del embarazo. Estos hallazgos respaldan la necesidad de integrar el análisis metabolómico en estrategias preventivas y diagnósticas de la DMG.

8. Perspectivas y limitaciones

El papel que juega el metabolismo lipídico durante la gestación en las mujeres con DMG ha sido evaluado con anterioridad de diversas formas metodológicas lo cual ha permitido la identificación de marcadores biológicos o vías metabólicas asociadas con el desarrollo de la enfermedad o de la DT2. Sin embargo, los hallazgos siguen siendo inconsistentes y poco concluyentes debido a la heterogeneidad de los grupos de estudio, la población estudiada, los criterios de diagnóstico, así como los métodos estadísticos empleados, por lo que sigue siendo importante realizar estudios enfocados en evaluar cada uno de estos compuestos y rutas metabólicas y como regulan el metabolismo materno y conllevan a la aparición de la DMG.

9. Bibliografía

- Alesi, S., Ghelani, D., Rassie, K., & Mousa, A. (2021). Metabolomic Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of the Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5512. <https://doi.org/10.3390/ijms22115512>
- Atègbo, J.-M., Grissa, O., Yessoufou, A., Hichami, A., Dramane, K. L., Moutairou, K., Miled, A., Grissa, A., Jerbi, M., Tabka, Z., & Khan, N. A. (2006). Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 4137–4143. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0980>
- Bain, J. R., Stevens, R. D., Wenner, B. R., Ilkayeva, O., Muoio, D. M., & Newgard, C. B. (2009). Metabolomics applied to diabetes research: moving from information to knowledge. *Diabetes*, 58(11), 2429–2443. <https://doi.org/10.2337/db09-0580>

- Basto-Abreu, A., López-Olmedo, N., Rojas-Martínez, R., Aguilar-Salinas, C. A., Moreno-Banda, G. L., Carnalla, M., Rivera, J. A., Romero-Martínez, M., Barquera, S., & Barrientos-Gutiérrez, T. (2023). Prevalence of prediabetes and diabetes in México: Ensanut 2022. *Salud Pública de México*, 65(1), 163–168. <https://doi.org/10.21149/14832>
- Baynes, H. W., Mideksa, S., & Ambachew, S. (2018). The role of polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) on the pancreatic β -cells and insulin action. *Adipocyte*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/21623945.2018.1443662>
- Becker, S., Kortz, L., Helmschrodt, C., Thiery, J., & Ceglarek, U. (2012). LC-MS-based metabolomics in the clinical laboratory. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 883–884, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.10.018>
- Berggren, E. K., Presley, L., Amini, S. B., Hauguel-de Mouzon, S., & Catalano, P. M. (2015). Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia*, 58(7), 1561–1568. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3604-x>
- Botana López, M. A. (2024). Estrategias para la prevención y tratamiento no farmacológico de la diabetes. Modelos de atención. *Atención Primaria*, 56(9), 102947. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.102947>
- Boyko, E. J., Magliano, D. J., Karuranga, S., Piemonte, L., Riley, P., Saeedi, P., & Hong, S. (2021). IDF Diabetes Atlas. In D. J. M. Edward J Boyko, P. R. Suvi Karuranga, Lorenzo Piemonte, & H. S. Pouya Saeedi (Eds.), *Diabetes Research and Clinical Practice* (10th ed., Vol. 102, Issue 2). International Diabetes Federation.
- Brownlee, M., Aiello, L. P., Sun, J. K., Cooper, M. E., Feldman, E. V. A. L., Plutzky, J., & Boulton, Y. A. J. M. (2023). Complicaciones de la diabetes mellitus. In *Williams. Tratado de endocrinología*. (14th Ed, pp. 1438–1524). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00037-7>
- Bujak, R., Struck-Lewicka, W., Markuszewski, M. J., & Kaliszan, R. (2015). Metabolomics for laboratory diagnostics. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.12.017>
- Carrillo-Mora, P., Garcia-Franco, A., Soto-Lara, M., Rodríguez-Vásquez, G., Pérez-Villalobos, J., & Martínez-Torres, D. (2021). Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Revista de La Facultad de Medicina de La UNAM*, 64(1), 39–48.
- Chakrabarti, S. K., Cole, B. K., Wen, Y., Keller, S. R., & Nadler, J. L. (2009). 12/15-Lipoxygenase Products Induce Inflammation and Impair Insulin Signaling in 3T3-L1 Adipocytes. *Obesity*, 17(9), 1657–1663. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.192>
- Chen, M. E., Aguirre, R. S., & Hannon, T. S. (2018). Methods for Measuring Risk for Type 2 Diabetes in Youth: the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). *Current Diabetes Reports*, 18(8), 51. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1023-3>

- Chen, X., Stein, T. P., Steer, R. A., & Scholl, T. O. (2019). Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), e000632. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000632>
- Cho, J.-S., Han, I.-H., Lee, H. R., & Lee, H.-M. (2014). Prostaglandin E2 Induces IL-6 and IL-8 Production by the EP Receptors/Akt/NF- κ B Pathways in Nasal Polyp-Derived Fibroblasts. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 6(5), 449. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.5.449>
- Cicek, A. E., Qi, X., Cakmak, A., Johnson, S. R., Han, X., Alshalwi, S., Ozsoyoglu, Z. M., & Ozsoyoglu, G. (2014). An online system for metabolic network analysis. *Database*, 2014, 1–17. <https://doi.org/10.1093/database/bau091>
- Córdova, N., & Hernández-Valencia, M. (2008). La adiponectina en diferentes estados metabólicos. *Perinatol Reprod Hum*, 22(1), 70–78. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=21093>
- Declèves, A.-E., Mathew, A. V., Armando, A. M., Han, X., Dennis, E. A., Quehenberger, O., & Sharma, K. (2019). AMP-activated protein kinase activation ameliorates eicosanoid dysregulation in high-fat-induced kidney disease in mice. *Journal of Lipid Research*, 60(5), 937–952. <https://doi.org/10.1194/jlr.M088690>
- ElSayed, N. A., McCoy, R. G., Aleppo, G., Balapattabi, K., Beverly, E. A., Briggs Early, K., Bruemmer, D., Ebekozien, O., Echouffo-Tcheugui, J. B., Ekhlaspour, L., Gaglia, J. L., Garg, R., Khunti, K., Lal, R., Lingvay, I., Matfin, G., Pandya, N., Pekas, E. J., Pilla, S. J., ... Bannuru, R. R. (2025). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48(Supplement_1), S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Ferrannini, E., & Mari, A. (2021). Fisiología de la secreción de insulina. In *Williams. Tratado de endocrinología*. (14th Ed, pp. 1338–1348). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00033-X>
- Ferriols, E., Rueda, C., Gamero, R., Vidal, M., Payá, A., Carreras, R., Flores-le Roux, J. A., & Pedro-Botet, J. (2016). Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clínica e Investigación En Arteriosclerosis*, 28(5), 232–244. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.04.003>
- Flores-López, B., Naves-Sánchez, J., Sosa-Bustamante, G. P., González, A. P., Luna-Anguiano, J. L. F., & Paque-Bautista, C. (2023). [Maternal and perinatal morbidities associated to advanced age in pregnant women]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 61(Suppl 2), S83–S89.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499–502.

- Gabbs, M., Leng, S., Devassy, J. G., Monirujjaman, M., & Aukema, H. M. (2015). Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Advances in Nutrition*, 6(5), 513–540. <https://doi.org/10.3945/an.114.007732>
- García Mejía, K. L. (2021). *Análisis metabolómico, mediante un enfoque dirigido, de muestras séricas de mujeres mexicanas embarazadas para la propuesta de nuevas herramientas de diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y evaluación de su comportamiento en la progresión del embarazo*. Universidad Autónoma de Querétaro.
- Giller, A., Andrawus, M., Gutman, D., & Atzmon, G. (2020). Pregnancy as a model for aging. *Ageing Research Reviews*, 62(July 2019), 101093. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101093>
- Gladine, C., Ostermann, A. I., Newman, J. W., & Schebb, N. H. (2019). MS-based targeted metabolomics of eicosanoids and other oxylipins: Analytical and inter-individual variabilities. *Free Radical Biology and Medicine*, 144(March), 72–89. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.012>
- Goya, M., & Codina, M. (2023). Diabetes mellitus and pregnancy. Updated clinical practice guideline 2021. Executive summary. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English Ed.)*, 70, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.12.006>
- Guglielmini, G., Falcinelli, E., Piselli, E., Mezzasoma, A. M., Tondi, F., Alfonsi, L., De Luca, C., Fino, V., Favilli, A., Parrettini, S., Minuz, P., Torlone, E., Gresele, P., & Gerli, S. (2025). Gestational diabetes mellitus is associated with in vivo platelet activation and platelet hyperreactivity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 232(1), 120.e1-120.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.04.003>
- He, X., Hu, X., Luo, B., Xia, Y.-Y., Zhang, T., Saffery, R., De Seymour, J., Zou, Z., Xu, G., Zhao, X., Qi, H., Han, T.-L., Zhang, H., & Baker, P. N. (2022). The effects of gestational diabetes mellitus with maternal age between 35 and 40 years on the metabolite profiles of plasma and urine. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04416-5>
- Henkel, J., Neuschäfer-Rube, F., Pathe-Neuschäfer-Rube, A., & Püschel, G. P. (2009). Aggravation by prostaglandin E2 of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *Hepatology*, 50(3), 781–790. <https://doi.org/10.1002/hep.23064>
- Hommelberg, P. P., Langen, R. C., Schols, A. M., Mensink, R. P., & Plat, J. (2010). Inflammatory signaling in skeletal muscle insulin resistance: green signal for nutritional intervention? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13(6), 647–655. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833f1acd>
- Huillca-Briceño, A. (2016). La multiparidad como factor de riesgo de diabetes mellitus gestacional. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 42(2), 189–198.
- IBM. (2024). *What is the k-nearest neighbors (KNN) algorithm?* <https://www.ibm.com/search?lang=en&cc=us&q=What%20is%20the%20k-nearest%20neighbors%20%28KNN%29%20algorithm%3F>

- IMSS. (2016). *Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo*. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica; Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad Esta.
- Jolliffe, I. T., & Cadima, J. (2016). Principal component analysis: a review and recent developments. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2065), 20150202. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0202>
- Kahn, C. R., Ferris, H. A., & O'Neill, B. T. (2021). Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2. In *Williams. Tratado de endocrinología*. (14th Ed, pp. 1349–1370). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00034-1>
- Kikut, J., Komorniak, N., Ziętek, M., Palma, J., & Szczuko, M. (2020). Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 141, 103177. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103177>
- Klein, M. S., & Shearer, J. (2016). Metabolomics and Type 2 Diabetes: Translating Basic Research into Clinical Application. *Journal of Diabetes Research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3898502>
- Kuźmicki, M., Telejko, B., Lipińska, D., Pliszka, J., Wilk, J., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Zielińska, A., Sobota, A., Krętowski, A., Górski, M., & Szamatowicz, J. (2014). Stężenie interleukiny-6, receptora dla interleukiny-6 i glikoproteiny 130 oraz cytokin zależnych od limfocytów Th17 u pacjentek z cukrzycą ciążową. *Endokrynologia Polska*, 65(3), 169–175. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0023>
- Lao, T. T., Ho, L.-F., Chan, B. C. P., & Leung, W.-C. (2006). Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 29(4), 948–949. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2568>
- Leca, B. M., Kite, C., Lagojda, L., Davaşgailum, A., Dallaway, A., Chatha, K. K., Randeva, H. S., & Kyrou, I. (2024). Retinol-binding protein 4 (RBP4) circulating levels and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1348970>
- Li, Y., Long, D., Liu, J., Qiu, D., Wang, J., Cheng, X., Yang, X., Li, R., & Wang, G. (2020). Gestational diabetes mellitus in women increased the risk of neonatal infection via inflammation and autophagy in the placenta. *Medicine*, 99(40), e22152. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022152>
- Li, Y., Ren, X., He, L., Li, J., Zhang, S., & Chen, W. (2020). Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108044. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044>

- Liu, B., Song, L., Zhang, L., Wang, L., Wu, M., Xu, S., Cao, Z., & Wang, Y. (2020). Higher Numbers of Pregnancies Associated With an Increased Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: Results From the Healthy Baby Cohort Study. *Journal of Epidemiology*, 30(5), 208–212. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20180245>
- Liu, J. H. (2020). Endocrinología de la gestación. In *Creasy & Resnik. Medicina materno-fetal* (8th Ed, pp. 148–154). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-550-0/00010-9>
- Liu, X., & Locasale, J. W. (2017). Metabolomics: A Primer. *Trends in Biochemical Sciences*, 42(4), 274–284. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.01.004>
- Luc, K., Schramm-Luc, A., Guzik, T. J., & Mikolajczyk, T. P. (2019). Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 70(6), 809–824. <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01>
- Luo, P., & Wang, M.-H. (2011). Eicosanoids, β -cell function, and diabetes. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 95(1–4), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2011.06.001>
- Medina, E., Sánchez, A., Hernández, A., Martínez, M., Jiménez, C., Serrano, I., Maqueda, A., Islas, D., & Cruz, M. (2017). Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina Interna de México*, 33(1), 91–98.
- Merkx, A., Ausems, M., Budé, L., de Vries, R., & Nieuwenhuijze, M. J. (2015). Weight gain in healthy pregnant women in relation to pre-pregnancy BMI, diet and physical activity. *Midwifery*, 31(7), 693–701. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2015.04.008>
- Mhatre, U. A., Jindal, I., Mojavery, A., Thompson, B.-M., Karar, S. S., Aparicio, M. R., Abusada, N. S., Kwarisiima, L., Ghadieh, A. B., & Ali, H. T. (2025). The role of polyunsaturated fatty acids in neurodevelopmental pediatric outcomes in the settings of gestational diabetes and obesity: A comprehensive review. *Neuroscience*, 579, 227–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.06.019>
- Mi, C., Liu, H., Peng, H., Cheng, C., Wang, M., Liu, H., Feng, G., Wu, J., Nie, H., & Liu, M. (2021). Relationships Among Pre-Pregnancy BMI, Gestational, and Postpartum Oral Glucose Tolerance Results in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.714690>
- Morze, J., Wittenbecher, C., Schwingshackl, L., Danielewicz, A., Rynkiewicz, A., Hu, F. B., & Guasch-Ferré, M. (2022). Metabolomics and Type 2 Diabetes Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Diabetes Care*, 45(4), 1013–1024. <https://doi.org/10.2337/dc21-1705>
- Mourits-Andersen, T., Jensen, I. W., Jensen, P. N., Ditzel, J., & Dyerberg, J. (1987). Plasma 6-keto-PGF1 γ , thromboxane B2 and PGE2 in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients during exercise. *Diabetologia*, 30(7), 460–463. <https://doi.org/10.1007/BF00279612>

- Moyce Gruber, B. L., & Dolinsky, V. W. (2023). The Role of Adiponectin during Pregnancy and Gestational Diabetes. *Life*, 13(2), 301. <https://doi.org/10.3390/life13020301>
- Nitsche, J. F., Braunstein, G. D., & Berga, S. L. (2021). Cambios endocrinos en el embarazo. In *Williams. Tratado de endocrinología*. (14th Ed). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-851-8/00022-5>
- OPS. (2023). Panorama de la diabetes en la Región de las Américas. In *Panorama de la diabetes en la Región de las Américas*. Pan American Health Organization. <https://doi.org/10.37774/9789275326336>
- Parra-Cabrera, S., Hurtado-Salgado, E., Ángeles-Llerenas, A., & Lazcano-Ponce, E. C. (2024, November 20). *Hablemos de diabetes gestacional*. Instituto Nacional de Salud Pública. <https://www.insp.mx/informacion-relevante/hablemos-de-diabetes-gestacional>
- Perera, O. P., De La Vega, P. A., & González, C. O. (2006). Fisiopatología y atención nutricia de pacientes con diabetes gestacional. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 74(4), 218–223.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, 98(4), 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Quintero, P. (2020). La diabetes mellitus gestacional y su relación con algunos factores de riesgo en el Policlínico Pedro Borrás Astorga. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 46(3), 1–17.
- Ray, G. W., Zeng, Q., Kusi, P., Zhang, H., Shao, T., Yang, T., Wei, Y., Li, M., Che, X., & Guo, R. (2024). Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1399694>
- Resnik, Robert., Lockwood, C. J., Moore, Thomas., Greene, M. F., Copel, Joshua., & Silver, R. M. (2020). Diabetes en el embarazo. In *Creasy & Resnik. Medicina materno-fetal: Principios y práctica*. (8th Ed, pp. 1070–1071). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-550-0/00059-6>
- Revol-Cavalier, J., Quaranta, A., Newman, J. W., Brash, A. R., Hamberg, M., & Wheelock, C. E. (2025). The Octadecanoids: Synthesis and Bioactivity of 18-Carbon Oxygenated Fatty Acids in Mammals, Bacteria, and Fungi. *Chemical Reviews*, 125(1), 1–90. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00520>
- Reyes-Muñoz, E., Martínez-Herrera, E., Ortega-González, C., Arce-Sánchez, L., Ávila-Carrasco, A., & Zamora-Escudero, R. (2017). Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecología y Obstetricia de México*, 85(5), 306–313.

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000500306&lng=es&tlng=es.

- Rinschen, M. M., Ivanisevic, J., Giera, M., & Siuzdak, G. (2019). Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 20(6), 353–367. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0108-4>
- Ryckman, K., Spracklen, C., Smith, C., Robinson, J., & Saftlas, A. (2015). Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(5), 643–651. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13261>
- Saucedo, R., Ortega-Camarillo, C., Ferreira-Hermosillo, A., Díaz-Velázquez, M. F., Meixueiro-Calderón, C., & Valencia-Ortega, J. (2023). Role of Oxidative Stress and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxidants*, 12(10), 1812. <https://doi.org/10.3390/antiox12101812>
- Sears, B., & Perry, M. (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease*, 14, 121. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0123-1>
- Siddiqui, K., & George, T. P. (2017). Resistin Role in Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Biomarkers in Medicine*, 11(7), 579–586. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0013>
- Smid, M., Kelly, T. F., & Lacoursiere, D. Y. (2020). Obesidad en el embarazo. In *Gabbe. Obstetricia, Séptima Edición* (7th Ed). Elsevier España, S.L.U. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-550-0/00060-2>
- Stuart, M. J., Sunderji, S. G., Walenga, R. W., & Setty, B. N. (1985). Abnormalities in vascular arachidonic acid metabolism in the infant of the diabetic mother. *BMJ*, 290(6483), 1700–1702. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6483.1700>
- Suárez-Cruz, M. G., Rivas-Ruíz, R., Sarmiento-Galván, D. K., Martínez-Valle, P. G., Mondragón-Sandoval, E. X., López-Farías, M. A., Rivera-Mendoza, J. C., Abasolo-Ramírez, E., & Carmona-Sierra, F. V. (2023). [Effect of weight gain on the development of gestational diabetes]. *Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 61(Suppl 3), S460–S467. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8319773>
- Sun, J., & Xia, Y. (2024). Pretreating and normalizing metabolomics data for statistical analysis. *Genes & Diseases*, 11(3), 100979. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.04.018>
- Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H. R., & Ross, G. P. (2022). A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 43(5), 763–793. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac003>
- Szczuko, M., Kikut, J., Komorniak, N., Bilicki, J., Celewicz, Z., & Ziętek, M. (2020). The Role of Arachidonic and Linoleic Acid Derivatives in Pathological Pregnancies and the Human

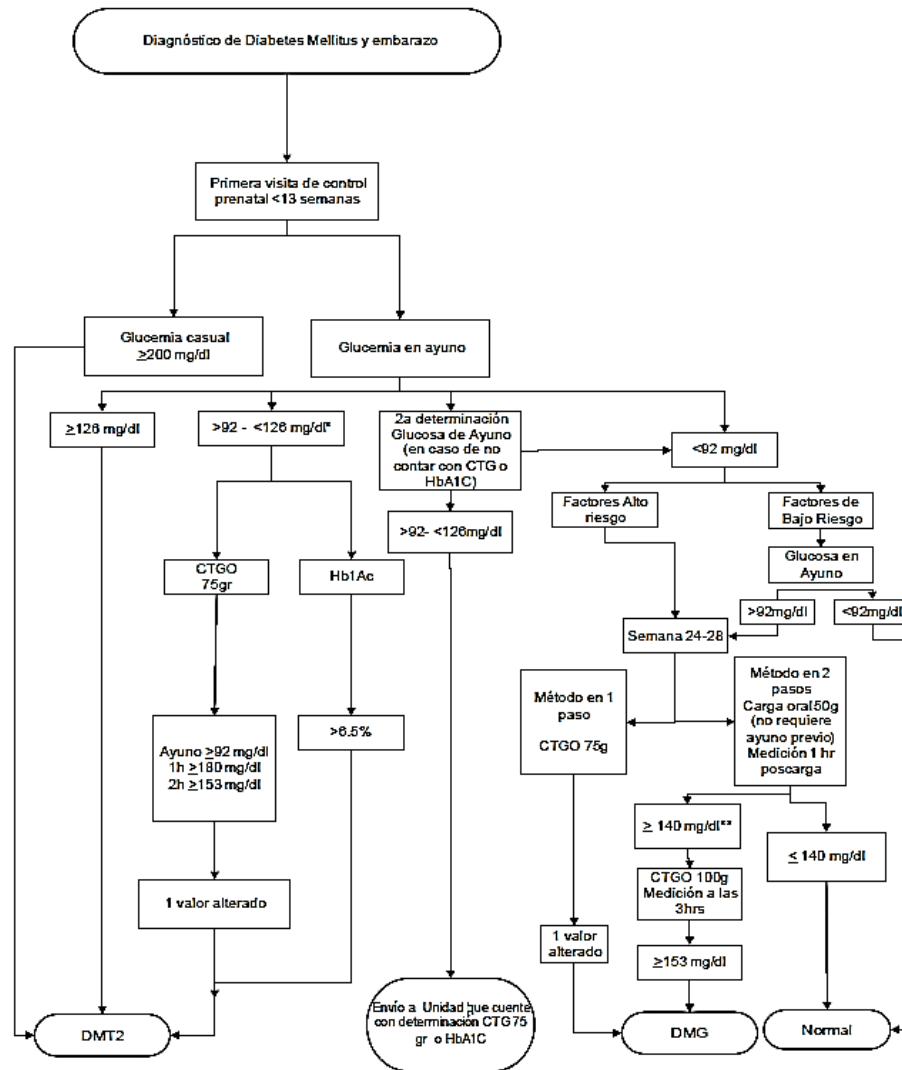
- Reproduction Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9628.
<https://doi.org/10.3390/ijms21249628>
- Tahir, A., Draxler, A., Stelzer, T., Blaschke, A., Laky, B., Széll, M., Binar, J., Bartak, V., Bragagna, L., Maqboul, L., Herzog, T., Thell, R., & Wagner, K.-H. (2024). A comprehensive IDA and SWATH-DIA Lipidomics and Metabolomics dataset: SARS-CoV-2 case control study. *Scientific Data*, 11(1), 998. <https://doi.org/10.1038/s41597-024-03822-y>
- Taylor, R. N., & Badell, M. L. (2011). Endocrinología del embarazo. In D. G. Gardner & D. Shoback (Eds.), *Greenspan. Endocrinología Básica y Clínica* (9na Ed, pp. 553–561). McGraw-Hill Interamericana de España.
- Téllez, G., Solano, L., Peña, E., & Sánchez, A. (2006). Citocinas séricas (IL-4, IL-6 e IFN- γ) en embarazadas de la Ciudad de Valencia, Venezuela. *Acta Científica Venezolana*, 57(2), 72–76.
- Tessaro, F. H. G., Ayala, T. S., & Martins, J. O. (2015). Lipid Mediators Are Critical in Resolving Inflammation: A Review of the Emerging Roles of Eicosanoids in Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/568408>
- Torella, R., Giordano, L., Giugliano, D., & D’Onofrio, F. (1976). In vivo and in vitro experiments on relationships between PGA1 and glucose utilization. *Acta Diabetologica Latina*, 13(1–2), 40–46. <https://doi.org/10.1007/BF02591580>
- Tuomisto, K., Palmu, J., Long, T., Watrous, J. D., Mercader, K., Lagerborg, K. A., Andres, A., Salmi, M., Jalkanen, S., Vasan, R. S., Inouye, M., Havulinna, A. S., Tuomilehto, J., Jousilahti, P., Niiranen, T. J., Cheng, S., Jain, M., & Salomaa, V. (2022). A plasma metabolite score of three eicosanoids predicts incident type 2 diabetes: a prospective study in three independent cohorts. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 10(2), e002519. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002519>
- Uhanu. (2010, March 26). *Glucosa liberación Insulina Pancreas*. Wikipedia.
https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Glucosa_Liberacion_Insulina_Pancreas.svg
- Umamaheswaran, S., Dasari, S. K., Yang, P., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2018). Stress, inflammation, and eicosanoids: an emerging perspective. *Cancer and Metastasis Reviews*, 37(2–3), 203–211. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9741-1>
- Varthaliti, A., Lygizos, V., Fanaki, M., Pergialiotis, V., Papapanagiotou, A., Pappa, K., Theodora, M., Daskalaki, M. A., Antsaklis, P., & Daskalakis, G. (2025). The Role of IL-6 and TNF- α as Early Biomarkers in the Prediction and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Biomedicines*, 13(7), 1627. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071627>
- Vilotić, A., Nacka-Aleksić, M., Pirković, A., Bojić-Trbojević, Ž., Dekanski, D., & Jovanović Krivokuća, M. (2022). IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14574. <https://doi.org/10.3390/ijms232314574>

- Wang, H., Li, N., Chivese, T., Werfalli, M., Sun, H., Yuen, L., Hoegfeldt, C. A., Elise Powe, C., Immanuel, J., Karuranga, S., Divakar, H., Levitt, Na., Li, C., Simmons, D., & Yang, X. (2022). IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109050. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>
- Wang, W., Zhong, X., & Guo, J. (2021). Role of 2-series prostaglandins in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 47(6), 114. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4947>
- Wang, Z.-Z., Li, F.-H., Ni, P.-S., Sun, L., Zhang, C.-K., Li, B.-M., He, J.-H., Yu, X.-M., & Liu, Y.-Q. (2023). Age-related changes in adipose tissue metabolomics and inflammation, cardiolipin metabolism, and ferroptosis markers in female aged rat model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 671, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.06.027>
- Wojakowska, A., Pietrowska, M., Widlak, P., Dobrowolski, D., Wylęgała, E., & Tarnawska, D. (2020). Metabolomic Signature Discriminates Normal Human Cornea from Keratoconus—A Pilot GC/MS Study. *Molecules*, 25(12), 2933. <https://doi.org/10.3390/molecules25122933>
- Xia, J., Psychogios, N., Young, N., & Wishart, D. S. (2009). MetaboAnalyst: a web server for metabolomic data analysis and interpretation. *Nucleic Acids Research*, 37(Web Server), W652–W660. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp356>
- XIE, J., LI, L., & XING, H. (2023). Metabolomics in gestational diabetes mellitus: A review. *Clinica Chimica Acta*, 539(September 2022), 134–143. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.12.005>
- Xie, J., Li, L., & Xing, H. (2023). Metabolomics in gestational diabetes mellitus: A review. *Clinica Chimica Acta*, 539(September 2022), 134–143. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.12.005>
- Xu, R., Dai, Y., Zheng, X., Yan, Y., He, Z., Zhang, H., Li, H., & Chen, W. (2023). Thromboxane A2-TP axis promotes adipose tissue macrophages M1 polarization leading to insulin resistance in obesity. *Biochemical Pharmacology*, 210, 115465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115465>
- Yanes, Ó. (2015). Metabolómica: la ciencia ómica más multidisciplinaria. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular*, 7–10.
- Yannell, K. E., Ferreira, C. R., Tichy, S. E., & Cooks, R. G. (2018). Multiple reaction monitoring (MRM)-profiling with biomarker identification by LC-QTOF to characterize coronary artery disease. *The Analyst*, 143(20), 5014–5022. <https://doi.org/10.1039/C8AN01017J>
- Yazıcı, D., & Sezer, H. (2017). *Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity* (pp. 277–304). https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_12
- Yuen, L., Wong, V. W., & Simmons, D. (2018). Ethnic Disparities in Gestational Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 18(9), 68. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1040-2>

- Zhang, H., Zhao, Y., Zhao, D., Chen, X., Khan, N. U., Liu, X., Zheng, Q., Liang, Y., Zhu, Y., Iqbal, J., Lin, J., & Shen, L. (2021). Potential biomarkers identified in plasma of patients with gestational diabetes mellitus. *Metabolomics*, 17(11), 99. <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01851-x>
- Zhang, J., Chi, H., Xiao, H., Tian, X., Wang, Y., Yun, X., & Xu, Y. (2017). Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Inflammation and Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus in Inner Mongolia. *Medical Science Monitor*, 23, 4149–4157. <https://doi.org/10.12659/MSM.903565>
- Zhang, S., Liu, H., Li, N., Dong, W., Li, W., Wang, L., Zhang, Y., Yang, Y., & Leng, J. (2022). Relationship between gestational body mass index change and the risk of gestational diabetes mellitus: a community-based retrospective study of 41,845 pregnant women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 336. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04672-5>

Anexo 1

Diagrama de flujo para la toma de decisiones del diagnóstico de diabetes en el embarazo.



CTOG: Curva de tolerancia oral a la glucosa.

HbA1c: Hemoglobina glucosilada.

DMT2: Diabetes *mellitus* tipo 2.

DMG: Diabetes mellitus gestacional

* Glucosa alterada de ayuno.

Anexo 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN INVESTIGACIÓN CON LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

La **DIABETES MELLITUS GESTACIONAL** se caracteriza por tener la concentración de glucosa elevada en sangre solamente durante el embarazo es diagnosticada en el segundo trimestre de embarazo. Dicha enfermedad tiene que ser monitoreada cuando ésta se diagnostique, debido a que puede conllevar complicaciones durante y después del embarazo; por ejemplo: usted puede llegar a padecer Diabetes Mellitus tipo 2 después del embarazo en un lapso de 2-5 años, infecciones en vías urinarias, su bebé puede llegar a padecer macrosomía (talla y peso elevado al nacer), los niños pueden padecer obesidad en su infancia. Estadísticamente la Diabetes Mellitus Gestacional tiene una incidencia del 3-10% a nivel mundial, por lo que se considera una cifra relativamente alarmante.

La Q.F.B. Claudia Ivonne Briones Hernández ha solicitado su consentimiento para que lleve a cabo una serie de evaluaciones con el fin de obtener información y muestras sanguíneas que le brindarán información necesaria para realizar su proyecto de investigación: ***Identificación de un panel de biomarcadores para el diagnóstico temprano de diabetes mellitus gestacional.***

El fin de la investigación es identificar biomarcadores de diagnóstico temprano para la diabetes mellitus gestacional, esto con el fin de crear una herramienta preventiva para el tratamiento y acompañamiento en pacientes con diabetes mellitus gestacional y que además tiene como fin la realización de tesis para la obtención de grado académicos de Maestro Química Clínica Diagnóstica.

Para poder participar en el procedimiento, será necesario generar un expediente, que servirá como herramienta para la extracción de información, para esto, deberá de cumplir con los siguientes criterios:

- Tener entre 18 y 40 años
- Ascendencia mexicana

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

- Una vez cumplidos los criterios mencionados, y si acepta formar parte del presente proyecto de investigación, se integrará en los siguientes procedimientos, los cuales se llevarán a cabo en sus visitas prenatales. Elaboración de expediente personal.

- o La información prenatal será obtenida de la información recopilada por el médico en sus consultas prenatales.

- o Se aplicará una encuesta de frecuencia de alimentos, con el fin de conocer cuáles han sido sus hábitos alimentarios durante el trimestre.

- o Se realizará la medición de estatura, peso, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera, con el fin de identificar si presenta sobrepeso u obesidad.

- o Se realizará la toma de una muestra de 5 mL de sangre de su brazo no dominante.

- Riesgos. No existen riesgos potenciales por su participación en este estudio, sin embargo, puede ser que la toma de muestra de sangre le cause un poco dolor a usted y que se presente un pequeño moretón (esto depende de la sensibilidad de la piel). No a todos les pasa; estas molestias son normales. La toma de muestra de sangre se hará por personal calificado y utilizando material estéril y desechable. En caso de presentar algún malestar como resultado directo de la toma de muestra de este estudio, se le brindará atención médica gratuita.

[illegible]

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo el derecho de no aceptar participar en el proyecto, si esta es mi decisión. Entiendo que yo me puedo retirar del estudio en cualquier momento, incluso cuando éste ya haya comenzado. Yo he leído o me han leído esta información y se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio. Las respuestas a mis preguntas fueron resueltas de manera satisfactoria y se me ha dado una copia de este consentimiento. He recibido la explicación del estudio y sus términos. Libremente y sin presión alguna doy mi consentimiento para participar en este estudio.

PARTICIPANTE:

Nombre: _____

Domicilio: _____

Teléfono fijo: _____ Teléfono móvil: _____

Firma: _____

Fecha: _____

TESTIGO 1:

Nombre: _____

Domicilio: _____

Teléfono fijo: _____ Teléfono móvil: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

TESTIGO 2:

Nombre: _____

Domicilio: _____

Teléfono fijo: _____ **Teléfono móvil:** _____

Firma: _____

Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Yo o mi representante hemos discutido con el participante la naturaleza y propósito del estudio, así como los posibles riesgos y beneficios de su participación. Considero que el participante ha recibido la información completa con un lenguaje comprensible y apropiado, además de haberle contestado sus dudas.

INVESTIGADOR RESPONSABLE O REPRESENTANTE

Nombre: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

Anexo 3

CUESTIONARIO DE HÁBITOS ALIMENTARIOS

Nombre: _____

Fecha de aplicación: _____ Semana de gestación: _____

Peso: _____ Estatura: _____

Fecha de siguiente cita con el médico: _____

1.- ¿Cuáles inquietudes tiene su doctor acerca de su embarazo?

- Aumento de peso
- Lo que come
- Alta azúcar en la sangre
- Alta presión de la sangre
- Bajo hierro en la sangre
- Ninguno
- Otro _____

2.- ¿Cuáles de estos productos toma?

- Vitaminas prenatales
- Otras Vitaminas/minerales
- Hierbas
- Pastillas con hierro
- Laxantes
- Medicamentos sin prescripción médica (Tylenol, Aspirina, etc)
- Ninguno
- Otros medicamentos _____
- Remedios caseros (apunte) _____

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

3.- ¿Cuáles de estas condiciones tiene?

- Náusea
- Vómito
- Acidez
- Estreñimiento
- Hinchazón
- Ninguna
- Otras (apunte)

4.- ¿Cómo se siente acerca de su aumento de peso?

- No suficiente
- Está bien
- Demasiado

5.- ¿Cuántas veces al día come? Comidas_____ Bocadillos_____

6.- ¿Cuántas veces a la semana come comidas rápidas o de restaurante?

- Nunca
- 1 a 2 veces
- 3 a 4 veces
- 5 o más veces

7.- ¿Está en alguna dieta especial? No_____ Sí_____

¿Cuál? _____

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

8.- ¿Hay algunos alimentos que limita, evita o no come? No____ Sí____

¿Cuáles? _____

9.- ¿Qué es lo que come y toma en la mayoría de los días?

- Agua Café Té Soda regular Soda de dieta Gatorade
- Jugo Alcohol Cerveza Vino
- Frutas Verduras
- Leche (Descremada/ Baja en grasa / Entera) Queso Yogurt Requesón Pudín / Flan
- Carne Pollo Pavo Pescado Hotdogs Frijoles/Lentejas Crema de cacahuete Huevos Nueces
- Pan Cereales Tortillas Arroz Pasta Bolillos Galletas saladas Pan Dulce
- Dulces Galletas Pasteles Donas Helados Tostaditas Papas fritas
- Otros (apunte)

10.- ¿Cómo se siente ahora acerca de sus hábitos de comer?

- Muy bien
- Bien
- Mal

11.- ¿Ha amamantado alguna vez? No ____ Sí____

¿Por cuánto tiempo? _____

12.- ¿Qué tan segura está que dará pecho a su bebé? (Circule uno)

(no estoy segura) 1. 2. 3. 4. 5 (estoy muy segura)

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

13.- ¿Está trabajando actualmente, o asiste a una escuela? Sí_____ No_____

Estoy planeando empezar_____

14.- ¿Cuáles palabras describen su estado de ánimo de su embarazo?

- Muy contenta
- Está bien
- Cansada
- Deprimida
- Triste
- Tensa
- Enojada

15.- ¿Cuáles actividades físicas hace en la mayoría de los días?

Caminar_____ Correr _____ Andar en bicicleta_____ Bailar_____

Deportes: Nadar_____ Clase de ejercicio / gimnasio_____ Cultivar un jardín_____

Ninguna Otra (apunte)

Código de identificación del sujeto:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Folio

Iniciales

Anexo 4. Registro del protocolo aprobado y sellado ante el Consejo de Investigación y Posgrado.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO




Registro de Tema de Investigación del Estudiante de Posgrado

Trámite a realizar:	Nuevo registro ()	Cambio (X)
Fecha de Registro*:	29-MAYO-2025	
No. Registro de Proyecto*:	14819	
Fecha de inicio de proyecto:	01/05/2024	Fecha de término de proyecto:
		31/08/2025

Universidad Autónoma
de Querétaro

29 MAYO 2025
RECIBIDO
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

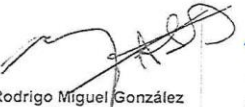
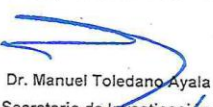
1. Datos del solicitante:

No. de expediente: 281554		
Nombre:		
García	Tolentino	Itzel Verónica
Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre(s)
Dirección:		
Xicoténcatl 53	Niños Héroes	76010
Calle y número	Colonia	C.P.
Querétaro	2721680356	igarcia84@alumnos.uaq.mx
Estado	Teléfono	Correo electrónico

2. Datos del proyecto:

Facultad:	Facultad de Medicina	
Programa:	Maestría en Ciencias en Biomedicina	
Tema específico del proyecto:	Identificación de marcadores de inflamación de bajo peso molecular asociados a diabetes <i>mellitus</i> gestacional en mujeres mexicanas	

3. Nombres y firmas de:

 Dra. Adriana Jheny Rodríguez Méndez Director o Directora de Tesis	 Dra. Iza Fernanda Pérez Ramírez Co-director o Co-directora**	 Dr. en C.S. Nicolás Camacho Caldeón Jefe de Investigación y Posgrado de la Facultad
 EBC, Itzel Verónica García Tolentino Alumno o Alumna	 Dr. Rodrigo Miguel González Sánchez Director de la Facultad	 Dr. Manuel Toledano Ayala Secretario de Investigación, Innovación y Posgrado*

*La Secretaría de Investigación, Innovación y Posgrado llenará estos campos. **Solo en caso de contar con un(a) co-director(a)

UAQ CRECER EN LA DIVERSIDAD

Anexo 5. Constancia de participación en el Foro de Investigación y Posgrado, edición 2024 de la Facultad de Medicina, UAQ.



RECONOCIMIENTO

a: Itzel Verónica García Tolentino.

por su ponencia en formato oral titulada:
Análisis de variables clínicas tempranas asociadas con el desarrollo de diabetes gestacional en mujeres queretanas

Director del proyecto: **Adriana Jheny Rodríguez Méndez.**
Colaboradores: Iza Fernanda Pérez Ramírez; Karla Liliana García Mejía.

Agradecemos su valiosa participación en el Foro de Investigación y Posgrado, edición 2024, de la Facultad de Medicina realizado del 19 al 21 de marzo del 2024. Valor curricular de 27 hrs.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE
EDUCACIÓN MÉDICA

Registrado en: Libro: 9, Foja: 114-A.
Folio: 182, Créditos: 2.
Actividad de Educación Médica No.: 2524.
Fecha de Registro: 18 de abril del 2024.



Dr. Nicolás Cordero Calderón
Jefe de la Facultad de Investigación y Posgrado

Dr. Marcela Linares Contreras
Coordinadora de Investigación y Posgrado

Dr. Guadalupe Álvarez
Directora de la Facultad de Medicina



Anexo 6. Constancia de participación en el 4to. Coloquio en Ciencias en Biomedicina Traslacional y Diagnóstico Molecular de la Universidad Autónoma de Querétaro.



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina y Facultad de Química
Otorgan el presente

RECONOCIMIENTO

A:

*García Tolentino Itzel Verónica; Rodríguez
Méndez Adriana Jheny; Pérez Ramírez Iza
Fernanda.*

Por su destacada participación
en la modalidad Difusión Científica, con el trabajo:

Diabetes Gestacional, ¿Qué debes saber?

en el marco del 4to. Coloquio en Ciencias
en Biomedicina Traslacional y Diagnóstico Molecular.
Realizado en Querétaro, Qro. el 16 y 17 de mayo del 2024.


Dr. Rodrigo Miguel González Sánchez
Director de la Facultad de Medicina


Dr. José Santos Cruz
Director de la Facultad de Química


Dr. Manuel Toledano Ayala
Secretario de Investigación, Innovación y Posgrado

Anexo 7. Constancia de participación en el programa de Sinapsis de la Radio Universidad de la Universidad Autónoma de Querétaro 2024.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
DIRECCIÓN DE MEDIOS
COORDINACIÓN GENERAL DE RADIO UNIVERSIDAD 89.5 FM



RADIO 89.5 FM
UNIVERSIDAD

Centro Universitario, 24 de mayo, 2024

DRU-CP/017/2024

A QUIEN CORRESPONDA:
PRESENTE

El objetivo, la Misión y la Visión de Radio Universidad, es vincular a la Universidad con la sociedad, construyendo un canal de difusión para la investigación, la docencia y la extensión de la cultura, lograr la integración de los sectores en una programación variada y de calidad, con un formato vital, dinámico y propositivo, promoviendo el quehacer universitario, analizando también la problemática social, política y económica, considerando que la Universidad es un agente de cambio a esta problemática.

Nos complace otorgar la presente constancia a la **EBC. Itzel Verónica García Tolentino**, por su participación en el programa "Sinapsis", con el tema "Investigación en Biomedicina" que se transmitió el día viernes 17 de mayo del presente año a las 10:00 horas en esta emisora, **Radio Universidad 89.5, Frecuencia Modulada**.

Se extiende la presente, para los fines que a la interesada convenga.

Atentamente
"EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR"

PROF. RAÚL RÍOS OLVERA
COORDINADOR GENERAL

C.C. Acuse

UAQ CREAR EN LA
DIVERSIDAD

radio895@uaq.mx
442 192 12 00 EXT. 3550 y 3551
442 192 1293

Centro Universitario, Correo de las Compañías s/n,
Santiago de Querétaro, Qro. México C.P. 76010.

Anexo 8. Constancia de participación en el Fondo de Proyecto de Rectoría, edición 2023 de la Universidad Autónoma de Querétaro.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
DIRECCIÓN DE ATENCIÓN A LA COMUNIDAD UNIVERSITARIA
COORDINACIÓN DEL FONDO DE PROYECTOS ESPECIALES DE RECTORÍA



OTORGAN EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A

ITZEL VERÓNICA GARCÍA TOLENTINO

POR SU PARTICIPACIÓN COMO

RESPONSABLE DE PROYECTO

FOPER 2023

FONDO DE PROYECTOS ESPECIALES DE RECTORÍA

Santiago de Querétaro Gro., diciembre 2024


Dra. Silvia Amaya Llano
Rectora


Lic. Verónica Núñez Perusquia
Titular de la Dirección de Atención a la
Comunidad Universitaria

Anexo 9. Constancia de participación en el programa de Sinapsis de la Radio Universidad de la Universidad Autónoma de Querétaro 2025.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
DIRECCIÓN DE MEDIOS
COORDINACIÓN GENERAL DE RADIO UNIVERSIDAD 89.5 FM



Centro Universitario, 10 de abril, 2025
DRU-CP/030/2025

A QUIEN CORRESPONDA:
PRESENTE

El objetivo, la Misión y la Visión de Radio Universidad, es vincular a la Universidad con la sociedad, construyendo un canal de difusión para la investigación, la docencia y la extensión de la cultura, lograr la integración de los sectores en una programación variada y de calidad, con un formato vital, dinámico y propositivo, promoviendo el quehacer universitario, analizando también la problemática social, política y económica, considerando que la Universidad es un agente de cambio a esta problemática.

En virtud de ello, nos complace otorgar la presente **constancia**, a **QFB Itzel Verónica García Tolentino**, por participar en el programa **"SINAPSIS"**, con el tema **"Diabetes gestacional y diabetes tipo 2 en la inmunidad"** que se transmitió el día viernes 07 de marzo de 2025, a las 10:00 horas en esta emisora, **Radio Universidad 89.5, Frecuencia Modulada.**

Se extiende la presente, para los fines que al interesado convenga.

Atentamente
"EDUCO EN LA VERDAD Y EN EL HONOR"

PROF. RAÚL RÍOS OLVERA
COORDINADOR GENERAL

UAQ CRECER EN LA
DIVERSIDAD

radiouaq895@uaq.mx
442 192 12 00 EXT. 3550 y 3551
442 192 1293

Centro Universitario, Cerro de las Campanas s/n,
Santiago de Querétaro, Qro. México. C.P. 76010.

Anexo 10. Constancia de participación en el fomento de vocaciones en el programa “Chavas en la Ciencia” de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro, 2025.



Anexo 11. Constancia de participación en la aplicación del tamizaje “Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa” a las derechohabientes de la Unidad de Medicina Familiar No. 13 del IMSS.



Gobierno de
México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Santiago de Querétaro, Querétaro a 19 de junio de 2025

A QUIEN CORRESPONDA:

A nombre de la Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 13 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), quisiéramos expresar nuestro agradecimiento a la **EBC. Itzel Verónica García Tolentino**, estudiante de la Maestría en Ciencias en Biomedicina de la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Querétaro (UAQ), con **No. de expediente 281554**, por su apoyo durante el periodo comprendido de octubre 2024 a marzo 2025 en la aplicación del tamizaje “Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa” a las derechohabientes embarazadas de esta clínica **para el diagnóstico de diabetes gestacional**.

El respaldo recibido por parte de la especialista ha sido fundamental para el diagnóstico y tratamiento oportuno en las mujeres que desarrollan la enfermedad. Más aún, esta evaluación es necesaria en el embarazo de acuerdo con diferentes asociaciones, su apoyo permitió realizar la evaluación de manera correcta como lo indican las guías de práctica clínica. Esperando que esta participación continúe en un futuro y podamos seguir contando con su colaboración en iniciativas próximas. Una vez más, agradecemos las atenciones y contribución brindada por parte de la especialista que fomenta la colaboración entre la UAQ y nuestra institución, el IMSS.

ATENTAMENTE

DRA. LILIA SUSANA GALLARDO VIDAL
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD



2025
Año de
La Mujer
Indígena

AV. 5 de Febrero No.102 Col. Centro Cp. 76000 Tlax. (442) 2 11 23 43 ext. 1451