



---

---

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Ciencias de la Conducta  
Doctorado en Ciencias de la Salud

**“Expresión de quemerina, omentina y el gen miR-103-3p en pacientes embarazadas con y sin diabetes mellitus gestacional”**

**TESIS**

Que para obtener el grado de:  
Doctora en Ciencias de la Salud

**Presenta:**

**M. en CS Betsy Corina Sosa García**

**No de Cuenta: 0413511**

**Comité Tutorial:**

Dr. Hugo Mendieta Zerón

**Tutor Académico**

Dra. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez

**Tutor Interno**

Dra. María del Carmen García García

**Tutor Externo**



Toluca, Estado de México, octubre 2021

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	1
<b>Presentación</b>	2
<b>Introducción</b>	4
<b>1. Antecedentes</b>	6
1.1. Embarazo	8
1.2. Importancia del tejido adiposo en el embarazo	10
1.3. Obesidad en el embarazo y sus consecuencias	11
1.4. Resistencia a la insulina en el embarazo	16
1.5. Diabetes mellitus gestacional	17
1.6. Prevalencia	20
1.7. Medidas para el control de la glucosa	21
<b>2. Planteamiento del problema</b>	23
<b>3. Justificación</b>	26
<b>4. Hipótesis</b>	28
<b>5. Objetivos: General y específicos</b>	29
<b>6. Diseño metodológico</b>	30
6.1. Diseño de estudio	30
6.2. Universo y muestra	30
6.3. Criterios de inclusión y exclusión	30
6.4. Variables	30
6.5. Instrumentos	32
6.6. Procedimiento	35
6.7. Recolección de datos	38
6.8. Análisis estadístico	38
6.9. Aspectos éticos	38
6.9.1 Cronograma de actividades	39
<b>7. Resultados</b>	40
7.1. Artículo aceptado	40
<b>7.1.1 Quemerina, omentina-1 y miR-103p y su relación con la diabetes mellitus gestacional</b>	40
7.1.2 Página frontal del manuscrito	40
7.1.3 Carta de aceptación	41
7.1.4 Resumen	41
7.1.5 Apartados del artículo	
Introducción	42
Método	45
Resultados	47
Discusión	51
Conclusiones	53

Referencias	55
7.2 Artículo aceptado	59
<b>7.2.1 Los colores del tejido adiposo y la relación con la irisina</b>	59
7.2.2 Carta de envío y/o recepción del	60
7.2.4 Resumen	61
7.2.5 Apartados del artículo	
Introducción	62
Resultados	62
Conclusiones	73
Referencias	73
7.3 Capítulo enviado	77
<b>7.3.1 Criterios de diagnóstico en la diabetes mellitus gestacional en América Latina: una revisión sistemática</b>	77
7.3.2 Carta de envío y/o recepción del	77
7.3.4 Resumen	78
7.4. Artículo enviado	79
<b>7.4.1 Evaluación del riesgo de alteración de presión diastólica en las variables metabólicas en el embarazo</b>	79
7.4.2 Carta de envío y/o recepción del	79
7.4.4 Resumen	80
<b>7.5. Artículo enviado</b>	81
<b>7.5.1 RARRES2 and ITLN1 in Visceral Adipose Tissue from Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus</b>	81
7.5.2 Carta de envío y/o recepción del	81
7.5.3 Resumen	82
<b>8. Discusión general</b>	83
<b>9. Conclusiones generales</b>	84
<b>10. Productos académicos</b>	85
<b>11. Bibliohemerografía utilizada</b>	103
<b>12. Anexos</b>	109
12.1. Formato de Consentimiento informado	109
10.2. Aprobación de protocolo por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”	111
12.3 Método histológico	112
12.4 Extracción de RNA de tejido adiposo	115

## Resumen

**Introducción:** Se conoce que el tejido adiposo expresa omentina-1, quemerina y microARN's, considerados como reguladores de la aterosclerosis, inflamación, sensibilidad a la insulina y biomarcadores para la diabetes mellitus gestacional (DMG).

**Objetivo:** Determinar si la expresión de quemerina, omentina-1 y miR-103-3p, en el tejido adiposo, presentan diferencias estadísticamente significativas en embarazo con DMG vs embarazo normo-evolutivo.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en mujeres embarazadas agrupadas en: A) DMG y B) grupo control, con los siguientes criterios de inclusión: parto vía abdominal, embarazo único, >37 SDG, >25 años, índice de masa corporal (IMC) >18.5 kg/m<sup>2</sup>. Se registró presión arterial, glucosa y lípidos. La expresión de ARNm de quemerina y omentina se evaluó mediante qPCR. El análisis estadístico se realizó mediante Kolmogórov-Smirnov, correlación Pearson-Spearman, pruebas de Kruskal-Wallis con IC95% y lenguaje R con Shapiro-Wilk, SPSS V21.0.

**Resultados:** Se analizaron los datos de sesenta y seis mujeres, el 33.3% presentaron peso normal en el grupo control vs 15.2% en DMG; el sobrepeso fue similar entre grupos, la obesidad fue mayor en DMG (39.3%). No se encontraron diferencias entre genes en el grupo control; sin embargo, la expresión de quemerina difirió significativamente ( $p=0.016$ ), entre sobrepeso y peso normal en el grupo control, y la expresión de omentina-1 difirió significativamente ( $p=0.002$ ) entre sobrepeso y obesidad en DMG.

**Conclusiones:** La omentina-1 es un biomarcador en DMG, cuya correlación es con el IMC, lípidos y glucosa.

**Palabras clave:** descontrol glucémico; diabetes mellitus gestacional; embarazo; índice de masa corporal; obesidad; omentina-1; quemerina.

## Presentación

Durante mi experiencia profesional con personas que padecen diabetes, ha generado el interés por investigar sobre esta patología que afecta al 14.4% de la población en México; es así, que cuando terminé la Licenciatura en Nutrición, tuve la oportunidad de ingresar al servicio social en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en el Departamento de Endocrinología y Metabolismo de Lípidos.

Durante mi servicio social me desempeñé como nutrióloga en la consulta externa, y de esta manera tuve un contacto muy cercano con los pacientes, y gracias a la enseñanza y la práctica de la intervención de la terapia nutricional, es como despierta mi interés por conocer más de esta enfermedad, su diagnóstico y tratamiento, de modo que mi línea de investigación desde la licenciatura, maestría y ahora doctorado ha sido la diabetes.

Por ese motivo, ante la continua búsqueda de información, y el análisis de las investigaciones por diferentes académicos a nivel mundial, surge el tema central del Doctorado en Ciencias de la Salud: “Expresión de quemerina, omentina y el gen miR-103-3p en pacientes embarazadas con y sin Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)”, que se logró culminar con gran éxito en cada fase del proyecto.

Derivado de mi proyecto han surgido más preguntas que aún deben abordarse y con respuestas por resolver:

¿Por qué, a pesar de que la DMG es sumamente estudiada en todo el mundo desde décadas atrás, no hay un solo consenso universal para el diagnóstico, tratamiento y factores de riesgo?

¿Por qué las pacientes que cursan con DMG, consideran esta patología como algo pasajero que no tendrá consecuencias posparto?

¿Por qué la identificación de los miARN's: quemerina y omentina-1, no son consideradas como pruebas de análisis esenciales para predecir el riesgo de desarrollar DMG?

Estas y otras preguntas me hicieron replantearme la necesidad de buscar otras formas de abordar a las pacientes con DMG, con el fin de realizar mi investigación de postgrado; comencé a indagar y seguir un camino a través de varios estudios relacionados con la DMG y pude ver los diversos marcos teóricos y metodológicos que se están utilizando para abordar la expresión de genes implicados.

Este análisis se realizó de forma exploratoria, en un proceso de la lectura a la reflexión, y finalmente me llevó a conformar el marco teórico de este trabajo, buscando las técnicas correctas de la biología molecular, para determinar la expresión de quemerina y omentina en pacientes con DMG vs un embarazo normo-evolutivo.

## Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la patología metabólica más frecuente durante el embarazo, se asocia con la morbilidad perinatal, así como incremento de complicaciones durante la gestación tanto del recién nacido como el de la madre, lo que justifica la necesidad del diagnóstico idóneo, con el objetivo de promover una mejor oportunidad de salud para ambos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hace hincapié en la detección precoz de la DMG como prevención de complicaciones, se aconseja que debe ser entre las 24-28 semanas de gestación (SDG), para brindar un período de intervención más largo y lograr un impacto positivo de las medidas terapéuticas en los resultados del embarazo.

Se considera para el sistema de salud a nivel mundial, un desafío el impacto en la pérdida de calidad de vida y económico para quienes padecen DMG, así como para el entorno familiar. En México, el gasto público y privado en salud destinado a la atención y tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones por paciente es del 5 al 14%, considerado como un gasto que puede reducirse a medida se lleven las medidas de prevención a nivel primario de salud.

La prevalencia de diabetes en México por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) paso de 9.4% en 2016 a 10.3% en 2018. Entre la población, el 11.4% de las mujeres reportan valores más altos de glucosa comparado con el 9.1%, en hombres.

Los antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), obesidad, intolerancia a la glucosa o glucosuria, son factores de riesgo para el desarrollo de DMG en un 45%. Se conoce que la hiperglucemia característica propia de la DMG es tóxica para la madre como para el producto, originando un aumento de la producción de moléculas de inflamación y por ende complicaciones obstétricas y neonatales.

En la actualidad, uno de los alcances de la biología molecular y celular son los mirARN's exosomales como miR-103-3p, quemerina, omentina-1, con mecanismos celulares que intervienen en la regulación fisiológica y patológica en el metabolismo de la glucosa-insulina, lípidos y adipogénesis cuyos parámetros se correlacionan la aparición de la

DMG.

La obesidad en las mujeres en edad reproductiva es considerada a través de las últimas décadas, como uno de los problemas más importantes de salud a nivel global. Por ello, se aconseja llevar un tratamiento multidisciplinario que debe empezar antes del embarazo, para asegurar las mejores condiciones físicas y mentales en una mujer que desea gestar.

En estudios previos se menciona que los niveles séricos elevados de omentina-1, pueden contribuir directa y/o indirectamente, a través de la mejora de inflamación crónica, agravando la resistencia a la insulina (RI) y promoviendo la aparición de DMG. Mientras que los niveles séricos de quemerina aumentados en pacientes con DM2 pueden prevenir resultados adversos maternos y fetales.

La expresión del gen miR 103p en la obesidad materna, ocasiona un aumento en las cifras glucosa, HbA1c, HOMA-IR, péptido C y lípidos y sugiere un posible papel de miR 103p como marcadores adversos para el desenlace de DMG.

En este trabajo, como objetivo general se determinó si la expresión de quemerina, omentina-1 y miR-103-3p en el tejido adiposo presentan diferencias estadísticamente significativas en embarazo con DMG vs embarazo normo evolutivo.

## 1. Antecedentes

El primer estudio proteómico en tejido adiposo humano fue publicado por Cortón y cols., (1) con la identificación de proteínas en tejido adiposo omental obtenidas de mujeres con obesidad mórbida con y sin síndrome de ovario poliquístico (SOP) para evaluar la posible participación de la adiposidad visceral en el desarrollo de los componentes de SOP. (1)

Bozaoglu y cols., (2) desarrollaron una secuencia de señal de captura para identificar los genes que codifican proteínas unidas a la membrana *Psammomys obesus* que se expresan en hígado, riñón y tejido adiposo; sus resultados mostraron que tanto los niveles de ARNm de quemerina como del receptor CMKLR1 fueron significativamente mayores en las personas con intolerancia a la glucosa y en personas con DMT2 y obesidad en comparación con el grupo de pacientes normo glucémicos ( $p=0.004$  y  $p=0.01$ , respectivamente). La expresión del gen de quemerina se correlacionó positivamente con el peso corporal ( $r=0.647$ ;  $p=0.002$ ) y glucosa en ayuno. (2)

Tan y cols., (3) evaluaron los niveles de omentina-1 circulante, en tejido adiposo omental en participantes con SOP y lo compararon con el grupo control. Como resultados observaron una disminución de los niveles plasmáticos de omentina-1 en participantes con SOP ( $p<0.05$ ) vs el grupo control ( $p<0.01$ ). Estos hallazgos dejan ver que la omentina-1 está relacionada con variables metabólicas como la insulina y la glucosa. (3)

Un estudio en humanos realizado por Bozaoglu y cols., (4) sugieren que, los niveles plasmáticos de quemerina están estrechamente asociados con factores hereditarios. Los datos obtenidos por estos autores que realizaron el análisis genético en 1354 participantes, mostraron que los niveles plasmáticos de quemerina fueron mayores en las mujeres vs hombres ( $188.5 \pm 65.3$  y  $168.2 \pm 55.7$  ng/mL, respectivamente;  $p<0.0001$ ) y aumentaron significativamente con la edad ( $p=0.005$ ). También encontraron asociaciones significativas con los componentes del síndrome metabólico (SM), Índice de Masa Corporal (IMC) ( $p<0.0001$ ), triglicéridos ( $p<0.0001$ ), insulina sérica en ayuno ( $p<0.0001$ ) y c-HDL ( $p<0.00014$ ). (4)

Mesallamy y cols., (5) analizaron los niveles de quemerina, omentina-1 en 99 sujetos (66 hombres y 24 mujeres posmenopáusicas) con diagnóstico de DMT2 y cardiopatía isquémica. Como resultados se observó que los niveles séricos de omentina-1 y quemerina disminuyeron significativamente en pacientes con DMT2 ( $19.7 \pm 1$  ng/mL) y en pacientes con DMT2 con cardiopatía isquémica ( $18.5 \pm 1.6$  ng/mL) vs con pacientes sanos ( $27.4 \pm 2.6$  ng/mL,  $p < 0.01$ ). (5)

Barker y cols., (6) determinaron los niveles de omentina-1 en placenta, tejido adiposo, en un grupo de mujeres tolerantes a la glucosa (TG) con obesidad y sin obesidad (TG;  $n=44$ ) y mujeres con DMG ( $n=39$ ) en el momento del término cesárea electiva. Como resultados obtuvieron que la obesidad se asoció significativamente con niveles bajos de omentina-1 en el plasma materno, placenta y tejido adiposo obtenido de mujeres con obesidad preexistente. (6)

Carreras y cols., (7) en un estudio que incluía 70 mujeres embarazadas con obesidad definieron el patrón de miRNAs circulantes y sus asociaciones con glucosa, HbA1c, HOMA-IR, péptido C y lípidos durante el segundo trimestre de gestación. (7) Como resultado se identificaron la expresión del gen miR 103p en la obesidad materna, asociado con un aumento de glucosa, HbA1c, HOMA-IR, péptido C y triglicéridos y colesterol. Dicho estudio proporcionó la primera identificación de miRNAs circulantes alterados en la obesidad materna y sugirió un posible papel de dichos miRNA's como marcadores para el crecimiento pre y postnatal. (7)

Jones y cols., (8) a través de su investigación ampliaron el papel de los miRNAs extracelulares en los fenotipos resistentes a la insulina en la obesidad mostrando correlaciones significativas con parámetros clínicos como la presión arterial diastólica, HDL, LDL, glucosa y HbA1c. (8)

Tsiotra y cols., (9) reportaron que la placenta y el tejido adiposo en el embarazo secreta adipocinas como quemerina y omentina-1 involucradas en la patogenia de las comorbilidades metabólicas. Estos autores observaron que, los niveles de quemerina circulante fue estadísticamente mayor  $p=0.009$ , mientras que la omentina-1 circulante, fue menor ( $p=0.039$ ) en pacientes con DMG y obesidad vs mujeres con normopeso. La

quequerina se correlacionó positivamente con el IMC y HOMA-IR y por su parte la omentina-1 se correlacionó negativamente con el IMC. (9)

Lehrke y cols., (10) reportan que el peso corporal y la concentración de lípidos, no alteraron los niveles de la expresión de quequerina. Sin embargo, mostró un aumento con los niveles de glucosa sin ningún efecto sobre la fosforilación de Akt y la activación de AMPK estimulada por insulina en tejido adiposo gonadal e hígado. (10)

### **1.1. Embarazo**

La OMS, define como embarazo a la etapa entre la fecundación del óvulo por el espermatozoide durante en el cual se adhiere el blastocito a la pared del útero denominado implantación embrionaria para el desarrollo del cigoto y la resolución del parto. (11–13)

Durante el embarazo suceden cambios metabólicos importantes que ayudan a la adaptación anatómico fisiológica y metabólica materna necesarios para lograr una gestación sin complicaciones perinatales. Dichas adaptaciones provocan cambios en los sistemas orgánicos. (14)

1) Ganancia de peso gestacional, no solo se da por cambios fisiológicos sino también por el metabolismo placentario, la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) proponen que las mujeres con sobrepeso aumentan de 7-11.5 kg y con obesidad de 5 a 9 kg según el IMC pregestacional. (15)

2) Glucosa: se considera la fuente energética más importante para el desarrollo fetal, los niveles glucémicos del embrión dependen directamente de los niveles de la glucosa materna. (12,13) Permitiendo el transporte adecuado y continuo de energía en forma de oxígeno y glucosa, cubriendo las necesidades metabólicas de la placenta para cubrir las necesidades energéticas fetales, donde la utilización de glucosa aumenta 6 mg/kg/min en el tercer trimestre. (15)

La hiperglucemia da lugar a la hipoglucemia en ayunas y postprandial, así como la hiperinsulinemia para lograr una respuesta compensatoria provocando hiperplasia e hipertrofia de las células  $\beta$  pancreáticas. (16)

2) Los aminoácidos: su función es la generación de nuevos tejidos, fundamentales para el crecimiento y desarrollo fetal, (17) además del transporte de forma activa a través de la placenta para que el producto lo utilice como una fuente de energía para su desarrollo, por lo que en a partir de la 12 SDG se incrementa de un 15-25%. (18)

3) Los lípidos: incrementan las reservas grasas mediante la lipogénesis y glicerol génesis, la elevación de los triglicéridos se de manera gradual hasta tres veces de los parámetros normales, donde las cifras de 200 a 300 mg/dL son consideradas dentro de los criterios normales, mientras que las cifras de colesterol total y LDL aumentan un 50- 60%, esto es a que los ácidos grasos libres (AGL) y cuerpos cetónicos son transportadas a la placenta, procesos relacionados con la insulinoresistencia. (19,20)

Las cifras elevadas de los lípidos en la gestación son inducidos por la actividad de los estrógenos, progesterona y lactógeno placentario, así como el incremento de la concentración de las lipoproteínas de baja densidad, que son captados por la placenta, considerados como un predisponente de hiperlipidemias a largo plazo. (14)

4) Insulina: durante la gestación, la insulina y la glucosa posprandiales aumentan continuamente; alcanzando valores de 1.5 a 2 veces más en las 28 SDG, es decir un incremento del 30% de insulinemias sobre lo normal. (21)

En el tercer trimestre de la gestación, período donde sucede la acción anti-insulínica de la HLPH originando una disminución a la sensibilidad y un incremento de tamaño de los islotes de Langerhans. Por lo tanto, el incremento de la insulina postprandial se reconoce como un mecanismo compensatorio utilizado por los tejidos maternos. (21,22)

5) Cambios en los hábitos de alimentación, es importante que la gestante realice cambios en la elección de los alimentos para bienestar del crecimiento, maduración y desarrollo del feto. (24) Sin embargo se pueden presentar ayunos como consecuencia de las náuseas, vómitos, disminución de la ingesta calórica, originando una inanición,

deshidratación, estrés y un aumento de lactógeno placentario, prolactina y cortisol antagonistas de la insulina, debido que durante los períodos pre y postprandiales, se muestra una tendencia de cetosis después de tres horas de ayuno. (23,25) por lo que se debe cuidar los niveles de glucosa tanto pre como posprandiales, para disminuir complicaciones acidosis metabólica, hiperglucemia y productos cetónicos. (26)

## **1.2. Importancia del tejido adiposo en el embarazo**

Lograr un adecuado aporte energético al feto y la madre depende de la estrecha asociación entre los requerimientos de la madre-placenta-feto, la cual es mediada por hormonas, para asegurar la conservación de energía y aprovechamiento de nutrientes, a través de las fuentes lipídicas para la formación del nuevo ser. (27,28)

Una de las funciones más importantes de los lípidos durante el embarazo es el almacenamiento y transporte energético metabólico, así como amortiguador de los componentes estructurales de membranas celulares y precursores de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos. (20)

Las necesidades de energía que se requieren adicionalmente en la gestación corresponden a las demandas de proteínas y grasa del feto y la gestante para la generación de células y tejidos, estos gastos de energía son necesarios por los riñones, corazón y pulmones para el mantenimiento de la temperatura corporal y funciones. (29)

En cuanto al metabolismo de los lípidos, se observa un incremento en la absorción intestinal de nutrientes, almacenamiento de lípidos, y una mayor necesidad de los ácidos grasos poliinsaturados (LC-PUFA *long-chain polyunsaturated fatty acids*, por sus siglas en inglés) para la formación de órganos como el cerebro. (30) La grasa corporal acumulada en el primer trimestre permanece sin cambios durante toda la etapa del embarazo con un continuo aporte de glucosa y aminoácidos principalmente. (31)

En el segundo trimestre, se produce la fase anabólica donde se presenta hiperfagia e hiperinsulinemia permitiendo aprovechar el máximo de nutrientes provenientes de la alimentación, en esta etapa se incrementan los depósitos de tejido adiposo y con ello el perfil lipídico llegan a ser similares a los de la mujer no embarazada. (32)

Con ello, en el tercer trimestre se presenta la fase catabólica cuya característica principal es la insulinoresistencia fisiológica, originando hipoglucemia que estimula la lipólisis en el tejido graso, esenciales para la formación de triglicéridos y el VLDL, en esta fase se incrementa la lipólisis y disminuyendo así la acumulación grasa. (33)

En este trimestre, el incremento de la lipólisis provee las necesidades energéticas al feto, aun cuando se presente un estado de ayuno, por lo que se desencadena de manera fisiológica la hipertrigliceridemia cuya función contribuye a la lactancia exitosa; dichos cambios son independientes de factores como: edad, calidad de la alimentación y ganancia de peso gestacional. (18,31)

### **1.3 Obesidad en el embarazo y sus consecuencias**

El aumento del tejido adiposo es vital para mantener el suministro de nutrientes al feto. (18) Sin embargo, el tejido adiposo hipertrófico presente en la obesidad, es uno de los principales factores que está estrechamente relacionado con anomalías metabólicas y enfermedades cardiovasculares (18) como la RI, DMG, hipertensión inducida por el embarazo, la preeclampsia, abortos espontáneos, mayor índice de cesáreas, así como complicaciones después del parto, como infección de la herida, hemorragia posparto y tromboembolismo venoso en comparación con las mujeres que tienen un peso normal. (34)

Mientras que en los neonatos se presenta mayor incidencia de anomalías congénitas del tubo neural, defectos cardíacos, macrosomía fetal, prematuridad, admisión al neonatal en unidad de cuidados intensivos y muerte neonatal. (35) Stubert y cols., (36) reportaron que la obesidad materna se asocia con un riesgo de 2.24 veces de mortalidad posnatal en los recién nacidos a término, que en los prematuros de madres sin hipertensión y diabetes preexistente con un IMC = 40 kg/m<sup>2</sup> comparado con las mujeres con IMC normal. (36)

Todas estas complicaciones condicionan a la mujer en mayor riesgo de padecer enfermedades cardio metabólicas postparto. Se reporta que el acumulo excesivo de tejido adiposo incrementa la dificultad en los obstetras para realizar el análisis por

ultrasonidos. Esto es debido que el tejido circulante conduce una mayor dispersión de las ondas de ultrasonido, dificultando el diagnóstico oportuno de alteraciones en el recién nacido. (34)

Es así como la obesidad en la gestación es considerada actualmente como un problema mundial de salud individual y pública debido al incremento de la prevalencia. Se dice que la incidencia de personas con obesidad y sobrepeso en todo el mundo supera el número de personas con desnutrición. La OMS informó que, en el 2016, las personas mayores 18 años tenían sobrepeso en un 39%, y obesidad el 13%. (37)

El aumento de riesgo en las mujeres jóvenes se debe al aumento de peso no saludable, pues a medida que se acercan a la edad fértil se presenta un aumento de 500 g a 1 kg anual desde la etapa de la adultez temprana hasta la mediana edad, lo que conlleva a un impacto negativo a medida que inician la gestación. El exceso de peso gestacional, sí se logra reducir de la misma manera será con las múltiples comorbilidades asociadas. (36)

De acuerdo con las estadísticas en EUA la obesidad en la mujer de origen hispánico que se encuentra en edad reproductiva (20 y 39 años) afecta un 31.8%, cifras que aumenta en la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en un 58.5%. (38) En México, ENSANUT 2018-19, reporta que, en mujeres la prevalencia de sobrepeso es de 36.6%, obesidad del 40.2% y en adiposidad abdominal un 88.4%. (39) En un estudio se informó que la obesidad mostró un impacto negativo en la posibilidad de embarazo por problemas en la implantación por fertilización in vitro, esto es en un 1% con cada aumento en el IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>. (40)

Se ha asociado al IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> como riesgo para el desarrollo de preeclampsia representando el 6-8% de los embarazos, siendo atribuido a la morbimortalidad materna y fetal a nivel internacional. (41) Por consiguiente, el tejido adiposo no es solo un tejido de almacenamiento de lípidos sino también un modulador del sistema endocrino, (42) este se divide en blanco, marrón y beige principalmente, los adipocitos blancos secretan adipocinas que afectan el metabolismo de las adipocinas biológicamente activas. (43)

Las adipocinas son excretadas por exosomas ocasionando hipertrofia de los adipocitos que se asocia al desarrollo de DMG en pacientes con obesidad en donde las condiciones fisiopatológicas y el estrés modulan la biogénesis y liberación del exosoma (Cuadro 1), (18,44) los cuales están conformados por una amplia variedad de microARN's denominados miRNA's exosomales, implicados en la transducción de señales, y que regulan además los genes vinculados a procesos tales como diferenciación celular, apoptosis, proliferación celular, biogénesis, entre otros. (8).

Durante el embarazo son secretados por distintas células del cuerpo como el tejido adiposo, hígado, páncreas, músculo esquelético y la placenta; representando un potencial para la progresión de enfermedades metabólicas. (8) Las adipocinas secretadas por los exosomas como leptina, adiponectina, visfatina, quemerina y omentina-1 han sido implicadas en la etiopatogenia de la RI, DMT2, hipertrigliceridemia, hígado graso, hipertensión y SOP. (45)

La leptina activa los macrófagos / monocitos y regula la proliferación, fagocitosis, quimiotaxis y liberación de radicales de oxígeno de los neutrófilos, se considera como un marcador potencial de complicaciones relacionadas con la obesidad; así como los niveles elevados de leptina corresponden a aterosclerosis y neuropatía. (46)

Los estudios, sobre los efectos de anti-aterogénicos por expresión de adiponectina, citocina antiinflamatoria, debido a la actividad alterada del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ); sugieren que existe una inhibición de la adhesión de monocitos en células endoteliales, mejora la síntesis de óxido de nitrógeno, estimula la angiogénesis e inhibe la proliferación de las células del músculo liso. (47)

La visfatina participa en el proceso de diferenciación de pre-adipocitos, estimula el almacenamiento y la síntesis de triacilgliceroles en el tejido adiposo. Muestra efectos vasodilatadores y acciones proinflamatorias, al inducir la expresión de moléculas adhesivas como la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y citocinas proinflamatorias como TNF $\alpha$ , interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-6. (48) En pacientes con obesidad, el aumento de los niveles de visfatina, puede desempeñar un papel protector. En un estudio se demostró que, debido a sus niveles relativamente bajos, su efecto sobre el

metabolismo de los carbohidratos es insignificante y la regulación del metabolismo de la glucosa. (49)

La omentina-1, también conocida como interleucina-1, en 2003 identificada por primera vez en tejido adiposo omental visceral. De acuerdo con las investigaciones, se reportan dos isoformas homólogas de omentina, la uno y dos, sin embargo, omentina-1 es la principal forma circulante en el plasma humano que se ha relacionado con SOP, DMT2, obesidad y SM. (50)

La omentina-1, regula actividades metabólicas y antiinflamatorias, y es considerada por ello como biomarcador de trastornos metabólicos por obesidad que incluyen RI, enfermedades cardiovasculares, DMT2 y SM. (51) Se expresa en la grasa visceral (omental y epicárdica), así como en células mesoteliales, vasculares, caliciformes de las vías respiratorias, intestino delgado, colon, ovario y plasma. (52)

La quemerina (RARRES2 o TIG2), es un gen que se expresa en el tejido adiposo, actúa como regulador de la aterosclerosis, inflamación y sensibilidad a la insulina. (53) La unión de este gen con su receptor provoca la activación de la proteína cinasa activada (AMPC), inhibe la fosforilación de la insulina e induce así la RI en el músculo esquelético, factores importantes del desarrollo del SM. (52)

La RI, las alteraciones en el perfil lipídico, la disminución del transporte de glucosa al músculo esquelético y la gluconeogénesis hepática están correlacionadas con el incremento de los niveles séricos de quemerina. (54) En estudios recientes se ha reportado, un aumento en las concentraciones de quemerina en pacientes con mayor grado de adiposidad vs pacientes que presentan un peso saludable. (54)

Por otro lado, la expresión de ARNm de estas adipocinas en placenta y tejido adiposo parecen involucrarse en la regulación de la sensibilidad a la insulina en el embarazo. (8) Los miARN se han identificado como biomarcadores para el pronóstico y diagnóstico de diversas enfermedades implicadas en la regulación de la expresión génica en el tejido adiposo. (56)

Se conoce que miR-103, miR-148-a miARN y miR-146-b, están implicados en la adipogénesis: su sobreexpresión en preadipocitos induce un aumento de la diferenciación, mientras que por su parte miR-103-3p provoca RI alterando la vía de señalización del receptor de insulina. (18) Los reportes científicos han dado a conocer que, en embarazos donde existe un exceso de peso y tejido adiposo con obesidad, los miARN inducen cambios en la placenta contribuyen al desarrollo de la DMG. (8)

**Cuadro 1. Expresión de ARNm en tejido adiposo.**

ARN	Función	Órgano excretor
Quemerina (RARRES2)	Implicada en la etiopatogenia de la RI, DMG y porcentaje de grasa corporal.	Adipocito
Omentina-1 (ITLN1)	Producida por tejido adiposo visceral, los niveles de esta hormona se reducen en estados resistentes a la insulina, circunferencia de cintura y niveles de leptina.	Adipocito
<i>miR-103-3p</i>	Es homólogo a miR-107, es un gen de ARN corto no codificante, expresado en tejido adiposo, implicado en la regulación génica, sensibilidad de la insulina, desarrollo de la DMT2, así como la proliferación de células intestinales, por la inhibición de la traducción del ARNm.	Adipocito
<i>miR-148-a</i>	Gen que se relaciona con la adipogénesis en células 3T3-L1.	Adipocito
<i>miR-146-b</i>	Gen que se relaciona con niveles elevados de leptina y RI.	Adipocito
Visfatina (PBEF1)	Marcador temprano de disfunción de los adipocitos en el aumento de peso, incremento de circunferencia de cintura, cambios en los niveles de insulina. Se expresa en grasa visceral, se correlaciona con la RI y obesidad.	Adipocito
Leptina (LEP)	Hormona considerada como sensación de saciedad, cuyo mecanismo de acción es a través de los receptores de 5'-AMP (AMPK).	Músculo esquelético, estómago, intestino, adipocito y placenta.
B-Actina	Hormona activadora del receptor nuclear hepático (PPAR- $\gamma$ ) a través de los receptores: AdipoR2, expresado en hígado y AdipoR1 específico de músculo estriado, se caracteriza por la Disminución de la glucogenólisis hepática y oxidación de ácidos grasos proceso que conlleva a mayor sensibilidad a insulina.	Adipocito
Adrenomedulina	Aumentada en la obesidad e inhibida por TNF $\alpha$ , relacionada con disfunción endotelial en personas con obesidad e hipertensión arterial.	Adipocito
Adipsina	Es producida por los niveles elevados de insulina y tejido adiposo.	Adipocito

Fuente: Elaborado por el autor.

El tejido adiposo, desencadenante principal en la obesidad, es generador de numerosos ARN, debido a sus receptores específicos de las células diana, que afectan el metabolismo de tejidos como la disminución a la sensibilidad a la insulina, inducción de inflamación y desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (44)

#### **1.4. Resistencia a la insulina en el embarazo**

La RI corresponde al estado donde se produce intolerancia a la glucosa caracterizada por la disfunción de las células  $\beta$ , que transcurre en la gestación. (57) En el embarazo normo evolutivo se ha estudiado que se reduce en un 40% el transporte de glucosa que es mediado por la insulina en los tejidos periféricos y empeora cuando las mujeres presentan DMG (65%), en comparación con mujeres con obesidad sin embarazo. (58)

La disminución de la respuesta a la insulina, que proporciona glucosa y otros nutrientes adecuados para el desarrollo del feto, podría ser responsable de varios de los cambios metabólicos que tienen lugar durante la última etapa de la gestación. (59) Los mecanismos moleculares de RI, cuando la subunidad  $\alpha$  del receptor de insulina se une a la región extracelular de la subunidad  $\beta$  inician el transporte de glucosa, al unirse a las subunidades de su receptor, provocando la autofosforilación de la tirosina quinasa (60)

Este evento inicia una cascada de respuestas de señalización celular, que incluyen la autofosforilación del receptor de insulina y la fosforilación del sustrato de insulina (IRS) 1-4 proteínas, que controlan la RI. (60) El músculo esquelético, tejido adiposo y el GLUT-4 están disminuidos en DMG. (61)

Uno de los cambios moleculares que ocurren en el tejido adiposo durante el embarazo es la reducción en la transcripción del PPAR $\gamma$ ; receptor encargado de la regulación de la lipoproteinlipasa, la transcripción de adiponectina, la proteína no acoplada mitocondrial y la proteína P-2 fijadora de ácidos grasos intracelulares que participan en el metabolismo de los adipocitos (62). En particular, la adiponectina plasmática se encuentra disminuida en DMG. Esta adipocina es considerada como un sensibilizador de insulina, al tener efecto sobre una enzima encargada de la regulación energética celular, la AMPc, estimula la captación de glucosa en el músculo esquelético. (62)

El grado de RI durante el embarazo se asocia con los requerimientos de glucosa de la madre hacia el feto. Al presentarse hiperglucemia a la par se da la hiperinsulinemia fetal, provocando un estado patológico asociado a macrosomía fetal, complicación más comunes y graves de la diabetes y la obesidad. La resistencia fisiológica aunada a la obesidad conduce un ambiente intrauterino negativo afectando el desarrollo neonatal y provocando disfunción metabólica en la madre. (58)

La RI en el embarazo es una alteración multifactorial, en la que intervienen hormonas placentarias, sedentarismo, sobrepeso y obesidad pre y gestacional, así como una alimentación no saludable y aspectos genéticos. En las mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), a partir de las 11-16 SDG se presenta una disminución en las necesidades de insulina aumentando el riesgo de hipoglucemia nocturna, es así como en las 20 SDG incrementan las necesidades de insulina. En el caso de las gestantes con DMT2 necesitan un aumento de insulina durante todo el periodo de la gestación. (63)

La obesidad en el embarazo provoca cambios en la sensibilidad a la insulina, donde el metabolismo de los lípidos se altera como consecuencia de la RI originando hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia con un incremento de tres veces más al final de la gestación, (64) los depósitos de grasa de forma centralizada aumentan las concentraciones de AGL y la lipotoxicidad lo que conlleva a un estado de inflamatorio y de disfunción endotelial, así como una reducción del metabolismo placentario, cuya consecuencia es un exceso de los requerimientos de lípidos y glucosa al feto aumentando el riesgo de enfermedad metabólica. (35)

### **1.5. Diabetes mellitus gestacional**

La DMG, es una complicación grave del embarazo, en la que las mujeres desarrollan hiperglucemia crónica, (65) originando un incremento en las hormonas: leptina, placentarias estrógeno, cortisol, progesterona, lactógeno placentario, hormona de crecimiento placentaria y la RI promoviendo la captación de glucosa en las reservas de los adipocitos para las demandas energéticas que se requieren en el embarazo. (66)

Por ende, se eleva la glucosa en sangre para ser transportada a través de la placenta para favorecer el crecimiento del feto, este estado de RI también promueve mayor producción de glucosa endógena y concentraciones de AGL. Con la producción aumentada de insulina como respuesta al consumo excesivo de energía y la RI, las células  $\beta$  se deterioran aumentando el riesgo de DMG. (66) La diabetes y el embarazo se integra en dos categorías:

**1) Pregestacional:** engloba a DMT1, DMT2, intolerancia a la glucosa.

**2) DMG:** definida como estado de intolerancia a la glucosa por la disfunción de las células  $\beta$  y la RI que comienza durante el embarazo. (67)

Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de DMG (68):

Antecedentes de DM en familiares de primer grado

- i) Antecedentes de DMG en embarazos anteriores
- ii) Hipertensión arterial
- iii) Glucosuria
- iv) Edad > 30 años
- v) IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>
- vi) Mortalidad perinatal
- vii) Macrosomía
- viii) Malformaciones congénitas
- ix) SOP

Generalmente la DMG se corrige después del parto, sin embargo, puede tener consecuencias en la salud perinatal como el desarrollo de DMT2, y enfermedad cardiovascular (ECV) en la madre y que perdure la obesidad. (69)

Cabe destacar que los factores de riesgo para el desenlace de la DMG se asocian con la sensibilidad a la insulina y disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas. En el caso del sobrepeso y la obesidad están estrechamente relacionados con la ingesta excesiva de calorías, dado que las grasas saturadas provenientes de la alimentación interfieren con la señalización de la insulina induciendo inflamación y disfunción endotelial. Las alteraciones de los perfiles de ácidos grasos en la DMG y la influencia de la dieta, junto

con el exceso de tejido adiposo y las citocinas proinflamatorias alteran las vías de señalización de la insulina e inhiben la liberación de insulina de las células  $\beta$ , metabolismo característico de la DMG. (70)

El bajo peso al nacer es a menudo el resultado de desnutrición en el útero, debido a que el feto compensa la desnutrición alterando la expresión de genes que participan en la regulación del apetito, almacenamiento de tejido adiposo y utilización de energía. Paralelamente, la sobrenutrición en el útero, como puede ocurrir en la DMG, desencadena macrosomía debido a que en el ambiente uterino se presentó hiperglucemia. (71) El diagnóstico de la DMG depende de los criterios utilizados por las asociaciones internacionales ya que, hasta el momento, no existe un consenso universal entre dichas entidades. (67)

Estos criterios de diagnóstico varían en términos de métodos y umbral de detección, es así que a través de la historia han sido desarrollados y propuestos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), Asociación Canadiense de Diabetes (CDA), Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), Carpenter-Coustan (CC), Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), Grupo de estudio sobre diabetes en el embarazo de la India (DIPSI), O'Sullivan, Sociedad Australiana de Diabetes en el Embarazo (ADIPS), Sociedad Japonesa de Diabetes (JDS), Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes (NDDG) y la OMS. (69)

Sin embargo, la ADA, OMS, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia y la Sociedad de Endocrinología de EUA recomiendan que se utilicen los criterios del IADPSG a las 24 SDG (67):

Si los valores de la glucosa plasmática en ayunas son  $> 92$  mg/dL, se recomienda se realicen una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) con 75 g de glucosa; si el resultado es  $> 200$  mg/dL se confirma el diagnóstico de DMG, o bien con un valor de HbA1c  $> 6.5\%$  o una glucosa al azar  $> 200$  mg/dL. (67)

En un estudio reportado por Laverde y cols., se concluyó que la DMG es una alteración que se relaciona con mayor frecuencia de resolución del embarazo vía cesárea y mayores complicaciones neonatales de tipo macrosomía, hiperbilirrubinemia y síndrome de dificultad respiratoria, mientras que en la madre se presentaron en un 22.8% los trastornos hipertensivos. (72)

Troncoso realizó un estudio en 169 embarazadas con DMG, cuyos datos informaron que el grupo etario más amplio de su muestra fue de 26 a 30 años, la vía de terminación por cesárea predominó (70.6%), en las complicaciones neonatales predominó la macrosomía con un 27.2%. (73)

Sánchez-Carrillo y cols., (74) mencionan que la ganancia de peso excesiva durante el embarazo es complicada que se logre un aumento de peso mínimo como recomendación para disminuir complicaciones perinatales asociándose principalmente con el desarrollo de DMG. (74)

## **1.6. Prevalencia**

Los reportes de diabetes según la OMS, para el 2014 que a nivel mundial fue de 44 millones de personas mayores de 18 años presentan diabetes. (75) Estimaciones más actuales por la FID en el 2017, menciona que la DMG se presenta en 14% de los embarazos en todos los países, es decir 18 millones de nacimientos al año. (76) Lo que representa a dos de cada cinco mujeres con diabetes en edad fértil y más de 60 millones de mujeres con hiperglucemia gestacional en todo el mundo. (77)

En México la ENSANUT menciona que la prevalencia de diabetes en 2018 es de 10.3% con valores más altos en las mujeres. Se pronostica que del total de mujeres que se embarazan en México, sin que presenten factores de riesgo, el 10% desarrollará DMG y en aquellas que tengan tan solo uno de estos factores la probabilidad puede incrementar al 45%, datos que demuestran que la DMG es un problema en la salud pública. (78)

## 1.7. Medidas para el control de la glucosa

El éxito del tratamiento en la mujer embarazada con DMG se basa en control, metabólico, desde la etapa preconcepcional. Las asociaciones destinadas al control de la glucosa en DMG como la FID y la ADA, proponen los siguientes consejos (25,68,79):

- Toda mujer con DMG, debe llevar un control perinatal bimestral, de acuerdo con el grado de control glucémico.
- Durante la etapa previa al embarazo y la embriogénesis, se busca lograr un control glucémico basado en una HbA1c < 6% para disminuir los episodios de hipoglucemias y con ello disminuir la probabilidad de malformaciones.
- Automonitoreo y control de glicemia (Cuadro 2)
- Fomentar hábitos de alimentación saludable acorde a los requerimientos del embarazo, aspectos socioculturales de la paciente y con ello evitar hipoglucemia.
- Vigilar que la ganancia de kilos sea adecuada para el peso corporal durante la gestación (Cuadro 3).

A través de la dieta, se debe lograr ganancia de peso de 8 a 12 kg en pacientes con normopeso con un aporte calórico de 35 kcal/kg con una distribución de hidratos de carbono del 50 a 60%, lípidos 20 a 30% y proteína de un 10 a 20% (1 g/kg/día) calculado respecto a la talla, peso ideal y edad gestacional.

- Realizar actividad física según las condiciones y niveles de glucosa:  
< 100 mg/dL, consumir 1 equivalente de carbohidrato.  
100-150mg/dL: se puede realizar ejercicio sin riesgo, pendiente a los signos y síntomas.  
> 250 mg/dL: posponer el ejercicio.
- Tratamiento farmacológico: hipoglucemiantes orales, insulina o mixto, este deberá ser indicado por el especialista para un menor número de episodios de hipo e hiperglucemias.

## **Cuadro 2. Metas esperadas en el control glucemia de las pacientes con DMG**

Glucemia 1 h posprandial: 90 a 120 mg/dL

Glucemia 2 h posprandial: 70 a 113 mg/dL

Modificada de Standards of Medical Care in Diabetes. (68)

## **Cuadro 3. Ganancia de peso recomendada durante el embarazo**

IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	Ganancia de peso (kg) en mujeres mayores de 19 años
Bajo peso (IMC <19.8 kg/m <sup>2</sup> )	12.5-18
Peso normal (IMC 19.9-24.8) kg/m <sup>2</sup>	11-12.5
Sobrepeso (IMC 24.9-29.9 kg/m <sup>2</sup> )	7
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	7

Modificada de Standards of Medical Care in Diabetes. (68)

## 2. Planteamiento del problema

La DMG en la actualidad es considerada como un grave problema de salud en todo el mundo en especial en los países en vía de desarrollo, debido a su carácter complejo, multifactorial y a su severidad que provoca en el impacto económico, sanitario y psicosocial a nivel individual, familiar y colectivo. Se conoce que la incidencia de la DMG es del 3 al 10% en la mujer en edad fértil, siendo estas cifras de interés para las autoridades sanitarias debido a los altos números en efectos maternos fetales adversos por ello es importante hacer conciencia en la prevención y en el abordaje terapéutico.

Se debe considerar que el éxito en el tratamiento, para evitar las complicaciones, implica en brindar una valoración, intervención pregestacional a las mujeres con diabetes preexistente; que permitirán llegar al diagnóstico de manera temprana a las mujeres con DMG y en controlar los niveles de glucemia desde el inicio, durante el parto y hasta el puerperio.

Diversos estudios han demostrado que la DMG puede repetirse en un 15 al 30% en los siguientes embarazos, mientras que se prevé que las mujeres del grupo étnico hispano-latinoamericano, tengan un 47% de riesgo de desarrollar DMG después de los 5 años. A nivel universal, se conoce que la incidencia de la DMG depende de los criterios y umbrales de diagnóstico que se utilice, según el caso de la OMS, ADA y IASDPG calculan que se presenta en un 3-10% de las mujeres que deciden embarazarse.

Dado el incremento de los casos de DMG año tras año, se puede observar que el carácter epidémico de esta enfermedad se relaciona con el número de factores de riesgo presentes en las mujeres, como son la obesidad, hábitos nutricionales no saludables, inactividad física, entre otros.

La DMG genera enfermedades de tipo cardiovascular, neuropatía, nefropatía y retinopatía, a corto y a largo plazo afectando la calidad de la vida. Hoy en día la OMS menciona que, a nivel mundial, afecta aproximadamente del 9 al 15% de todos los embarazos por lo que es considerada como un gran problema de salud, que se ubica como cuarta causa de muerte a nivel global.

La DMG se presenta con mayor frecuencia debido a los altos números de nuevos casos de sobrepeso y obesidad en el planeta, es así como el exceso de peso corporal se ha considerado como uno de los problemas centrales en la población obstétrica, que ha dado como resultado 1.5 millones de nuevos casos de DMG en un año. El aumento de peso durante el embarazo es para muchos investigadores, el más importante factor de riesgo prevenible para el desarrollo de DMG.

De acuerdo con el reporte del Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo, se indica que en América Latina 7 de cada 10 mujeres en edad reproductiva que se encuentran en una edad de 14 a los 49 años, tiene sobrepeso u obesidad, condición que se relaciona con el estado nutricional y la calidad de alimentación afectando el desarrollo del embarazo.

Sin duda la combinación de DMG y obesidad conlleva mayores riesgos para la madre y su descendencia que los observados en mujeres con un embarazo normo evolutivo. La relación que tiene el desarrollo de DMG con el exceso del tejido adiposo y los miRNA de las adipocinas es actualmente un interés de investigación, debido a que se ha correlacionado positivamente quemerina y leptina con el IMC y HOMA-IR.

Quemerina es una nueva adipocina que regula la adipogénesis es decir el metabolismo de adipocitos, y se considera asociada con obesidad y síndrome metabólico. Algunos investigadores informaron que la quemerina exacerba la intolerancia a la glucosa, disminuye los niveles de insulina e induce RI en células del músculo esquelético humano.

Se ha demostrado que la quemerina durante el embarazo, aumenta con la edad gestacional a medida que se atenúa la sensibilidad a la insulina en mujeres. Estudios han analizado la relación entre quemerina, omentina-1 e IL-6, RI, variables antropométricas y metabólicas en pacientes con DMG que tienen cardiopatía isquémica.

La omentina, es secretada principalmente del tejido adiposo visceral, así como en placenta y ovarios. La obesidad visceral también se ha asociado con la secreción de omentina en el tejido adiposo. Durante la acumulación de grasa visceral, aumenta la liberación de AGL y citocinas inflamatorias en la vena porta, lo que conduce a un mayor

estrés oxidativo. Una disminución en la concentración de omentina, liberada del tejido adiposo visceral podría ser causa de DMG. Los datos sobre los roles de quemerina y omentina en la DMG son limitados.

Autores han asociado el efecto de la obesidad y DMG sobre la expresión de genes y la liberación de omentina-1 de placenta humana y tejido adiposo, en mujeres con obesidad vs grupo control al momento del término cesárea electiva. Los resultados de este estudio respaldan un papel de la omentina como un nuevo biomarcador para el diagnóstico precoz de la DMG. Por lo tanto, el exceso de tejido adiposo conlleva a la alteración en la producción de insulina y con ello la progresión de la DMG.

De acuerdo con lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál será la expresión de quemerina, omentina-1 y el gen miR-103-3p en pacientes embarazadas con y sin diabetes mellitus gestacional?

### 3. Justificación

Comprender la patogénesis de la DMG es la clave para prevenir su desarrollo durante el embarazo. La evidencia ha demostrado que una disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina y el desarrollo de la disfunción de las células  $\beta$  aumentan el riesgo de DMG. La evidencia científica indica que la desregulación de la secreción de miRNA, en tejido adiposo, está estrechamente relacionada con el desarrollo de DMG.

En la actualidad, la obesidad se considera como una enfermedad multicausal y al mismo tiempo como el desencadenante de las enfermedades de origen metabólico que se produce cuando la ingesta energética proveniente de los alimentos de baja calidad nutricional es mayor que el gasto que se genera al realizar algún tipo de actividad física generando así la acumulación de tejido adiposo.

Día tras día, los casos de sobrepeso y obesidad se aumentan en la edad gestacional de la mujer, debido al aumento de peso corporal de 500 g a 1 kg por año de vida en la edad adulta, esto conlleva a un mayor número de caso nuevos de DMG2, exponiendo a la mujer y a su hijo a sufrir complicaciones y morbilidad perinatal. Las investigaciones recientes concluyen en la importancia de un adecuado y estricto control glicémico en la DMG, para lograr el desarrollo de los embarazos normo evolutivos.

La DMG se acompaña en la mayoría de los casos con la presencia de obesidad, de acuerdo con la ENSANUT 2016 en nuestro país más del 70% de las mujeres mayores de 20 años tienen sobrepeso u obesidad, y de este un 7.2% presentan DMG2. Para tal efecto, la ganancia de peso pre-gravidez y durante la etapa de la gestación es fundamental para un desarrollo gestacional apropiado. No obstante, cuando se presenta obesidad, se puede pronosticar el riesgo de intolerancia a la glucosa, preeclampsia, partos prematuros, macrosomía y mayor mortalidad perinatal, como consecuencia de la activación de la cascada de citocinas proinflamatorias y disfunción endotelial originadas por el tejido adiposo.

Los estudios de la expresión génica asociadas a la obesidad han permitido un gran adelanto en el conocimiento de las alteraciones que tienen en patologías como RI y

diabetes en el embarazo. Con referencia a los genes de quemerina que son expresados en el tejido adiposo, participan en la regulación del metabolismo e incremento de la masa corporal, así como el aumento de la producción de adipocinas inflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ .

Los resultados de este trabajo podrían servir como referencia para hacer hincapié en la importancia del buen control de la glucosa durante el embarazo, a través de las estrategias farmacológicas, nutricionales y actividad física.

#### **4. Hipótesis**

##### **Hipótesis alterna:**

Habrán diferencias significativas en los niveles de quemerina, omentina-1 y miR- 103-3p en tejido adiposo de pacientes con DMG en comparación con el embarazo normo evolutivo y serán independiente del IMC.

##### **Hipótesis nula:**

No habrá diferencias significativas en los niveles de quemerina, omentina-1 y miR- 103-3p en tejido adiposo de pacientes con DMG en comparación con el embarazo normo evolutivo y serán independiente del IMC.

## 5. Objetivos

### General:

- Determinar si la expresión de quemerina, omentina-1 y miR-103-3p en el tejido adiposo presentan diferencias estadísticamente significativas en embarazo con DM vs embarazo normo evolutivo.

### Específicos:

- Correlacionar la concentración de quemerina, omentina-1 y miR-103-3p con los niveles de glucosa en sangre.
- Correlacionar la expresión de quemerina, omentina-1 y miR-103-3p con el IMC.

## 6. Diseño metodológico

### 6.1 Diseño de Estudio

**Tipo de estudio:** Prospectivo, descriptivo y transversal

**Muestreo:** Probabilístico

### 6.2. Universo y muestra

**Universo:** Mujeres embarazadas con y sin diagnóstico de DMG del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" (HMPMPS), Toluca, México.

#### Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra para dos medias independientes con el software para cálculo muestral Granmo versión 7.11, con un riesgo  $\alpha$  de 0.05 y un riesgo  $\beta$  de 0.2 en una prueba bilateral, 32 pacientes por grupo fueron necesarios para reconocer como una razón entre grupo de 1. Con una desviación estándar común de 4, una diferencia mínima a detectar de 3 y una pérdida de seguimiento de 0.1. Muestra que se reunió en un periodo de dos semestres.

### 6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

#### Inclusión:

- Mujeres >25 años.
- Embarazo único.
- IMC >18.5 kg/m<sup>2</sup>.
- 37 semanas de gestación.
- Diagnóstico de DMG y sin DMG.

#### Exclusión:

- Mujeres <25 años.
- Embarazo múltiple.
- IMC <18.5 kg/m<sup>2</sup>.
- <37 semanas de gestación.

- DMT1 o DMT2 o intolerancia a los hidratos de carbono diagnosticadas antes de la gestación.
- No contar con consentimiento informado.
- Pérdida del embarazo.

#### Eliminación:

- Pacientes con datos insuficientes.
- Muestras de tejido adiposo no adecuadas.

#### 6.4. Variables

Variable dependiente: omentina-1, quemerina y miR-103-3p

Variables independientes: DMG, obesidad.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Evento transcurrido desde el evento de nacimiento de la persona hasta el momento de su muerte.	Años cumplidos que ha vivido una persona hasta la fecha actual comprobado por acta de nacimiento.	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Embarazo	Período de tiempo que transcurre entre la fecundación del óvulo por el espermatozoide y el momento del parto.	Estado de gestación que se registra desde la última fecha de menstruación o por ultrasonido.	Cuantitativa discreta	Razón	Semanas
DMG	Intolerancia a la glucosa de cualquier severidad que comienza durante el embarazo.	Diagnóstico determinado mediante los criterios internacionales a partir de las 24 SDG	Cualitativa	Nominal	Ausente o presente
Peso	Medida de fuerza gravitacional que actúa sobre un objeto, es la fuerza que ejerce un cuerpo en un punto de apoyo.	Medida antropométrica registrada con una báscula calibrada.	Cuantitativa Continua	Razón	Kg
Estatura	Lo que mide una persona en posición vertical.	Medida antropométrica registrada con un estadiómetro.	Cuantitativa continua	Razón	Cm

Índice de Masa corporal	Medida de asociación entre peso y la talla de un individuo ideada por el estadístico Belga L.A J. Quetelet.	Herramienta para diagnóstico del estado nutricional, considerando los puntos de cohorte de la OMS.	Cuantitativa	Razón	kg/m <sup>2</sup>
Glucosa plasmática	Hexosa, principal fuente de energía para el metabolismo celular. Se obtiene de la alimentación y se almacena en hígado.	Cifra obtenida por medio de una muestra capilar y un analizada por un glucómetro.	Cuantitativa continua	Razón	mg/dL
Omentina-1	RNA <sub>m</sub> Producido por tejido adiposo.	El RNA cuantificado mediante la técnica de RT qPCR.	Cuantitativa continua	Razón	UR
Quemerina	RNA <sub>m</sub> Implicado en la etiopatogenia de la RI y DMG y porcentaje de grasa corporal.	El RNA cuantificado mediante la técnica de RT qPCR.	Cuantitativa continua	Razón	UR
miR-103-3p	Gen de ARN corto no codificante implicado en la regulación la sensibilidad a la insulina, DMT2, obesidad.	El RNA cuantificado mediante la técnica de RT qPCR.	Cuantitativa continua	Razón	UR

## 6.5. Instrumentos

La recolección de datos se realizó en un concentrado que se llenaría en el programa de Excel, agregando cada variable comprendida en la operacionalización de variables.

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“Expresión de quemerina, omentina y el gen miR-103-3p en pacientes embarazadas con y sin diabetes mellitus gestacional”**

**Nombre de quien aplica instrumento de investigación:**

**Fecha de aplicación:**

Nombre de la paciente:	
Código de identificación:	
Número de teléfono:	
Edad	
Hábito tabáquico	SI NO
Consumo de alcohol	SI NO
Tipo de Sangre:	
<b>A+</b>	
<b>B+</b>	
<b>O+</b>	
Escolaridad	
<b>Básico (primaria y/o secundaria)</b>	
<b>Medio (preparatoria y/o bachillerato)</b>	
<b>Superior (licenciatura y/o posgrado)</b>	
Ocupación	
<b>Ama de casa</b>	
<b>Profesionista</b>	
Estado civil	
<b>Casada</b>	
<b>Unión libre</b>	
Paridad	
<b>Primigesta</b>	
<b>Multigesta</b>	
Desenlace de embarazos previos	Parto Cesárea
Motivo del diagnóstico de cesárea	
<b>Riesgo de pérdida del bienestar fetal</b>	
<b>Falta de progresión del parto (cesárea iterativa)</b>	
<b>Posición podálica</b>	

SDG	
Estatura (m)	
Peso pre - gestacional (kg)	
Peso gestacional (kg)	
Incremento de peso (kg)	
IMC pre - gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	
IMC gestacional (kg/m <sup>2</sup> )	
PA sistólica (mm/Hg)	
PA diastólica (mm/Hg)	
Glucosa (mg/dL)	
TG (mg/dL)	
CT (mg/dL)	
HDL (mg/dL)	
LDL (mg/dL)	
Leucocitos (x 10 <sup>3</sup> )	
Eritrocitos (x 10 <sup>3</sup> )	
Hemoglobina (g/dL)	
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> )	
Linfocitos (x 10 <sup>3</sup> )	
Monocitos (x 10 <sup>3</sup> )	
Granulocitos (x 10 <sup>3</sup> )	
Eosinófilos (%)	
Basófilos (%)	

## **6.6. Procedimientos**

### **Evaluación antropométrica**

Los datos de peso corporal, estatura y el IMC pre-gestacional se tomaron del expediente clínico de la paciente. El criterio de clasificación del IMC se calculó como el peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), se clasificó de acuerdo a los criterios de la OMS:

Normo peso (18.9 - 24.9).

Sobrepeso (25.0 - 29.9).

Obesidad ( $\geq 30$ ).

### **Glucosa en sangre**

Se tomó del expediente clínico de la paciente, se considerarán los siguientes valores según la ADA:

#### **Glucosa normal:**

Glucemia basal:  $\leq 95$  mg/dL.

Glucosa posprandial a los 60 min:  $\leq 140$  mg/dL) y a los 120 min:  $\leq 120$  mg/dL.

HbA1c:  $\leq 6.0\%$ .

#### **DMG:**

Confirmación de dos valores de glucosa plasmática en ayunas  $> 126$  mg/dL

Valores de glucosa plasmática a los 120 min de la PTOG  $> 200$  mg/dL.

HbAc1  $> 6.5\%$ , Glucosa al azar  $> 200$  mg/dL.

### **Muestra de tejido adiposo**

Se recolectaron muestras de tejido adiposo visceral de las pacientes con y sin DMG inmediatamente después del parto del neonato durante la cesárea. Se congelarán instantáneamente en hielo seco y se almacenaron a  $-80$  C.

Posteriormente las muestras se descongelaron mediante el método de escalera de frío: 15 min a -20 °C, seguido de 15 min a -8 °C y 15 min a 4 °C, por último se expusieron a 30 min a temperatura ambiente. Una vez descongeladas las muestras se analizó el ARNm.

### **Diferenciación de tejido adiposo, estudios histológicos y procesamiento del material**

Las muestras de tejido adiposo visceral se fijaron inmediatamente en 0.1% de zinc, 10% de formaldehído preparado en PBS: 8 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.24 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> por litro de H<sub>2</sub>O ultra purificado (Thermo Scientific) pH 7.4.

La fijación con el preparado se dejó correr durante 72 horas a 4°C con agitación suave. Posteriormente, el tejido se incluyó en parafina de alta pureza y bajo peso molecular (Sigma-Aldrich, México) sin deshidratación, posteriormente se realizaron cortes de 5 um de espesor, con el equipo de un microtomo, los cortes se colocaron sobre porta-objetos debidamente identificados para realizar el proceso de desparafinación.

### **Tinciones de hemaoxilina - eosina**

Tras desparafinar los cortes en estufa a 60°C por 15-30 minutos, se deshidrataron mediante gradación decreciente de alcoholes (absoluto, 96, 80 y 70%) para finalmente pasarlos en agua corriente; el siguiente paso consistió en teñir con hematoxilina de Ehrlich por 5-10 min. A continuación se lavaron en agua corriente de forma abundante y se les añadieron 5 gotas de HCl al 37%.

Después, los cortes se pasaron por Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hasta alcanzar la colocación color azul, a continuación se lavaron en agua corriente y se sumergieron en eosina al 1% durante 5 min y se lavaron en agua corriente. Finalmente las laminillas con los cortes adheridos se deshidrataron por alcoholes de gradación creciente hasta xilol y se cubrieron con resina.

Los porta-objetos se evaluaron en el microscopio Axiostar Carl-Zeiss® con el que se digitalizaron las fotos y se guardaron en formato Tiff.

## Extracción de RNA

Se usó el Fatty Tissue RNA Purification Kit (Biotek corp. No.Cat. 36200) para la extracción del RNA siguiendo las especificaciones del fabricante. El RNA fue cuantificado mediante espectrofotometría: Determinación de los niveles de expresión de los genes ITLN1 y RARRES2 en las muestras se determinó mediante RT qPCR.

En primer lugar, se generaron los cDNAs a partir del RNA usando el sistema de retro transcripción reversa SuperScrip II Reverse Transcriptase Kit (Thermo Fisher Scientific, Cat. No. 18064022). Posteriormente, la qPCR se realizó para el triplicado de cada muestra mediante sondas Taqman.

Se uso como control endógeno el gen GAPDH para la normalización de los datos; para conocer la expresión relativa de los genes en los casos con respecto a los controles se empleó el método  $2^{-\Delta CT}$  donde  $\Delta CT$  ( $CT_{\text{gen problema}} - CT_{\text{gen endógeno}}$ ) (13,14). Los datos de RT qPCR fueron analizados con QuantStudio™ Real Time PCR Software v.1.3 (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific).

## **6.7. Recoleccion de datos**

La captura de datos se realizó en en el programa excel y posteriormente se exporto al programa estadistico SPSS ver. 21.0 software estadístico (IBM SPSS Statistics para Windows; IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.)

## **6.8. Análisis estadístico**

Los resultados se expresaron empleando estadísticas descriptivas. Se calculó correlación de Spearman con intervalo de confianza del 95 % para determinar una posible asociación entre cada variable, se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para conocer la distribución de datos, se usó estadística descriptiva y prueba de Kruskal Wallis con valor estadísticamente significativo  $p < 0.05$  utilizando el programa SPSS V21.0.

## **6.9. Aspectos éticos**

Este proyecto de investigación siguió las normas: i) Éticas Institucionales a la Ley General de Salud Mexicana en materia de investigación para la salud, artículo 14, inciso VII, ii) Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares 2017, artículo 3 fracción II, iii) Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud 2014, artículo 17 fracción I, iv) Principios de la Declaración de Helsinki versión 64a, Fortaleza-Brasil 2013, v) Aprobación del Comité de Ética en Investigación e Investigación del "HMPMPS" y vi) Consentimiento informado firmado por la paciente.

### 6.9.1. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROGRAMA DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD																		
ACTIVIDADES (meses)	1er semestre			2do semestre			3er semestre			4to semestre			5to semestre			6to semestre		
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Revisión Bibliográfica	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Planteamiento del Problema	■																	
Antecedentes	■																	
Justificación		■																
Hipótesis		■																
Objetivos (general y específico)		■	■															
Materiales y métodos				■	■	■												
Reclutar pacientes							■	■	■	■	■	■						
Vaciar datos en programa estadístico							■	■	■	■	■	■	■					
Análisis de datos obtenidos													■	■	■	■		
Elaboración de artículos																■	■	■
Conclusiones del documento																■		
Recomendaciones del documento																■		
Redacción de tesis													■	■	■	■	■	■
Revisión de tesis																■	■	■
Correcciones de tesis																■	■	■
Examen de grado																		■

## 7. Resultados

### 7.1 Artículo aceptado

#### 7.1.1 Título del artículo aceptado

Quemerina, omentina-1 y miR-103p y su relación con la diabetes *mellitus* gestacional  
*Chemerin, omentin-1 and miR-103p and their relationship with gestational diabetes mellitus*

#### 7.1.2 Página frontal del manuscrito

Volumen 7, número 1, marzo de 2020

REVISTA  
EN LINEA  
Endocrinología  
Diabetes  
Metabolismo

#### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

## Quemerina, omentina-1 y miR-103p y su relación con la diabetes *mellitus* gestacional

*Chemerin, omentin-1 and miR-103p and their relationship with gestational diabetes mellitus*

Sosa García BC<sup>1</sup>, Mendieta Zerón HP<sup>2</sup>, Hinojosa Juárez AC<sup>3</sup>, García MC<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma del Estado de México.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, Hospital Materno-Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".

<sup>3</sup>Universidad de Santiago de Compostela, España, CITOBES laboratorio del Centro de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS)/departamento de Fisiología.

Autor de correspondencia: Betsy Corina Sosa García

Correo electrónico: sosabetsy@gmail.com

Fecha de recepción: 22/08/2019

Fecha de aceptación: 10/12/2019

#### Resumen

Diversos genes pueden desencadenar la diabetes *mellitus* gestacional (DMG), considerada como un problema de salud pública de etiología compleja y multifactorial.

**Objetivo:** presentar una revisión de tema de la evidencia científica disponible sobre el impacto de la expresión de los genes omentina-1, quemerina y miR-103p, implicados en el desarrollo de la DMG.

**Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda de estudios electrónicos transversales a través de la base de datos registrados en MEDLINE y PUBMED, publicados durante 2010-2019, que valoraran mediciones de los tres genes en mujeres con DMG.

**Resultados:** ocho artículos cumplieron con los criterios de inclusión, cuatro artículos midieron los niveles de quemerina, tres de omentina-1 y uno de miR-103p. Entre los niveles de quemerina se mostró que la circulación de quemerina y miR-103p se correlacionó positivamente con las variables metabólicas durante el primer y tercer trimestre del embarazo. Se demostró que la liberación de omentina-1 fue mayor en el tejido adiposo vs. placenta cuando se presenta obesidad.

**Conclusión:** la expresión de genes y la presencia de obesidad están relacionados con el desarrollo de la diabetes *mellitus* gestacional.

**Palabras clave:** diabetes gestacional, genes, obesidad, tejido adiposo, glucosa.

#### Abstract

Several genes can trigger gestational diabetes mellitus (GDM), considered a public health problem of complex and multifactorial etiology.

**Objective:** To present a topic review of the available scientific evidence regarding the impact of omentin-1, chemerin and miR-103p gene expression in the development of GDM.

**Materials and methods:** A search of studies published during 2010-2019 about the three genes in women with GDM was carried out through MEDLINE and PUBMED.

**Results:** Eight articles met the inclusion criteria: four articles measured chemerin levels, three omentin-1 and one miR-103p. It was shown that the circulation of chemerin and miR-103p were positively correlated with the metabolic variables during the first and third trimester of pregnancy; it was also demonstrated that the omentin-1 release was higher in adipose tissue vs. placenta in cases of obesity.

**Conclusion:** Chemerin and miR-103p expression seems to related with the development of GDM.

**Keywords:** Diabetes, gestational, genes, obesity, adipose tissue, glucose.

#### Introducción

La diabetes *mellitus* gestacional (DMG) es una de las complicaciones obstétricas más comunes; esta es de origen multifactorial, relacionada con la predisposición genética, ganancia excesiva de peso, sedentarismo, hábitos alimentarios inadecuados y por trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (1, 2). La DMG se define como una intolerancia a los carbohidratos, caracterizada por disfunción de las células  $\beta$  y resistencia a la insulina, que resulta en hiperglucemia de severidad variable de inicio durante el embarazo, considerándose el trastorno metabólico más frecuente durante la gestación (3, 4).

Se reconoce que, independientemente de las cifras de glucosa que se hayan alcanzado durante el embarazo, la mayoría de las mujeres con DMG regresan a parámetros normales des-

### 7.1.3 Carta de Aceptación



### 7.1.4 Resumen

Diversos genes pueden desencadenar la diabetes *mellitus* gestacional (DMG), considerada como un problema de salud pública de etiología compleja y multifactorial.

**Objetivo:** presentar una revisión de tema de la evidencia científica disponible sobre el impacto de la expresión de los genes omentina-1, quemerina y miR-1013p, implicados en el desarrollo de la DMG.

**Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda de estudios electrónicos transversales a través de la base de datos registrados en MEDLINE y PUBMED, publicados durante 2010-2019, que valoraran mediciones de los tres genes en mujeres con DMG.

**Resultados:** ocho artículos cumplieron con los criterios de inclusión, cuatro artículos midieron los niveles de quemerina, tres de omentina-1 y uno de miR-103p. Entre los niveles de quemerina se mostró que la circulación de quemerina y miR-103p se correlacionó positivamente con las variables metabólicas durante el primer y tercer trimestre del embarazo. Se demostró que la liberación de omentina-1 fue mayor en el tejido adiposo vs. placenta cuando se presenta obesidad.

**Conclusión:** la expresión de genes y la presencia de obesidad están relacionados con el desarrollo de la diabetes *mellitus* gestacional.

**Palabras clave:** diabetes gestacional, genes, obesidad, tejido adiposo, glucosa.

### 7.1.5. Apartados del artículo

#### Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las complicaciones obstétricas más comunes; esta es de origen multifactorial, relacionada con la predisposición genética, ganancia excesiva de peso, sedentarismo, hábitos alimentarios inadecuados y por trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono (1, 2). La DMG se define como una intolerancia a los carbohidratos, caracterizada por disfunción de las células  $\beta$  y RI, que resulta en hiperglucemia de severidad variable de inicio durante el embarazo, considerándose el trastorno metabólico más frecuente durante la gestación (3, 4).

Se reconoce que, independientemente de las cifras de glucosa que se hayan alcanzado durante el embarazo, la mayoría de las mujeres con DMG regresan a parámetros normales después del parto, sin embargo, estas presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), considerada una problemática de salud a nivel mundial, pues, de acuerdo con datos reportados por la Organización Mundial de Salud (OMS), la prevalencia ha aumentado del 4,7 % en 1980 al 8,5 % en el año 2014 y se ha proyectado que será la séptima causa de mortalidad en el año 2030 (5). Por otra parte, el Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) menciona que dos de cada cinco mujeres con diabetes se encuentran en edad reproductiva y la mitad del total de casos de hiperglucemia en el embarazo afecta a mujeres menores de 30 años, lo que representa más de 60 millones de mujeres en todo el mundo (6).

En México, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2016 indicó que el 10,3 % de las mujeres reportan valores más elevados de glucosa que los hombres (8,4 %). Esta tendencia en México, por el solo hecho de ser mujer, agrega un mayor riesgo en la población mexicana femenina (10 % en un porcentaje conservador) de desarrollar DMG que mujeres de otros países y, de hecho, si se agregan factores de riesgo, el porcentaje de las que pueden desarrollar esta complicación metabólica se eleva al 45 % (7).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de DMG se consideran antecedentes de DMG en embarazos anteriores, DMT2 en familiares de primer grado, mortalidad perinatal, hijos macrosómicos, malformaciones congénitas, síndrome de ovario poliquístico (SOP), hipertensión arterial, glucosuria, edad  $\geq 30$  años, índice de masa corporal (IMC)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> y obesidad (6, 8).

En lo que concierne al embarazo fisiológico, este se caracteriza por una serie de cambios endocrinos, metabólicos y vasculares, donde el almacenamiento de grasa materna aumenta. En este sentido, se ha comprobado que la DMG se asocia con un incremento de los niveles de ácidos grasos libres posprandiales debido a una capacidad reducida de insulina, que dificulta el proceso de lipólisis (9). Por ello, en la actualidad, la obesidad y la DMG constituyen una de las asociaciones más frecuentes y mortales para la madre, así como para su descendencia (10).

Recientemente, la investigación se ha centrado en el estudio de genes mediadores que podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la DMG, como los derivados del tejido adiposo quemerina, omentina y miR-103p (11, 12). Estos genes tienen importantes funciones autocrinas/paracrinas, que regulan la diferenciación y proliferación celular, así como el metabolismo de lípidos, glucosa e intervienen en la apoptosis y biogénesis en el tejido adiposo (13-17).

### **Quemerina (RARRES2 o TIG2)**

Es un gen que se expresa en el tejido adiposo de individuos con obesidad y actúa como un importante regulador de la inflamación, la aterosclerosis y la sensibilidad a la insulina (18). La unión de la quemerina con su receptor CMKLR ocasiona inhibición de la fosforilación del estimulador de la insulina y activación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) e induce RI en el músculo esquelético, siendo considerado uno de los principales genes del desarrollo de los componentes del síndrome metabólico (18).

En el 2014, van Poppel y colaboradores reportaron, en madres con DMG, que los niveles de quemerina en la sangre de la arteria fetal se elevaron en aproximadamente un 60 %

( $p \leq 0,05$ ) (19). Por otro lado, la quemerina de la sangre del cordón venoso fue mayor en los bebés de mujeres con obesidad ( $p < 0,01$ ).

### **Omentina-1 (ITLN1)**

La omentina-1 es un gen que se identificó por primera vez en 2003 a partir del tejido adiposo omental visceral. Hay dos isoformas altamente homólogas de omentina, omentina-1 y omentina-2; sin embargo, la omentina-1 es la principal forma circulante en el plasma humano, al relacionarse con la obesidad, DMT2, síndrome metabólico y SOP (20-22). La omentina tiene la capacidad de regular las actividades metabólicas relacionadas con la sensibilidad a la insulina y antiinflamatorias, lo que ofrece protección cardiovascular en las enfermedades como la obesidad y la DMT2 (22).

La omentina se sintetiza y secreta por diferentes tipos celulares, tales como preadipocitos, células madre mesenquimales, células progenitoras endoteliales, macrófagos, linfocitos B y linfocitos T (22). Esta hormona desempeña un papel importante en la modulación de la sensibilidad a la insulina mediante el factor paracrino y endocrino, donde aumenta la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa a nivel local del tejido adiposo omental. A medida que aumenta la transducción de la señal de la insulina a través de la activación, la proteína cinasa (Akt/mL proteína cinasa B) modula la distribución de la grasa corporal entre el depósito de grasa visceral y subcutánea (18). Por otro lado, ya que la omentina se secreta en la sangre humana, esta puede mejorar la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en sitios distantes, como músculos, hígado y tejido adiposo subcutáneo (18-22). Con la información disponible hasta ahora, la expresión del gen de quemerina se ha considerado como un marcador de adiposidad (18).

Se han encontrado niveles más elevados de omentina en sujetos con peso saludable en comparación con sujetos con sobrepeso u obesos, independiente de la edad y el género; por otro lado, existe una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de omentina y la medición de la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA, IMC, circunferencia abdominal y niveles de leptina e insulina (22).

## **MIR-103-3P**

Los miARN se han identificado como nuevos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades, por ejemplo, los miARN derivados del tejido adiposo tienen un papel importante en la regulación de la expresión génica en el propio tejido adiposo (13).

Entre los miARN implicados en la adipogénesis se encuentran miR-103, miR-146-b y miR-148-a, mientras que los miARN asociados con el desarrollo de la resistencia a la insulina son miR-103-3p, estos últimos afectan la vía de señalización del receptor de insulina (8, 23). En lo que concierne a miR-103 y miR-107, estos tienen un papel clave en la sensibilidad de la insulina, DMT2, obesidad y proliferación de células intestinales, debido a la inhibición de la traducción del ARNm o al potenciar la degradación del ARNm (23).

Jensen y colaboradores mencionan que los microARN están influenciados principalmente por factores no genético, en específico, los niveles de miR-103 se asocian con la adipogénesis del tejido adiposo subcutáneo, aumento del IMC y niveles de glucosa en plasma y hemoglobina glucosilada (HbA1c) en humanos (23).

El objetivo del presente trabajo fue presentar una revisión de tema de la evidencia científica disponible para describir el efecto de la expresión de los genes omentina-1, quemerina y miR-1013p, implicados en el desarrollo de la DMG.

## **Método**

### **Búsqueda de información**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y PUBMED en inglés y español, utilizando las palabras claves: (Chemerin/Omentin-1/miR103p[filter]) AND (“Diabetes, Gestational” [Mesh] OR “GDM”) OR (“Diabetes, Pregnancy, Adipose Tissue” [Mesh]).

## **Estrategia de búsqueda**

Se hizo una revisión de los resultados de los genes y su relación con el desarrollo de la DMG. Este proceso de búsqueda tuvo tres etapas:

Formulación del problema, donde se identificó el problema y se formuló la pregunta que guio la revisión de tema, así como el objetivo de esta.

Localización y selección de estudios primarios, definiendo los criterios de selección de los estudios y las características de la población.

Análisis y presentación de resultados, caracterizando los estudios.

La pregunta que guio la revisión de tema fue: ¿Cuáles son las características de los resultados de los genes omentina-1, quemerina y miR-1013p en mujeres con DMG en las variables metabólicas de glucosa, insulina, Hb1Ac, HOMA-IR, con los niveles de quemerina, omentina-1 y miR103p?

## **Selección de estudios**

Se incluyeron aquellos artículos de tipo transversales, descriptivos, publicados entre los años 2010 y 2019, siguiendo los criterios PRISMA. La población por estudiar fue mujeres cursando embarazos únicos con diagnóstico de DMG con mediciones de las adipocinas omentina-1, quemerina y miR-103p. Se excluyeron de la búsqueda de información los estudios de pacientes con diagnóstico de DMT1 o DMT2 (Figura 1).

## **Extracción de datos**

Cada estudio se analizó de forma independiente por los autores. De esta manera se alcanzó un consenso, luego se agruparon para facilitar la comprensión de los resultados de todos los artículos revisados. El control de calidad de la información se llevó a cabo mediante tablas en las que se registró la siguiente información: nombre del autor, año, país escenario del estudio, nombre de la revista, factor de impacto y Qualis de la misma (Tabla 1).

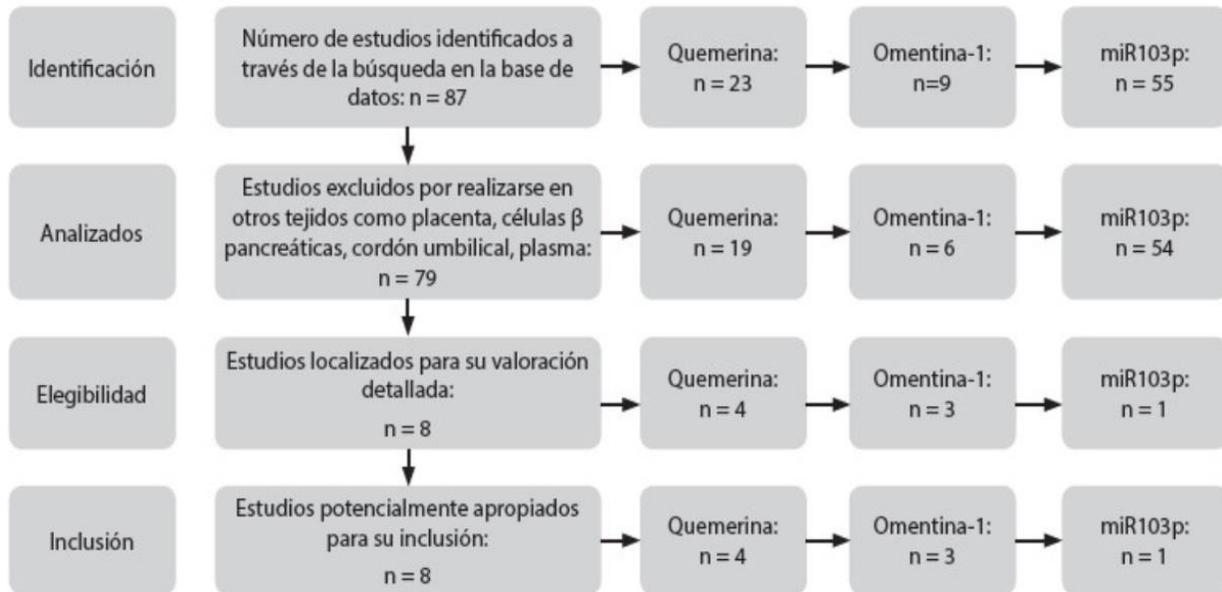
## Resultados

En 2010, Pfau y colaboradores realizaron un estudio transversal para investigar los niveles de quemerina en la circulación en 40 mujeres con DMG vs. 80 pacientes sin DMG, emparejadas por la edad gestacional e insulina en ayunas (24). Se encontró que los niveles séricos de quemerina se correlacionaron positivamente con la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, creatinina sérica, insulina en ayunas, HOMA-IR, triglicéridos y leptina ( $p < 0,05$ ). Las mujeres con DMG tuvieron valores de glucosa más altos en comparación con los controles ( $p=0,001$ ) (24).

Tabla 1. Caracterización de las revistas de los estudios analizados

	Autor, año	País escenario del estudio	Nombre de la revista	Factor de impacto de la revista	Qualis
Quemerina	Pfau y colaboradores, 2010 (24)	Alemania	Homem Research in Pediatrics	1,7	-
	Ye y colaboradores 2017 (25)	China	Gynecological Endocrinology	1,04	B1
	Cheon y colaboradores 2017 (26)	Corea	Yonsei Medical Journal	1,564	-
	Panayoula y colaboradores, 2018 (27)	Grecia	Peptides	2,851	A2
Omentina-1	Barker y colaboradores, 2012 (28)	España	Plos One	1,16	A1
	Abell y colaboradores, 2017 (29)	Australia	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	2,94	A1
	Abell y colaboradores, 2018 (30)	Australia	The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology (ANZJOG)	1,766	-
miARN-103p	Carreras-Badosa y colaboradores, 2015 (31)	España	Journal Clinical Endocrinology and Metabolism	2,842	A1

Figura 1. Flujograma de información de las etapas de búsqueda y selección de estudios bajo la declaración PRISMA (32).



	Autor, año, país escenario del estudio	Grupos	Criterios de selección	Cálculo de tamaño muestral	Criterios de diagnóstico de DMG	Técnica de medición de genes
Quemerina	Pfau y colaboradores, 2010, Alemania (24)	Grupo control DMG	Inclusión: no Exclusión: sí	No	PTGO 75 g: Ayuno: 5,3 mmol/L 1 h: 10,0 mmol/L 2 h: 8,6 mmol/L	Quemerina determinada con ELISA de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes (BioVendor, Morrice, República Checa)
	Ye y colaboradores, 2017, China (25)	Mujeres con TNG DMG	Inclusión: no Exclusión: sí	No	PTGO 75 g: criterios de IADPSG: Ayuno: 5,1 mmol/L 1 h: 10,0 mmol/L 2 h: 8,5 mmol/L	Las concentraciones séricas de quemerina se midieron utilizando kits ELISA Minneapolis, MN, de acuerdo con las instrucciones del fabricante
	Cheon y colaboradores, 2017, Corea (26)	Grupo control DMG	Inclusión: sí Exclusión: sí	No	HbA1c	Los niveles de quemerina se midieron utilizando un kit de inmunoensayo enzimático (Mesdia, Seúl, Corea)
	Panayoula y colaboradores, 2018, Grecia (27)	Mujeres embarazadas con TNG y mujeres con DMG	Inclusión: sí Exclusión: sí	No	PTGO 75 g: Ayuno: 95 mg/dL 1 h: 180 mg/dL 2 h: 155 mg/dL	La cuantificación de los genes se realizó por medio de PCR (LightCycler, ROCHE, Mannheim, Germany)
Omentina-1	Barker y colaboradores, 2012, España (28)	Grupo control DMG	Inclusión: sí Exclusión: no	No	PTGO 75 g: ADIPS Ayuno: 5,5 mmol/L 2 h: 8,0 mmol/L	El kit ELISA omentina-1 se obtuvo de Cusabio Biotech Co. y se realizó de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes
	Abell y colaboradores, 2017, Australia (29)	Grupo control con riesgo de DMG	Inclusión: sí Exclusión: no	No	Criterios de diabetes en el embarazo Australia (ADIPS 1998) Ayuno: 5,5 mmol/L 2 h: 8,0 mmol/L	Omentina-1 se midió utilizando el ELISA Millipore (EZH0MNTN1-29K)
	Abell y colaboradores, 2018, Australia (30)	Grupo control mujeres con DMG	Inclusión: sí Exclusión: no	No	Criterios de diabetes en el embarazo Australia (ADIPS 1998) Ayuno: 5,5 mmol/L 2 h: 8,0 mmol/L	Omentina-1 se midió utilizando el ELISA Millipore (EZH0MNTN1-29K)
miARN-103p	Carreras-Badosa y colaboradores, 2015, España (31)	Mujeres embarazadas Control sin obesidad Embarazo más obesidad Embarazo más peso pregestacional	Inclusión: sí Exclusión: no	No		La extracción y purificación de miARN circulante se obtuvo mediante la venopunción estándar y la centrifugación EDTA-coated Vacutainer Tubes (Becton Dickinson). La cantidad de ARN aislado se determinó con aNano-dropND-1000 espectrofotómetro (Nanodrop Technologies)

ADIPS: Australasian Diabetes in Pregnancy Society;

DMG: diabetes mellitus gestacional;

IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudios sobre Diabetes y Embarazo;

PTGO: prueba de tolerancia oral a la glucosa;

TNG: tolerancia normal a la glucosa.

En 2017, Ye y colaboradores realizaron un estudio transversal para investigar la asociación entre el nivel de quemerina en el primer trimestre del embarazo y el riesgo de DMG en 212 mujeres, con una edad gestacional de 8-12 semanas (SDG) (25). Después de la detección de DMG se incluyeron 19 pacientes con DMG y 20 al azar en 144 mujeres con tolerancia normal a la glucosa (TNG). Los autores reportaron que los niveles de quemerina en el grupo DMG ( $146,60 \pm 38,91$  ng/mL) fueron significativamente más bajos vs. el grupo TNG ( $187,23 \pm 46,83$  ng/mL) durante el primer trimestre ( $p < 0,05$ ), pero más alto durante el tercer trimestre del embarazo en el grupo de DMG vs. TNG ( $308,56 \pm 56,43$  ng/mL vs.  $227,53 \pm 46,49$  ng/mL,  $p < 0,05$ ), correlacionándose positivamente con la aparición de DMG durante el primer trimestre ( $p=0.05$ ). El riesgo de DMG se asoció positivamente con el nivel sérico de quemerina en el primer trimestre ( $r^2= 0,652$ ,  $p=0.001$ ), ajustado por IMC (25).

### **Omentina y DMG**

En 2012, Barker y colaboradores realizaron un estudio para determinar el efecto de la obesidad materna y DMG sobre los niveles circulantes de omentina-1 en el cordón umbilical y el plasma materno, y la expresión de genes y la liberación de omentina-1 de la placenta humana y tejido adiposo en 44 mujeres con TNG con obesidad y 39 con DMG sin obesidad (28). Se comprobó que los niveles de omentina-1 fueron mayores de las 11 SDG en comparación con las 28 SDG. Agregándose a este dato también se encontró que la liberación de omentina-1 fue mayor en la placenta en comparación con el tejido adiposo. Sin embargo, la expresión génica de omentina-1 fue significativamente inferior en placenta y tejido adiposo obtenido de mujeres con obesidad materna preexistente (28).

En 2017, Abell y colaboradores realizaron un estudio transversal para investigar la asociación de adipocinas y otras sustancias inflamatorias con el desarrollo de DMG en 103 mujeres con embarazo normoevolutivo y factores de riesgo para desarrollar DMG (29). En su abordaje encontraron que la obesidad materna se asoció con niveles significativamente más bajos de omentina-1 en el plasma materno y que la expresión del gen omentina-1 fue menor en la placenta y en el tejido adiposo obtenido de mujeres con obesidad preexistente. Además de esto, la liberación de omentina-1 en el tejido adiposo fue significativamente menor en las embarazadas con obesidad (29).

En 2018, el mismo grupo de Abell y colaboradores realizó un estudio transversal para prevenir la excesiva ganancia de peso en mujeres con riesgo de desarrollar DMG en 94 mujeres control y en 40 mujeres con DMG, sin obtener asociación entre los niveles de omentina-1 e IL-6 con biomarcadores de riesgo de desarrollar DMG de acuerdo con la sensibilidad y la especificidad de la prueba del área bajo la curva y las características maternas (30).

### **miR103p y DMG**

En 2015, Carreras-Badosa y colaboradores condujeron un estudio transversal para definir el patrón de los miARN circulantes en la obesidad gestacional y pregestacional y explorar sus asociaciones con los parámetros metabólicos maternos y con marcadores para el crecimiento pre y posnatal en 70 mujeres embarazadas, en las que hallaron que 13 de los 18 miARN se encontraban presentes de manera diferente entre mujeres con embarazos normales y mujeres con DMG (31). Entre ellos se demostró que miR103p está asociado con aumento de peso durante el embarazo y se encontró una asociación positiva con las vías reguladoras de señalización de la insulina, considerándose, por tanto, un importante regulador de la adipogénesis (31).

### **Discusión**

La DMG surge cuando se presenta resistencia a la insulina y reducción en la secreción de la insulina. Estos dos elementos pueden verse afectados por la cantidad de tejido adiposo pregestacional y su aumento durante la gestación. Como consecuencia, un papel fisiopatológico importante podría estar cubierto por expresión de genes que directa o indirectamente, a través de una respuesta inflamatoria crónica, agravaría la resistencia a la insulina, lo que promueve el inicio de DMG (34).

Está bien establecido que el tejido adiposo tiene un papel más allá de la regulación energética y que la expresión de genes tiene un papel importante en el desarrollo de complicaciones relacionadas con la obesidad (23). La evaluación simultánea de la expresión de diferentes genes a partir del tejido adiposo y las correlaciones con los parámetros clínicos es importante para comprender mejor la aparición de la DMG. En

este trabajo de revisión de tema se analizaron ocho artículos, de los cuales, cuatro midieron los niveles de quequerina, tres de omentina-1 y solo uno de miR-103p (24-31).

De acuerdo con los datos obtenidos, los niveles de quequerina mostraron una fuerte asociación con las cifras de presión arterial, insulina, HOMA-IR, triglicéridos y leptina, así como con la función renal, en comparación con las embarazadas sanas (24). En el estudio de Cheon se confirma que los niveles de quequerina se han implicado en la diferenciación de adipocitos y la estimulación de la lipólisis; además, esta hormona disminuye la absorción de glucosa basal e induce la resistencia a la insulina (26).

Con base en los resultados de esta revisión se puede afirmar que en mujeres con DMG, los niveles de quequerina fueron mayores en el tercer trimestre en comparación con el primer trimestre (25). Los resultados son consistentes con los informes anteriores, que han confirmado que los niveles séricos de quequerina están relacionados con la edad gestacional (32-35).

También se observó que las concentraciones de quequerina mostraron una correlación positiva con el IMC, circunferencia de cintura, grasa visceral, HOMA-IR y niveles de triglicéridos (27). Estos resultados confirman los hallazgos que mencionan que la quequerina se asocia significativamente con el IMC, circunferencia de cintura, así como con diversos componentes del síndrome metabólico (36).

La información encontrada indica que la expresión de quequerina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral es significativamente mayor en comparación con la expresión en placenta (27). Al respecto se sabe que la cantidad de tejido adiposo visceral es una medida predictora importante de riesgo cardio metabólico, sin embargo, se ha sugerido que la razón entre los componentes visceral y subcutáneo puede ser un indicador más apropiado para evaluar la predisposición para acumular grasa visceral y las alteraciones cardio metabólicas, como la diabetes (37). Por otra parte, en 2010, Bozaoglu y colaboradores mencionaron que los niveles plasmáticos de quequerina son hereditarios y tienen un papel como estimulador de la angiogénesis y hacen hincapié en el hecho de que los niveles de quequerina en plasma son mayores en las mujeres que en los hombres, además, aumentan con la edad y con los componentes del síndrome metabólico (38).

Los estudios que midieron la expresión del gen de omentina-1 hallaron cifras mayores en placenta en comparación con el tejido adiposo (28-30). Sin embargo, cuando se presenta obesidad en la mujer, estas cifras disminuyen significativamente (28). A la omentina se le ha atribuido la capacidad de regular la sensibilidad a la insulina, lo que ofrece protección cardiovascular en casos de diabetes (20). Esto concuerda con lo expuesto por Tan y colaboradores, en 2008, quienes hallaron una disminución de omentina-1 y aumento de las variables de insulina y glucosa en mujeres con SOP en comparación con un grupo control (36).

Una limitación de este estudio es que los criterios de calidad para seleccionar los artículos podrían parecer laxos; sin embargo, debido a la escasez de resultados con los genes de interés y el tema de diabetes gestacional, habríamos obtenido información extremadamente escasa.

En su conjunto, la información hallada revela que la omentina-1 está regulada por la insulina y la glucosa; esto puede, en parte, explicar la disminución de los niveles de omentina-1 observada en mujeres con sobrepeso (7). Sin embargo, también hay algunas discrepancias, pues no se encontraron asociaciones entre la omentina-1 e IL-6 con biomarcadores de riesgo para el desarrollo de DMG (35). Finalmente, los estudios con el análisis de la expresión de miR-103p en mujeres embarazadas reportan una disminución de este gen en los casos metabólicos más adversos; es decir, mayor incremento de peso durante el embarazo, así como de los niveles de glucosa, HbA1c, HOMA-IR y triglicéridos (31). En los embarazos con obesidad, los miARN derivados del tejido adiposo pueden comunicarse con la placenta e inducir cambios en su función, que pueden contribuir al desarrollo de la DMG (39).

## **Conclusión**

La expresión de genes en el acúmulo excesivo de tejido adiposo en la mujer gestante contribuye con el desarrollo de la DMG y de las complicaciones en la madre y su descendencia. Se recomienda aumentar la investigación para poder extraer datos más concluyentes sobre los genes y la relación con el metabolismo de la glucosa. El análisis

bibliográfico también permitió identificar que se carece de publicaciones en revistas en español.

Los estudios se concentran en artículos de tipo transversal y enfoque cuantitativo. Sin embargo, la escasez de estudios experimentales muestra la necesidad de realizar estudios clínicos prospectivos. La evaluación de riesgo de DMG se debe realizar durante la primera visita prenatal en mujeres con factores de riesgo. La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), utilizada en los artículos como criterios para diagnosticar la DMG, es una herramienta de detección masiva para la DMG (25, 28-30, 40).

En el 2010, la IADPSG estableció los nuevos criterios diagnósticos para DMG, adoptada en 2013 por la OMS y en 2014 por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que se basa en el riesgo de resultados adversos durante el embarazo, donde un solo valor alterado es suficiente para establecer el diagnóstico (40). Con estos criterios diagnósticos, la prevalencia de diabetes gestacional se eleva aproximadamente 18 %, con repercusión en los costos de los sistemas de salud. Sin embargo, se sugiere que la prueba oral a la glucosa se realice cuando se presentan factores de riesgo, para su mejor diagnóstico y tratamiento.

Con respecto al tipo de estudio, el 100 % corresponde al tipo transversal. Este tipo de diseño se caracteriza por una única medida de las variables de interés, no habiendo seguimiento ni control en la fase de diseño de las variables predictoras (24-31, 39). Dado que la exposición y el resultado son examinados al mismo tiempo, existe una ambigüedad temporal en su relación, lo que impide establecer inferencias causa-efecto (41).

En cuanto al análisis del sistema Qualis, solo cinco estudios analizados de las revistas indexadas a las que pertenecen son sometidos a la clasificación Qualis, la cual se actualiza anualmente y sigue una serie de criterios definidos por la Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Enseñanza Superior (CAPES), tales como número de temas, indexación, número de instituciones editoriales, factor de impacto basado en JCR. Las calificaciones, llamadas estratos, ocurren en una escala (A1, la más alta; A2; B1; B2; B3; B4; B5; C; con puntaje cero) (28, 30-35, 42).

## Referencias

1. Flores L, Solorio I, Melo M, Trejo J. Embarazo y obesidad: riesgo para desarrollo de diabetes gestacional en la frontera norte de México. *Gac Méd Méx.* 2014;150,73-8.
2. Farias J, Pérez C, Saavedra D. Diabetes mellitus gestacional: una aproximación a los conceptos actuales sobre estrategias diagnósticas. *Rev Fac Med.* 2016;64(4):769-75.
3. Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Hernández M. El nuevo enfoque hacia la diabetes gestacional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49(1):1-3.
4. Bakris G, Blonde L, Boulton A. Standards of medical care in diabetes. 2018. *J Clin Appl Res Educ.* 2018;41(1):S1-159.
5. Arroyo L, Burbaro J. Diabetes y pie diabético: una problemática mundial abordada desde la fisioterapia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes y Metab.* 2019;6(3):199-208.
6. Márquez G. Consenso Latinoamericano de Diabetes y Embarazo. *Asoc Latinoam Diabetes.* 2007;1-14.
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. Informe Final de Resultados. 2016.
8. Gastaldelli A, Gaggini M, De Defronzo R. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio metabolism study. *Diabetes.* 2017;66:815-22.
9. Atégbo M, Grissa A, Hichami K, Dramane L, Mountairou K, Miled A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4137-43.
10. Roll J, González N. Diabetes y obesidad: estudio en un área de salud. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2005;21,5-6.
11. de Gennaro G, Palla G, Battini L, Simoncini T, Prato S, Bertolotto A, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(9):737-51.
12. Jayabalan N, Nair S, Nuzhat Z, Rice G, Zuñiga F, Lappas M. Cross talk between adipose tissue and placenta in obese and gestational diabetes mellitus pregnancies via exosomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:239.
13. Benton M, Danielson K, Jones A, Macartney D, Das S, Ziegler O, et al. miRNA signatures of insulin resistance in obesity. *Obesity.* 2017;25(10):1734-44.

14. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff D. Elevated expression of transforming growth factor-3 in adipose tissue from obese mice. *Mol Med.* 1997;3(1):37-48.
15. Saleh J, Wahab R, Farhan H, Al-amri I, Cianflone K. Plasma levels of acylation-stimulating protein are strongly predicted by waist/hip ratio and correlate with decreased LDL size in men. *ISRN Obes.* 2013;(2013):1-6.
16. Goralski K, McCarthy T, Hanniman E, Zabel B, Parlee S, Muruganandan S, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem.* 2007;282(38):28175-88.
17. Arana J, Carbó R, Hernández A, Sánchez F, Espinosa R. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. *Arch Cardiol Méx.* 2015;86(3):233-43.
18. González F, Chávez A, Ramírez M, Pérez E, Moreno J, Saucedo M, et al. Quemerina en síndrome metabólico. *El Residente.* 2015;10(3):125-31.
19. van Poppel M, Ulrich D, Schest E, Hirschmugl B, Lang U, Wadsack C, et al. Cord blood chemerin: differential effects of gestational diabetes mellitus and maternal obesity. *Endocrinol Clin.* 2013;80(1):65-72.
20. Zarini GG, Exebio JC, Gundupalli D, Nath S, Huffman FG. Hypertension, poor glycemic control, and microalbuminuria in Cuban Americans with type 2 diabetes. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2011;(4):35-40.
21. Sanchez J, López D, Pinzón A, Sepúlveda A. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. *Rev Colomb Cardiol.* 2010;17(4):167-76.
22. De Souza C, Yang R, Lee M, Glynn N, Yu D, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56(6):1655-61.
23. Bork-Jensen B, Baun A, Bang-Bertelsen C, Grunnet L, Pociot F, Beck-Nielsen H, et al. Genetic versus non-genetic regulation of miR-103, miR-143 and miR-483-3p expression in adipose tissue and their metabolic implications - A twin study. *Genes (Basel).* 2014;5(3):508-17.
24. Pfau D, Fasshauer M, Stepan H, Drynda K, Lössner U, Verlohren M, et al. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(1):56-61.

25. Yang X, Quan X, Lan Y, Ye J, Wei Q, Yin X, et al. Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(10):770-3.
26. Cheon D, Kang J, Lee S, Ihm S, Lee E, Choi M, et al. Serum chemerin levels are associated with visceral adiposity, independent of waist circumference, in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Yonsei Med J*. 2017;58(2):319-25.
27. Panayoula C, Panagiotis H, Konstantinos P, Eirini M, George S, Sotirios A, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2018;101:157-66.
28. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 is decreased in maternal plasma, placenta, and adipose tissue of women with pre-existing obesity. *PLoS One*. 2012;7(8):1-8.
29. Abell SK, Shorakae S, Harrison C, Hiam D, Moreno A, Stepto N, et al. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(8):1-20.
30. Abell SK, Teede H, Boyle J, Stepto N, De Courten B, Harrison CL, et al. Role of serum biomarkers to optimise a validated clinical risk prediction tool for gestational diabetes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2019;59(2):251-7.
31. Carreras-Badosa G, Bonmatí A, Ortega F, Mercader J, Guindo M, Torrents D, et al. Altered circulating miRNA expression profile in pregestational and gestational obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):E1446-56.
32. Moher, D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151(4), 264. doi: 10.7326 / 0003-4819-151-4-200908180-00135.
33. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med*. 2011;28:1194-200.
34. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes -2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):13-28.

35. Almeida E, Sabino C, Galvão I, Silva A, Grande I. Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardiometabólicas. *Rev Chil Nut.* 2018;45(1):28-36.
36. Tan B, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski K, Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2008;57:801-8.
37. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013.
38. Bozaoglu K, Curran J, Stocker C, Zaibi M, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2476-85.
39. Álvarez G, Delgado J. Diseño de estudios epidemiológicos. I. El estudio transversal: tomando una fotografía de la salud y la enfermedad. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2015;32(1):26-34.
40. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes Pregnancy study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):662-82.
41. Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. *Delineando a pesquisa clínica.* 4a edición. Porto Alegre: Artmed. 2015.
42. Martínez D. Qualis periódicos: el sistema brasileño de evaluación de revistas. *Anuario ThinkEPI.* 2019,13:1-12.

## 7.2 Artículo aceptado

### 7.2.1 Título del artículo aceptado

## Los colores del tejido adiposo y la relación con la irisina The colors of adipose tissue and the relationship with irisin

### 7.2.3 Página frontal del manuscrito

CIRUGIA Y CIRUJANOS



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Los colores del tejido adiposo y la relación con la irisina

*The colors of adipose tissue and the relationship with irisin*

Betsy Corina-Sosa<sup>1,2</sup>, Lourdes Basurto<sup>1\*</sup>, Eva Luqueño<sup>1,3</sup>, Ariadna Robledo<sup>1</sup>, Hugo Mendieta-Zerón<sup>2</sup> y Rigoberto Oros-Pantoja<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca, Hidalgo, México

### Resumen

*El exceso de tejido adiposo representa una de las principales causas de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Inicialmente al tejido adiposo se le consideró el almacén de lípidos y energía del organismo. Posteriormente se descubrió que presentaba otras funciones, como la endocrina, controlando diferentes procesos metabólicos e inmunitarios. Por sus características funcionales y estructurales, se reconocen varios tipos de tejido adiposo. El adipocito blanco representa la reserva energética y el adipocito marrón se encarga de la oxidación de los lípidos para la termogénesis. El adipocito beige se origina del adipocito blanco, mediante un proceso que conduce a la lipólisis y la termogénesis. A los anteriores se han sumado el adipocito azul, en el hígado, que interviene en la homeostasis de retinoides, y el adipocito rosa, que participa en la lactogénesis y se ha identificado en la glándula mamaria de animales. La irisina es una hormona secretada principalmente por el músculo esquelético, que promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco a beige, favoreciendo así la termogénesis. Otro aspecto interesante de esta hormona es que representa una conexión entre la actividad muscular y la lipólisis. Por lo anterior, la irisina puede ser una clave en la prevención y el tratamiento de la obesidad.*

**Palabras clave:** Adipocito azul. Adipocito beige. Adipocito blanco. Adipocito marrón. Adipocito rosa. Irisina.

### Abstract

*Excess adipose tissue is considered one of the main causes of metabolic and cardiovascular diseases. Initially, the adipose tissue was considered the main lipid and energy storage of the organism. Subsequently it was discovered that adipose tissue had other functions such as endocrine, controlling different metabolic and immune processes. Currently, different types of adipose tissue are recognized. The white adipocyte represents the main energy reserve, on the contrary the brown adipocyte is responsible for the oxidation of lipids for thermogenesis. The beige adipocyte originates from the white adipocyte, by a process known as "browning", which leads to lipolysis and thermogenesis. The 3 previous types have recently joined the blue adipocyte, which has a role in liver retinoid homeostasis and the pink adipocyte that participates in lactogenesis and is present in the mammary gland of animals; its role is still unknown in humans. The newly identified hormone Irisin is secreted by the skeletal muscle and promotes browning of white to beige adipose tissue, thus favoring thermogenesis. Another interesting aspect of this hormone is that it represents a connection between muscle activity and lipolysis. The above suggests that Irisin may be the key in the prevention and treatment of obesity.*

**Key words:** Blue adipocyte. Beige adipocyte. White adipocyte. Brown adipocyte. Pink adipocyte. Irisin.

### Correspondencia:

\*Lourdes Basurto-Acevedo

Avda. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C.P. 06720, Ciudad de México, México

E-mail: lbasurto@yahoo.com

Fecha de recepción: 30-01-2020

Fecha de aceptación: 09-05-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000057

Cir Cir. 2020;88(5):664-671

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 7.2.4 Carta de Aceptación

<b>Código :</b>	CIRU/0057/20/R1
<b>Título :</b>	Los colores del tejido adiposo y su relación con la Irisina.
<b>Título breve:</b>	Tejido adiposo e Irisina
<b>Estado:</b>	Artículo publicado
<b>Tipo:</b>	Artículo de revisión
<b>Resumen:</b>	<p>El exceso de tejido adiposo se considera una de las principales causas de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Inicialmente se consideró al tejido adiposo como el almacén de los lípidos y energía del organismo. Posteriormente se descubrió que el tejido adiposo presentaba otras funciones como la endocrina, controlando procesos metabólicos e inmunes. Actualmente, se reconocen diferentes tipos de tejido adiposo. El adipocito blanco representa la reserva energética, el marrón o pardo, se encarga de la oxidación de los lípidos para la termogénesis. El adipocito beige se origina del adipocito blanco, por un proceso conocido como "pardeamiento", que conduce a la lipólisis y termogénesis. A los tipos anteriores, se han sumado recientemente el adipocito azul, que tiene un papel en la homeostasis de retinoides a nivel hepático y el adipocito rosa que participa en la lactogénesis y está presente en la glándula mamaria de animales. La Irisina, hormona recientemente identificada, es secretada por el músculo esquelético y promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco a beige, favoreciendo así la termogénesis, también representa una conexión entre la actividad muscular y la lipólisis. Lo anterior sugiere que la Irisina puede ser una clave de prevención y tratamiento de la obesidad y diabetes mellitus.</p>
<b>Palabras clave:</b>	Adipocito blanco, Adipocito marrón, Adipocito beige, Adipocito rosa, Adipocito azul, Irisina
<b>Editor jefe:</b>	Sergio Roberto Sobrino Cossío
<b>Comentarios:</b>	Dr. Gutiérrez Vega, Enviamos a consideración el artículo "LOS COLORES DEL TEJIDO ADIPOSO Y SU RELACIÓN CON LA IRISINA" para su posible publicación en la prestigiada Revista Cirugía y Cirujanos. Consideramos que este tema puede ser de interés para el Cirujano, pues indudablemente, es el médico especialista con más contacto directo con el tejido adiposo. Dra. Lourdes Basurto Acevedo

### 7.2.5 Resumen

El exceso de tejido adiposo representa una de las principales causas de las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Inicialmente al tejido adiposo se le consideró el almacén de los lípidos y energía del organismo. Posteriormente se descubrió que el tejido adiposo presentaba otras funciones como la endocrina, controlando diferentes procesos metabólicos e inmunes. Se reconocen diferentes tipos de tejido adiposo.

El adipocito blanco representa la reserva energética, el adipocito marrón se encarga de la oxidación de los lípidos para la termogénesis. El adipocito beige se origina del adipocito blanco, mediante un proceso que conduce a la lipólisis y termogénesis. A los anteriores, se han sumado el adipocito azul, que participa a nivel hepático en la homeostasis de retinoides y el adipocito rosa que contribuye a la lactogénesis y se encuentra en la glándula mamaria de animales.

La Irisina es una hormona secretada principalmente por el músculo esquelético, promoviendo el pardeamiento del tejido adiposo blanco a beige, favoreciendo así, la termogénesis. Otro aspecto interesante de esta hormona es que representa una conexión entre la actividad muscular y la lipólisis. Por lo anterior, la Irisina puede ser una clave en la prevención y tratamiento de la obesidad y diabetes mellitus.

**Palabras clave:** adipocito blanco; adipocito marrón; adipocito beige; adipocito rosa; adipocito azul; Irisina.

## **7.2.6 Apartados del artículo**

### **Introducción**

El tejido adiposo, que por mucho tiempo fue considerado únicamente como un almacén de energía, cumple con otras funciones, como la endocrina, al sintetizar moléculas que controlan diversas acciones relacionadas con el metabolismo de la glucosa, los lípidos y la sensibilidad a la insulina (1).

El tejido adiposo se encuentra distribuido en distintas regiones del organismo, por lo que puede ser subcutáneo (región cervical, craneal, facial, supraclavicular, glúteo y abdominal), retroorbital, paravertebral, epicárdico, omental, retroperitoneal, visceral y perigonadal (2). Se ha observado que la localización del tejido adiposo determina la presencia de notables diferencias en las características y las funciones de los distintos tipos de adipocitos. En particular, el tejido adiposo visceral ha cobrado relevancia por su asociación con el desarrollo de la aterosclerosis, la regulación metabólica, la hipertensión arterial y la dislipidemia (3).

El tejido adiposo epicárdico también ha despertado interés por ser metabólicamente activo y por su relación con la aterosclerosis coronaria (4,5). Se ha propuesto que la grasa epicárdica es un reservorio energético para el miocardio, y por su actividad metabólica influye también en la producción de numerosas adipocinas, incluyendo citocinas proinflamatorias y proaterogénicas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, la interleucina 6, la visfatina, la leptina, la omentina y la angiotensina (6).

### **Los colores del adipocito**

En la clasificación del tejido adiposo según su color se consideraron originalmente el tejido blanco (WAT, white adipose tissue) y el tejido marrón o pardo (BAT, brown adipose tissue). Posteriormente se identificó el tejido adiposo beige y recientemente se han descrito dos tipos diferentes de adipocitos, que por sus características histológicas reciben el nombre de adipocito rosa y adipocito azul (7,8).

Se puede decir de manera sencilla que el adipocito blanco almacena lípidos y que el marrón produce calor. Ambos tipos de adipocitos comparten una serie de genes y enzimas relacionados con el metabolismo de los triglicéridos, y por largo tiempo se consideró que presentaban un desarrollo común. Hace algunos años, los estudios mostraron que los adipocitos blancos y marrones no provenían en su desarrollo de la misma célula original. El adipocito blanco tiene su origen en el adipoblasto. El adipocito marrón, por su parte, tiene más cercanía con las células del músculo esquelético, con las que comparte un mismo precursor (Fig. 1). El Myf5 (myogenic factor 5) es una de las proteínas de superficie presentes en esta línea celular y sirve de marcador en las técnicas de identificación (9,10). El PRDM16 es otra molécula recientemente identificada como regulador transcripcional, decisiva para la evolución a adipocito marrón. El PPAR $\gamma$  (receptor activado por el proliferador de peroxisoma) es un factor de transcripción característico en todos los adipocitos, y la UCP-1 es la proteína desacoplante característica al adipocito marrón<sup>9</sup>. Así, el adipocito marrón tiene como marcadores Myf5, UCP-1 y PPAR $\gamma$ , y el adipocito blanco solo presenta este último.

Esta revisión tiene por objetivo exponer los hallazgos sobre los diferentes tipos de adipocitos y su relación con la irisina. Esta hormona representa una promesa en el desarrollo de nuevos tratamientos antiobesidad (Tabla 1).

### **Tejido adiposo blanco**

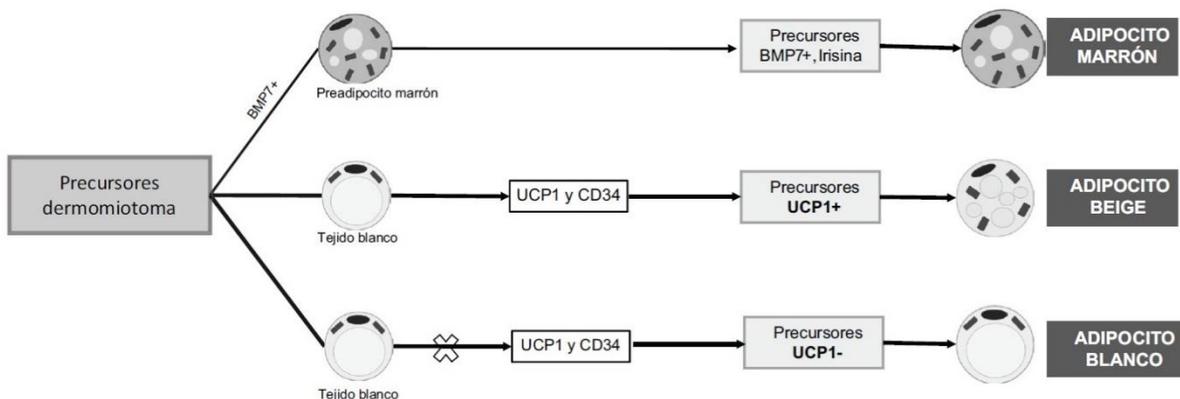
El WAT es el más abundante y es la reserva corporal de energía, que se almacena en forma de triglicéridos. El WAT se localiza en todo el cuerpo y se subdivide a su vez en visceral y subcutáneo. El tejido adiposo visceral (VAT, visceral adipose tissue) está relacionado directamente con el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Su principal función es la homeostasis energética, pero actualmente se reconoce su capacidad endocrina al participar en la regulación del metabolismo energético y la expresión de citocinas proinflamatorias (10).

La absorción de lípidos en el tejido adiposo blanco está mediada por la lipoproteína lipasa, unida al endotelio vascular a través de proteoglicanos de sulfato de heparina, con sitios activos ubicados en la superficie luminal de los vasos sanguíneos, lo que permite

hidrolizar triglicéridos para ser movilizados y utilizados en el almacenamiento celular (11). El adipocito blanco presenta una gota lipídica grande, que abarca la mayor parte de su citoplasma, y su núcleo está localizado en la periferia de la célula. Los lípidos se encuentran libres dentro del adipocito y corresponden a depósitos de triglicéridos (12). El acúmulo excesivo de lípidos en los adipocitos del WAT se asocia con mayor riesgo cardiovascular y metabólico, relacionado con la liberación de citocinas proinflamatorias con actividad secretora, tales como TNF- $\alpha$ , interleucina 8 y proteína C reactiva (13).

El tejido adiposo visceral, con respecto al WAT subcutáneo, presenta mayor infiltración de células inflamatorias e inmunitarias, que son fuente de diferentes citocinas inflamatorias (12). El exceso de VAT se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, aterosclerosis, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 (DM) que el tejido adiposo subcutáneo (13). Otra diferencia del WAT visceral es su gran sensibilidad a los estímulos lipolíticos que incrementan los ácidos grasos libres en la circulación portal y que conducen a una mayor resistencia a la insulina. En comparación con el WAT subcutáneo, los adipocitos viscerales presentan un incremento de los receptores para glucocorticoides y un aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (12).

B. Corina-Sosa, et al.: **Tejido adiposo e irisina**



**Figura 1.** La diferenciación inicia en los dermomiótomas; a partir de la subpoblación de preadipocitos marrones, con marcadores BMP7 e irisina positivos, se originan los adipocitos pardos. Los precursores de los adipocitos blancos que no expresan BMP7 y UCP1 se convierten en adipocitos blancos. Por otra parte, los preadipocitos blancos que expresan UCP1 y algunos otros marcadores (ZIC1 negativos, Cd137 y TMEM26 positivos) se transforman a adipocitos beige.

**Tabla 1. Características de los adipocitos blanco, marrón, beige, azul y rosa**

	Blanco	Marrón	Beige	Azul	Rosa
Localización	Inguinal, mesentérica (retroperitoneal, perigonadal, omental)	Interescapular, perirrenal, axilar y paravertebral	Tejido adiposo blanco	Hepática, espacio de Disse, subyacente a células endoteliales	Glándula mamaria
Morfología	Uniloculares, con grandes gotas de lípidos	Multiloculares, con pequeñas gotas de lípidos	Vacuolas lipídicas múltiples	Multilocular, conteniendo vitamina A	Multilocular
Función	Almacenamiento de energía en forma de triglicéridos	Producción de calor	Termogénesis adaptativa	Homeostasis de la matriz extracelular	Secreción láctea
Generación de mitocondrias	+	+++	Posestimulación ++	*	*
Vascularización/capilares	Bajo	Abundante	La estimulación por frío aumenta la angiogénesis	*	*
UCP-1	Casi indetectable	+++	Posestimulación (abundante)	*	*
Receptores adrenérgicos	$\beta_3$ ++, $\alpha_2$ +	$\beta_3$ +++	$\beta_3/\alpha_2$	*	*
Relación con obesidad y resistencia a la insulina	Efecto positivo	Negativa	Negativa	Efecto negativo en la homeostasis de lípidos y resistencia a la insulina	*
Activadores	Dieta alta en grasas	Hormonas tiroideas, tiazolidinedionas, FGF21, BMP7, BMP8B, péptido natriurético	Irisina, FGF21, péptido natriurético, catecolaminas, (agonistas $\beta$ ) tiazolidinedionas	Lesión de células parenquimatosas, estrés oxidativo	*

BMP: proteína morfogenética de hueso; FGF21: factor fibroblástico 21; UCP-1: proteína de desacoplamiento 1.  
 \* Datos controversiales o desconocidos.

## Tejido adiposo marrón o pardo

El tejido adiposo marrón, en contraste con el WAT, está formado por adipocitos de menor tamaño conformados por múltiples y pequeñas gotas lipídicas (multilocular). Los adipocitos de la grasa marrón se originan a partir de células precursoras del mesodermo embrionario. Histológicamente, otras características que distinguen al tejido marrón del blanco son la vascularización y la inervación. Funcionalmente, la característica principal del BAT es la lipólisis y la liberación de energía. Así, los individuos con depósitos menores de BAT presentan una mayor susceptibilidad a acumular WAT y aumentar su peso corporal, y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (14).

La oxidación de los lípidos en el tejido marrón para producir calor se debe a la presencia de una gran cantidad de mitocondrias y de la proteína de desacoplamiento (UCP1). Esta

proteína favorece la liberación de energía (15). Dicha función es especialmente importante en el recién nacido para impedir la hipotermia.

El BAT es más abundante en el recién nacido, y se distribuye en las regiones interescapular, cervical, supraclavicular, paravertebral, paraaórtica y suprarrenal (15,16). Conforme avanza la edad, el BAT pierde mitocondrias y puede transformarse en grasa blanca, y se encuentra en menor cantidad<sup>16</sup>. En el sistema nervioso central se producen catecolaminas y orexina, consideradas potentes activadores del desarrollo de grasa marrón y de la función termogénica (14).

Los macrófagos activados que residen en el tejido adiposo secretan también algunas moléculas que estimulan la termogénesis (16). El balance entre los tejidos adiposos blanco y marrón puede modificarse en respuesta a distintos factores, como el frío, el calor, la obesidad y la edad; de tal forma que los individuos con menos BAT presentan más susceptibilidad para acumular tejido adiposo blanco y mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (17).

### **Tejido adiposo beige**

Se ha observado que en el WAT pueden existir adipocitos con características de adipocito marrón, lo que ha llevado al concepto de adipocito beige o brite (este último término derivado de las palabras en inglés brown and White). Estos adipocitos tienen similitud con los adipocitos marrones y propiedades termogénicas.

El adipocito beige se descubrió en un experimento con animales en el que se observó que cuando estos se exponían crónicamente al frío transformaban su grasa blanca en marrón, sugiriendo la necesidad de generar energía térmica. En otro experimento, también en animales sometidos a una dieta hipercalórica, se demostró que algunos depósitos de BAT se convertían en grasa blanca, lo que sugirió que el BAT tenía la capacidad de adaptarse para almacenar energía (14,17).

Los experimentos anteriores plantearon por primera vez el proceso de transdiferenciación de los adipocitos, esto es, que pueden existir células precursoras de los adipocitos blancos y, según el estímulo a que se les someta, pueden transformarse en adipocitos

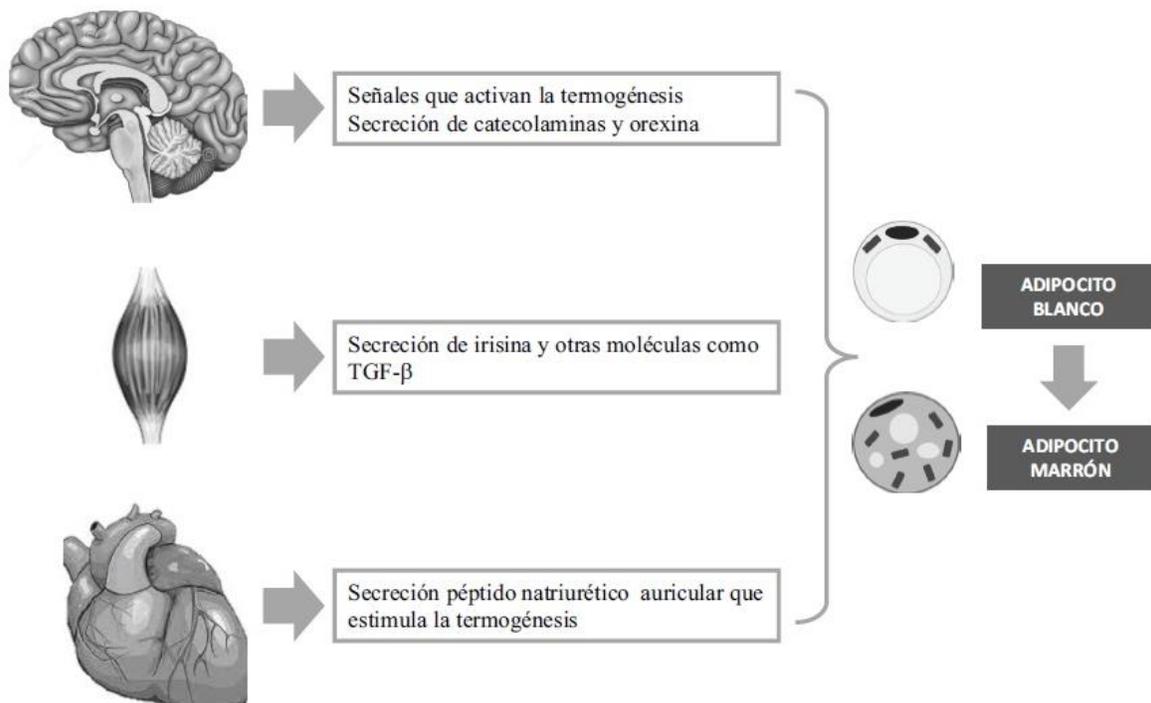
beige (Fig. 1). La presencia de adipocitos beige en el seno del WAT se ha demostrado en distintas especies y se encuentra bajo el control de diferentes factores, como la exposición crónica al frío, los agonistas adrenérgicos y los agonistas del PPAR $\gamma$ , entre los que se encuentran las tiazolidinedionas (18,19).

Los mecanismos precisos de la conversión del adipocito blanco a beige no se han identificado. Aunque su estructura y función son similares, el adipocito beige, presente en islotes dentro del tejido adiposo blanco, no tiene el mismo origen que el tejido marrón convencional. Al respecto existen tres hipótesis: en la primera, el adipocito beige provendría del adipoblasto por una vía celular alternativa; en la segunda, se originaría de una diferenciación alternativa del preadipocito blanco; y la tercera hipótesis y más aceptada es que el adipocito beige se origina a partir de los adipocitos blancos maduros por una diferenciación directa (transdiferenciación).

La producción de trifosfato de adenosina (ATP) en el adipocito beige es reemplazada por la generación de calor. Es decir, la oxidación de las grasas y de los hidratos de carbono, que al final de la cadena respiratoria conduce normalmente a la formación ATP, provoca en su lugar la liberación de calor. A esta disociación de la producción de ATP se la llama «desacoplamiento» y sucede gracias a una proteína denominada termogénica, o más comúnmente UCP-I.

Esta proteína desacoplante, localizada en la membrana mitocondrial interna, impide el transporte membranal de protones y dificulta la función de la ATP sintetasa; de esta forma, la energía acumulada por la transferencia de electrones en los complejos de la cadena respiratoria se libera en forma de calor (9,17).

Una hormona recientemente identificada, la irisina, sintetizada por el músculo, tiene la capacidad de conferir a los depósitos de grasa blanca ciertas propiedades características de la grasa marrón, específicamente la estimulación de la termogénesis. Otras moléculas, como el factor de crecimiento transformador beta y el péptido natriurético, estimulan también la termogénesis y el desarrollo de BAT por medio del pardeamiento de la grasa blanca. Desde el hígado, el factor de crecimiento fibroblástico 21 también es un mediador de este proceso de transdiferenciación (Fig. 2).



**Figura 2.** Diferencias moleculares determinan la transformación del adipocito blanco a pardo y, consecuentemente, el aumento de la termogénesis. En el sistema nervioso se producen catecolaminas y orexina, pero existen además otras moléculas secretadas en otros tejidos y órganos, como el músculo esquelético, el corazón y el hígado, que intervienen en la transdiferenciación. TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante beta.

### Adipocito rosa

El adipocito rosa recibe esta denominación por la coloración rosa que toma con la tinción de hematoxilina-eosina (7). El adipocito rosa se identificó en el tejido adiposo subcutáneo de ratones en etapa de gestación y de lactancia. El adipocito rosa corresponde a células alveolares de la glándula mamaria, que almacenan gran cantidad de lípidos y su principal función es la producción y secreción láctea (21,22).

Durante el embarazo y la lactancia, los depósitos de tejido adiposo subcutáneo son sustituidos por células alveolares con abundantes lípidos.

Las células rosas se originan probablemente de un proceso de transdiferenciación a partir del tejido adiposo blanco subcutáneo, y bajo control hormonal adquieren progresivamente características epiteliales. El proceso de transdiferenciación probablemente es reversible en la glándula mamaria del ratón; es decir, el epitelio puede diferenciarse a adipocito y el adipocito a células epiteliales.

En la mujer no se ha identificado aún este proceso, pero el conocimiento de los mecanismos de transdiferenciación podría ayudar a comprender aspectos relacionados con la aparición de tumores mamarios (22).

Otra observación interesante es que el adipocito rosa, además, expresa adipocinas como la leptina y la Perilipina A, las cuales probablemente participan en la prevención de la obesidad en las crías de ratón (21).

### **Adipocito azul**

En el hígado se encuentran células con aspecto estrellado que característicamente almacenan lípidos, conocidas como lipocitos o células estrelladas. Estas células también reciben el nombre de adipocito azul, por la coloración que toman sus vesículas lipídicas por autofluorescencia (23). Se ubican en el espacio perisinusoidal entre los hepatocitos y las células endoteliales. El adipocito azul tiene un papel fundamental en la homeostasis de los retinoides y la remodelación de la matriz extracelular (24).

El adipocito azul, en su estado quiescente o inactivo, presenta una gran cantidad de vesículas de grasa citoplasmática que constituyen el principal almacén de vitamina A en el cuerpo. Como consecuencia de diversos estímulos, como la inflamación crónica, el consumo de alcohol o infecciones, entre otros, los adipocitos azules pasan a un segundo estado de activación, perdiendo sus vesículas grasas y sufriendo un proceso de transdiferenciación a células proliferativas y miofibroblastos. Durante esta etapa de activación, el adipocito azul expresa distintas adipocinas, como leptina, resistina, quimerina, adiponectina e interleucinas, entre otras, que afectan el metabolismo lipídico y aumentan la resistencia a la insulina y la respuesta inmunitaria. Luego sobreviene la fibrinogénesis y eventualmente la fibrosis hepática (25).

Es tema de controversia si la célula azul es parte del tejido adiposo; sin embargo, por algunas características que presenta, tales como almacenamiento de la grasa, producción de adipocinas y su participación en el metabolismo lipídico, parece adecuada la designación de adipocito azul.

## Irisina

La irisina es una molécula recientemente identificada y ha llamado la atención porque es secretada por el músculo esquelético y puede ser una señal de comunicación directa con el tejido adiposo. Es por esta característica que ha recibido su nombre, similar al de la diosa griega Iris, que comunicaba a los dioses del Olimpo con los mortales.

En 2012, Boström, et al. (26) identificaron por primera vez la irisina, observando en modelos murinos que su aumento incrementaba el gasto energético, controlaba el aumento de peso inducido por dieta y mejoraba la resistencia a la insulina.

Un hecho trascendente es que la irisina tiene la capacidad de transdiferenciar el adipocito blanco a beige, al promover la expresión de UCP-1. La irisina transforma la grasa blanca activando la p38 de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La activación de MAPKp38 es esencial para la expresión de PGC1 $\alpha$  (coactivador  $\alpha$  del PPAR $\gamma$ ) (27,28).

El proceso de transdiferenciación, aparentemente, no se presenta en todos los adipocitos. En modelos experimentales se ha observado que los adipocitos del VAT no generan p38 al estimularlos con irisina, lo que sugiere que en este tejido visceral no se presenta transdiferenciación; no obstante, la irisina, por otros mecanismos aún no conocidos por completo, provoca una disminución de la producción de citocinas proinflamatorias (29).

El ejercicio físico es un estímulo para el PGC $\alpha$ , que a su vez estimula la expresión de FNDC5 (fibronectina tipo III proteína 5), a partir de la cual se libera la irisina (28).

Una vez secretada, se distribuye por el torrente sanguíneo y actúa en distintas estructuras, como el tejido adiposo, el músculo cardíaco, el hígado, el cerebro, el hueso, el páncreas, el riñón y el ovario. Así, uno de los beneficios del ejercicio es la liberación de miosinas, dentro de las que se encuentra la irisina, que a su vez tiene como efectos el aumento del gasto energético y la oxidación de la grasa. Diferentes estudios clínicos han mostrado que se presenta un incremento de la concentración de irisina tras el ejercicio (30). Los individuos con mayor actividad física presentan un incremento en la

concentración circulante de irisina y una ligera disminución de la resistencia a la insulina, en comparación con los individuos físicamente inactivos (27,30).

La irisina mejora la sensibilidad a la insulina al aumentar la respuesta de su receptor en el músculo, favorece el metabolismo hepático de la glucosa y los lípidos, y promueve la función de las células  $\beta$  del páncreas (31). En estudios clínicos se ha observado una asociación entre la disminución de la irisina circulante y la resistencia a la insulina (32). Otros estudios han mostrado también una reducción de la concentración de irisina en pacientes con DM, y en otros se ha encontrado una correlación negativa con la glucosa en ayuno (32,33). De igual forma, se ha observado una disminución significativa de la irisina en pacientes con DM de reciente diagnóstico (34).

En las mujeres embarazadas, la irisina se secreta también en la placenta y su concentración aumenta durante la gestación. Los estudios en mujeres con DM gestacional son escasos y con datos controversiales, pero se ha señalado que la irisina se encuentra disminuida en comparación con las mujeres embarazadas sanas y se ha propuesto como marcador para la DM gestacional (35).

Otro aspecto de esta hormona es su relación con la presión arterial. En modelos animales, la administración periférica de irisina disminuye la vasoconstricción, estimulando la producción de óxido nítrico y activando la vía de AMPK (36). En los humanos, los estudios han mostrado una correlación negativa entre la irisina y la presión arterial (sistólica y diastólica) en mujeres con preeclampsia (36). En esta área hacen falta más estudios para aclarar la relación de la irisina con la hipertensión arterial.

El efecto de la irisina sobre el peso corporal observado en ratones también se ha encontrado en estudios clínicos. En pacientes con obesidad, la irisina se encuentra disminuida y se asocia negativamente con la circunferencia de la cintura (32). En pacientes con apnea obstructiva del sueño, de manera independiente del índice de masa corporal (IMC), la irisina se asocia con la apnea (37), por lo que se ha propuesto que la irisina pudiera ser una molécula mensajera entre un eje formado por los tejidos muscular, adiposo y cerebral (37). Aún más, otras investigaciones en modelos experimentales han

mostrado que la irisina influye en la neurogénesis del hipocampo y en la diferenciación neural (37).

La información sobre el tema sugiere que la irisina presenta numerosos beneficios potenciales sobre el peso, el metabolismo y el riesgo cardiovascular. No obstante, de manera paradójica, se ha observado en algunos estudios que la concentración de irisina en pacientes con obesidad se asocia directamente con algunos índices de adiposidad, como el IMC, la circunferencia de la cintura, la cantidad total de grasa y la resistencia a la insulina (33,38,39).

Al respecto, se han señalado dos hipótesis. La primera es que, después del músculo, el tejido adiposo es el segundo sitio de producción de irisina, de tal forma que la tasa de secreción de irisina en músculo/tejido adiposo podría variar en situaciones como la obesidad (40). Otra hipótesis para explicar la discrepancia de los resultados entre personas delgadas y con obesidad es que la concentración de irisina en estas últimas podría ser un mecanismo compensador para aumentar el gasto de energía, mejorar la sensibilidad a la insulina y mantener la homeostasis metabólica (41).

En un estudio se describió un efecto positivo de la irisina sobre la regeneración de las células  $\beta$  pancreáticas a través de la acción de la betatrofina, lo que podría explicar el aumento de la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos con obesidad<sup>42</sup>. De manera similar, en mujeres con obesidad mórbida se ha observado un incremento de la concentración de irisina, con una asociación positiva entre su concentración y el IMC (43). La resistencia a la irisina en pacientes con obesidad, entonces, probablemente corresponde a un fenómeno similar al de la resistencia a la leptina y la insulina (40,44).

Las acciones de la irisina en la regulación del metabolismo energético, el aumento de la termogénesis y la sensibilidad a la insulina podrían incidir sobre la salud y las enfermedades metabólicas.

## Conclusión

En resumen, el tejido adiposo presenta aún muchos secretos que es necesario esclarecer, así como difundir los conocimientos acumulados en los años recientes. Una de las principales razones es porque el exceso de este tejido adiposo, la obesidad, representa un problema prioritario de salud.

La irisina es un puente de comunicación entre los tejidos muscular y adiposo, y su acción es notable en la transdiferenciación del adipocito blanco al beige, incrementando su capacidad termogénica. Es decir, en términos sencillos, la irisina puede transformar la grasa «mala» en grasa «buena». Sin embargo, es necesario aclarar algunos aspectos sobre su acción y las diferencias que se presentan entre las distintas condiciones clínicas.

## Referencias

1. Carobbio S, Pellegrinelli V, Vidal-Puig A. Adipose tissue function and expandability as determinants of lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:161-96.
2. Kuo LE, Czarnecka M, Kitlinska JB, Tilan JU, Kvetnansky R, Zukowska Z. Chronic stress, combined with a high-fat/high-sugar diet, shifts sympathetic signaling toward neuropeptide Y and leads to obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1148:232-7.
3. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Clin Invest Arterioscl.* 2013;25:27-35.
4. Lima-Martínez M, Iacobellis G. Grasa epicárdica: una nueva herramienta para la evaluación del riesgo cardiometabólico. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2011;28:63-8.
5. Fernández Muñoz M, Basurto Acevedo L, Córdova Pérez N, Vázquez Martínez A, Tepach Gutiérrez N, Vega García S, et al. Epicardial adipose tissue is associated with visceral fat, metabolic syndrome, and insulin resistance in menopausal women. *Rev Esp Cardiol (Eng ed).* 2014;67:436-41.
6. Iacobellis G, Malavazos A, Corsi M. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2011;43:1651-4.
7. Cinti S. Pink adipocytes. *Trends Endocrinol Metabol.* 2018;29:651-6.

8. Sánchez JC, Romero CR, Muñoz LV, Rivera RA. El órgano adiposo, un arcoíris de regulación metabólica y endocrina. *Rev Cuba Endocrinol.* 2016;27:105-9.
9. Wahli W, Constantin N. Les secrets du tissu adipeux. À quoi sert la graisse corporelle? Est-elle seulement néfaste? Etat des lieux. De Boeck Supérieur SA. Bruselas, Belgique; 2014.
10. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2015;125:478-86.
11. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52:301-13.
12. Yillmaz H, Cakmak M, Darcin T, Inan O, Sahiner E, Demir C, et al. Circulating irisin levels reflect visceral adiposity in non-diabetic patients undergoing hemodialysis. *Renal Failure.* 2016;38:914-9.
13. Lee M, Wu Y, Fried S. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:371-6.
14. Park A. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6:33.
15. Jensen MD. Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans. *J R Soc Med.* 2002;95:3-7.
16. Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan R, Ahmadian M, Sul H. Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293:G1-4.
17. Lidell M, Betz M, Enerbäck S. Brown adipose tissue and its therapeutic potential. *J Intern Med.* 2014;276:364-77.
18. García M, Pazos P, Lima L, Diéguez C. Regulation of energy expenditure and brown/beige thermogenic activity by interleukins: new roles for old actors. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2569.
19. Seale P, Kajimura S, Yang W, Chin S, Rohas L, Uldry M, et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metabol.* 2007;6:38-54.

20. Giordano A, Frontini A, Murano I, Tonello C, Marino MA, Carruba MO, et al. Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *J Histochem Cytochem.* 2005;53:679-87.
21. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S. Mechanisms in endocrinology: white, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:159-71.
22. Giordano A, Murano I, Mondini E, Perugini J, Smorlesi A, Severi I, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res.* 2013;54:2423-36.
23. Friedman S. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 2008;88:125-72.
24. Sarem M, Znaidak R, Macías M, Rey R. Las células estrelladas del hígado: su importancia en condiciones normales y patológicas. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:93-101.
25. Weiskirchen R, Tacke F. Cellular and molecular functions of hepatic stellate cells in inflammatory responses and liver immunology. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3:344-63.
26. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC-1 $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;48:463-8.
27. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol.* 2014;222:R25-R38.
28. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 $\alpha$  dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2012;5:293-5.
29. Li H, Zhang Y, Wang F, Donelan W, Zona MC, Li S, et al. Effects of irisin on the differentiation and browning of human visceral white adipocytes. *Am J Transl Res.* 2019;11:7412-742.
30. Morelli C, Avolio E, Galluccio A, Caparello G, Manes E, Ferraro S, et al. Impact of vigorous-intensity physical activity on body composition parameters, lipid profile markers, and irisin levels in adolescents: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2020;12:1-8.
31. Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacopuncture.* 2017;20:235-42.

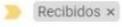
32. Gamas L, Matafome P, Seica R. Irisin and myonectin regulation in the insulin resistant muscle: implications to adipose tissue: muscle crosstalk. *J Diab Res.* 2015;2015:359159.
33. Martínez-Muñoz IY, Camarillo ES, Garduño JJ. Irisin a novel metabolic biomarker: present knowledge and future directions. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:7816806.
34. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:96-101.
35. AL-Ghazali MJ, Ali HA, AL-Rufaie MM. Serum irisin levels as a potential marker for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Biomed.* 2020; 91:56-63.
36. Maciorkowska M, Musialowska D, Malyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:1571-5.
37. Huang W, Liu Y, Xu H, Zhu H, Guan J, Yi H, et al. Association of the serum irisin level with obstructive sleep apnea: a body mass index- and physical activity-matched study. *Endocrine J.* 2020 Mar 18. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0590. Online ahead of print.
38. Grygiel-Gorniak B, Puszczewicz M. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacopuncture.* 2017;20:235-42.
39. Campolo J, Corradi E, Rizzarda A, Parolini M, Dellanoce C, Di Guglielmo ML, et al. Irisin and markers of metabolic derangement in non-diabetic Caucasian subjects with stage I-II obesity during early aging. *PLoS One.* 2020;15:e0229152.
40. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM. Irisina: ¿transmisor de mensajes del Olimpo? *Clin Invest Arterioscl.* 2014;26:140-6.
41. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:324-37.
42. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin L, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013;8:e60563.
43. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jiménez-Murcia S, Baños R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:857270.
44. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19:1252-63.

## 7.3 Capítulo de libro enviado

### 7.3.1 Título del capítulo del libro enviado

#### Criterios de diagnóstico en la diabetes mellitus gestacional en América Latina: una revisión sistemática

### 7.3.2 Carta de envío

Envío de manuscrito para el Libro del Doctorado en Ciencias de la Salud 

**Betsy Corina Sosa García**

La que suscribe, MCS. Betsy Corina Sosa García, estudiante del doctorado en Ciencias de la Salud. Por medio del mensaje envío un cordial saludo, y al mismo tiempo

---

**Libro DCS UAEMéx**

para mí ▾

**Estimado Mtra. Betsy Sosa García**

Buenas tardes

Propuesta recibida, será enviada a dictamen por pares y en cuanto se tenga respuesta, le será enviada.

Excelente inicio de semana.

Dra. e. C.S. María Dolores Martínez Garduño

Dra. Jessica Belen Rojas Espinoza

\*\*\*

---

### 7.3.3 Resumen

Existen diferentes criterios para el diagnóstico de Diabetes Mellitus gestacional (DMG), sin embargo, hoy en día son controversiales debido a que carecen de unanimidad. Es así, que el objetivo de la presente investigación se basó en una revisión sistemática de los criterios diagnósticos de DMG en América Latina. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Web of Science y Google Scholar, en inglés y español, comprendiendo el periodo 2017-2020, seleccionando 22 artículos, clasificados por país: Brasil (50%), México (31.8%), Chile (1.1%), Perú (1.1%) y Argentina (1.1%). Los criterios internacionales para realizar el diagnóstico de DMG en México fueron con base en la IADPSG (9.4%), Carpenter y Coustan (6.2%) y ADA (6.2%); en Chile y Perú se basaron en los criterios de la OMS y de la IADPSG; en Argentina utilizaron ALAD y en Brasil utilizaron IADPSG (27.2%), de la Sociedad Brasileña de Diabetes (18.1%), ADA (1.1%), Carpenter y Coustan (1.1%) y NICE (1.1%). Los estudios incluidos muestran que los criterios más estrictos para establecer el diagnóstico de DMG, son los propuestos por la IADPSG, adoptados por la OMS y la ADA, con el punto de corte para glucosa en ayunas  $\geq 92$  mg/dL, importante para un control y tratamiento a corto como a largo plazo.

**Palabras clave:** América Latina, diagnóstico, complicaciones del embarazo, diabetes gestacional, embarazo, factores de riesgo, glucemia, obesidad.

## 7.4 Artículo enviado

### 7.4.1 Título del capítulo del libro enviado

## Evaluación del riesgo de alteración de presión diastólica en las variables metabólicas en el embarazo

### 7.4.2 Carta de envío

revistamedica.org/index.php/revcog/submissions

Revista de la Federación Centroamericana de Obstetri... Tareas 0 Español (España) Ver el sitio corinasosa

Envíos

Envíos

Mi lista 1

Mis envíos asignados

Buscar

Nuevo envío

1784 **Sosa Garcia** Envío

Evaluación del riesgo de alteración de presión diastólica en las variables metabólicas en el embarazo: La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor corresponsal. Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, aprobación (código 2021-05-735) . Los autores declaran que no hubo financiamiento para la realización de este trabajo. Estado de México, México.La información cruda anonimizada se compartirá a solicitud por el autor corresponsal.

1

### 7.4.3 Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la asociación de la presión diastólica (PAD) y variables metabólicas en embarazadas.

**METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo, transversal en embarazadas de término, mayores de 25 años, con embarazo único, agrupadas por Índice de Masa Corporal (IMC). A todas se les midieron lípidos, glucosa y PAD. Se calculó Odds Ratio (IC 95 %), correlación de Spearman entre variables y Kruskal Wallis utilizando SPSS v21.0.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 60 embarazadas normoevolutivas, edad promedio  $30.9 \pm 4.5$  años, obteniendo una prevalencia de 41.6 % para sobrepeso y 31.6 % para obesidad. Los valores de glucemia en ayuno fueron de  $102.2 \pm 49.8$  mg/dL en obesidad,  $89.8 \pm 28.7$  mg/dL en sobrepeso y  $84.5 \pm 12.3$  mg/dL en normopeso. Los valores medios de la PAD y PAS mostraron una correlación positiva con el valor medio de IMC pregestacional y gestacional. Mientras que, para las concentraciones de glucosa y lípidos, se obtuvo una correlación positiva con el valor medio de la PAD.

**CONCLUSIÓN:** Se confirma asociación de la PAD con el IMC pregestacional.

**Palabras clave:** complicaciones del embarazo, dislipidemias, embarazo, Índice de Masa Corporal, obesidad, presión diastólica, sobrepeso.

## 7.5 Artículo enviado

### 7.5.1 Título del capítulo del libro enviado

## RARRES2 and ITLN1 in Visceral Adipose Tissue from Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus

### 7.5.2 Carta de envío

The screenshot displays the EXCLI Journal submission management interface. The top navigation bar includes the journal name, a 'Tasks' indicator, and language/site options. The main content area shows the submission details for '4319 / Sosa García et al. / RARRES2 and ITLN1 in Visceral Adipose Tissue From Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus'. The 'Submission Files' section lists two files:

File ID	File Name	Date	Description
36267-1	merh40, Draft 1 160921.docx	September 16, 2021	Article Text (primary submission content)
36268-1	merh40, covering_letter.doc	September 16, 2021	Cover letter

Below the file list, there is a 'Download All Files' button. The 'Pre-Review Discussions' section is also visible at the bottom, with an 'Add discussion' button.

### 7.5.3 ABSTRACT

The adipose tissue secretes chemerin and omentin related to metabolic diseases. It has been reported that both proteins encoded by Retinoic acid receptor responder protein 2 (RARRES2) and intelectin-1 (ITLN1) genes, respectively, are abnormally expressed in Gestational Diabetes Mellitus (GDM). The aim of this study was to evaluate the expression of these genes in visceral adipose tissue (VAT) in pregnant women with GDM.

**Methodology:** Descriptive-cross-sectional study, with two groups, A) GDM and B) control group (pregnant women without GDM). Body Mass Index (BMI), blood pressure, lipids, glucose were measured. RARRES2 and ITLN1 mRNA expression were evaluated by quantitative real time RT-PCR using Taq-Man probes. Statistical analysis was performed by Kolmogórov-Smirnov, Pear-son-Spearman correlation, Kruskal-Wallis tests and R language with Shapiro-Wilk, SPSS V21.0.

**Results:** sixty-six women were included. Women with normal weight were more frequent in the control group (33.3%) than GDM (15.2%); overweight was similar in both groups (45.5%), and obesity was less common in the control group (21.2%) than GDM (39.3%). No differential expression of RARRES2 and ITLN1 genes among cases and controls were found, but RARRES2 expression differed ( $p=0.016$ ) between normal-weight and overweight women in the control group, and ITLN1 expression significantly differed ( $p=0.002$ ) between overweight and obese women in the GDM group.

**Conclusions:** ITLN1 could have a role in the GDM severity based on the Body Mass Index of the patients.

**Keywords:** *Body Mass Index; gestational diabetes mellitus; hyperglycemia; ITLN1; obesity; overweight; RARRES2; pregnancy.*

## 8. Discusión general

El tejido adiposo, se considera como un órgano metabólico debido a la secreción de adipocinas cuyas funciones son paracrinas y endocrinas, características que intervienen en la cascada de inflamación y disfunción del tejido adiposo. (80) Una de estas adipocinas estudiadas en el presente trabajo es la quemerina asociada con resultados adversos del embarazo. Yang y cols., (81) midieron los niveles de quemerina en el primer trimestre del embarazo con DMG y observaron que los niveles de quemerina fueron significativamente más bajos en el grupo de DMG en comparación con el grupo control, datos similares a lo reportado en nuestro trabajo.

Mientras que la omentina, interviene en la distribución de la grasa, el gasto energético y la modulación de la acción de la insulina. (80) Souza Batista y cols., (82) encontraron que los niveles de omentina se correlacionaron negativamente con el IMC / obesidad, el nivel de leptina y los marcadores de resistencia a la insulina y se correlacionaron positivamente con los niveles de HDL y adiponectina en sujetos sanos. Por otra parte, Barker y cols., (6) estudiaron los efectos del embarazo en los niveles de omentina, y el impacto del IMC y la DMG. El estudio encontró una disminución significativa de los niveles de omentina en mujeres con DMG con normo peso en comparación con los controles.

El exceso de peso pregestacional y la alteración del perfil de variables metabólicas también fueron factores que se hallaron en las pacientes con DMG. Resultados semejantes por otros autores de tipo analítico, se estimaron medidas de asociación, como factores de riesgo de DMG. (83)

Abu-Heija y cols., (84) concluyeron, en su estudio, que el exceso de peso pregestacional, la edad materna avanzada, tiene efecto en los casos nuevos de DMG. (84) Por lo que, la expresión de omentina y quemerina conducen a un patrón proinflamatorio, dismetabólico y diabetogénico, debido al impacto del sobrepeso y la obesidad pre-gravidez y gestacional y los estudios han demostrado que, en el período pregestacional, incrementa las probabilidades del desarrollo de DMG. (84) Las complicaciones en el embarazo en las mujeres con DMG, son preeclampsia, macrosomía fetal, polihidramnios, mayor incremento de cesáreas y complicaciones en el parto. (85,86)

En nuestro estudio se asoció la obesidad en las pacientes con DMG mayor índice de cesáreas por motivo de pérdida del bienestar fetal en comparación con el grupo control. González Sánchez, R y cols., (87) demostraron que el porcentaje de parto por cesárea aumentó, siendo de un 85% en DMG. Y las mujeres que presentaron niveles de glucosa < 95 mg/dL tuvieron ausencia de complicaciones fetales como polihidramnios, macrosomía y óbito. Por lo que la obesidad es una enfermedad en la que intervienen factores genéticos y ambientales, que se puede tratar y prevenir antes de la concepción a través de hábitos alimentarios y estilos de vida saludable.

## **10. Conclusiones generales**

En este trabajo se ha estudiado que el tejido adiposo condiciona las alteraciones metabólicas más frecuentes del embarazo. Se midió la expresión de quemerina y omentina como adipocinas secretas por el tejido adiposo. La omentina tiene un papel en la distribución de la grasa, el gasto energético y la modulación de la acción de la insulina; en este trabajo se encontró que los niveles de omentina se correlacionaron con la presión arterial, IMC pregestacional en las mujeres con glucosa normal, mientras que las concentraciones de quemerina en DMG se asoció con el incremento del peso pregestacional, colesterol y triglicéridos. Si bien el tamaño de la muestra requiere ampliarse y medirse en cada trimestre del embarazo, debido a investigaciones que se anteceden, se menciona que los niveles circulantes de estas adipocinas suelen estar en distintas concentraciones en las etapas del desarrollo del embarazo.

## 10. Productos académicos





Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Enfermería y Obstetricia

Se otorga la presente



A:

**Betsy Corina Sosa García, Hugo Mendieta Zerón,  
Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, María del  
Carmen García García**

Por su participación en el *XXIV Coloquio de Investigación del  
Doctorado en Ciencias de la Salud*, llevado a cabo en este Organismo  
Académico, con el tema:

“Expresión de quemerina, omentina y el gen miR-103-3p en pacientes embarazadas  
con y sin diabetes mellitus gestacional”

Toluca de Lerdo, Estado de México, a 04 de junio de 2019

ATENTAMENTE  
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO

“2019, Año del 75 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM”

DRA. EN A.D. ANDREA GUADALUPE  
SÁNCHEZ ARBAS  
DIRECTORA



DRA. EN C.S. PATRICIA CRUZ BELLO  
COORDINADORA DE ESTUDIOS  
AVANZADOS



Paseo Tolloca s/n esq. Jesús Carranza  
col. Moderna de la Cruz. C.P. 50180  
Toluca, Estado de México  
Tel. (722) 2706270 / 2702357  
feyo@uaemex.mx



Constancia

EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Otorga la presente  
**CONSTANCIA**

A

M.C.S Betsy Corina Sosa Garcia

Por su valiosa asistencia.

Dr. Pedro Armando Marín Campos  
Titular de la Delegación Estatal en Yucatán  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. César Raúl González Bonilla  
Titular de la Coordinación de Investigación en Salud  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Luis Alberto Méndez Trujeque  
Director de la Escuela de Ciencias de la Salud  
Universidad Marista de Mérida

XXVI  
FORO SUR  
DE INVESTIGACION  
EN SALUD

LA INVESTIGACIÓN EN LAS ENFERMEDADES EMERGENTES:  
UNA HERRAMIENTA INDISPENSABLE PARA SU CONTROL

# MEMORIAS

DEL 17 AL 19 DE JULIO, DE 2019  
MÉRIDA, YUCATÁN

[www.forosurdeinvestigacion.org](http://www.forosurdeinvestigacion.org)



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Cartel 153. **ÍNDICE DE MASA CORPORAL PREGESTACIONAL Y SU RELACIÓN CON LOS NIVELES DE LÍPIDOS Y GLUCOSA.**  
Betsy Corina García García. Hugo Mendieta Zeron. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez. Ma. del Carmen García García.  
No laboro en el IMSS.



Reunión Nacional | 7, 8 y 9  
**SEH-LELHA** | octubre  
2020

## Certificado de Comunicación

### El Comité Científico certifica que la **comunicación titulada**

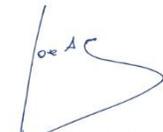
511/80 El riesgo cardiovascular durante el embarazo y su relación con la Obesidad y niveles de presión arterial.

#### ha sido presentada en formato poster por:

(1) Betsy Corina Sosa García, (2) Hugo Mendieta Zerón, (3) Consuelo Araceli Hinojosa Juárez, (4) María Del Carmen García García

en la **25º Reunión Nacional de la SEH-LELHA**  
celebrada el 7, 8 y 9 de octubre de 2020



  
José Antonio García Donaire  
Presidente SEH-LELHA

DEL 17 AL 19 DE JULIO, DE 2019  
MÉRIDA, YUCATÁN

[www.forosurdeinvestigacion.org](http://www.forosurdeinvestigacion.org)



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Página 153

# 12<sup>a</sup> Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico

La Asociación Mexicana para el Estudio Multidisciplinario del Síndrome Metabólico A.C. y el Colegio de Medicina Interna de México A.C. otorgan la presente



## CONSTANCIA A:

Betsy Corina Sosa-García, Hugo Mendieta-Zeron, Araceli Consuelo Hinojosa-Juárez, María del Carmen García-García.

Por el desarrollo de su trabajo libre "La obesidad desencadenante de la hipertensión gestacional" durante la 12<sup>a</sup> Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico realizada del 6 al 8 de agosto de 2020 en la Ciudad de México.

**Dr. Antonio González Chávez**  
Presidente AMESI  
Profesor Titular

**Dra. Sandra Elizondo Argueta**  
Profesor Adjunto

**Dr. Alfredo Cabrera Rayo**  
Presidente Colegio de Medicina  
Interna de México

**AMESI**

Asociación Mexicana  
para el Estudio Multidisciplinario  
del Síndrome Metabólico A.C.



COLEGIO DE MEDICINA  
INTERNA DE MÉXICO A.C.



Universidad Autónoma  
del Estado de México

a través de la Facultad de Ciencias de la Conducta

otorga la presente

# Constancia

a

**Sosa García Betsy Corina**

Por haber participado como Ponente en el XXVI Coloquio de Investigación en Ciencias de la Salud, periodo 2020B, con el trabajo titulado **Revisión Sistemática del Tejido Adiposo**, de los autores: Sosa García Betsy Corina, Dr. En Endocrinología Mendieta Zerón Hugo, Dra. en Química Hinojosa Juárez Araceli Consuelo y Dra. en Química García María del Carmen, llevado a cabo el 30 de noviembre, 1 y 2 de diciembre del 2020, teniendo como sede la Facultad de Ciencias de la Conducta.

Aprobado por los H. H. Consejos Académico y de Gobierno en su sesión ordinaria del mes de octubre del 2020.

Toluca, México diciembre de 2020

CEA/2020/1602

*Patria Ciencia y Trabajo  
2020, Año del 25 Aniversario de los Estudios de Doctorado en la UAEM"*

Dra. en Inv. Psic. Norma Ivonne González Arratia  
López Fuentes  
Coordinadora de Estudios Avanzados



FACULTAD DE CIENCIAS  
DE LA CONDUCTA

Dra. en Dir. María Teresa García Rodea  
Directora de la Facultad de Ciencias de la Conducta



CONOCIMIENTO  
COMPARTIDO  
CARRERAS DE GRADUACIÓN  
ADMINISTRACIÓN 2010 - 2020



Facultad de  
Ciencias de la Conducta



# Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico

ISSN 2395-8103, Vol. 7, No. 1, 2020

**CONGRESO 2020**  
PRESENTACIÓN TRABAJOS LIBRES

## EN ESTE NÚMERO:

GLICEMIA Y HÁBITOS ALIMENTARIOS  
DE HIJOS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL.

PERFIL DE LÍPIDOS EN NIÑOS EXPUESTOS  
A HIPERGLUCEMIA MATERNA.

ASOCIACIÓN ENTRE FATIGA LABORAL Y ALTERACIONES METABÓLICAS  
EN OBREROS DE UNA IMPRENTA DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

► [www.amesi.org](http://www.amesi.org)

## LA OBESIDAD DESENCADÉNATE DE LA HIPERTENSIÓN GESTACIONAL.

Betsy Corina Sosa-García,<sup>1</sup> Hugo Mendieta-Zeron,<sup>2</sup>  
Araceli Consuelo Hinojosa-Juárez,<sup>3</sup> María del Carmen García-García.<sup>4</sup>

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: El sobrepeso y la obesidad durante la gestación son padecimientos metabólicos y endocrinos, considerados como factores de riesgo cardiovascular potencialmente modificable para varios resultados adversos maternos y neonatales como el desarrollo de hipertensión gestacional, preclampsia, diabetes mellitus tipos 2, hiperlipidemia. Estas enfermedades comunes tienen un gran impacto en la morbilidad y mortalidad en la población adulta general.

**OBJETIVO:** Asociar la obesidad con los niveles de presión arterial y el Índice de Masa Corporal como factor de riesgo cardiovascular en mujeres durante el embarazo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo transversal en mujeres embara-

zadas, se sometieron a parto vía abdominal. Criterios de inclusión: > 25 años, embarazo único, IMC > 18.5 kg / m<sup>2</sup>, > 37 semanas de gestación. Se registraron mediciones antropométricas, niveles de lípidos, glucosa y presión arterial. Kolmogórov-Smirnov y Shapiro-Wilks se utilizaron para conocer la distribución de datos y la prueba Kruskal Wallis entre grupos se utilizó para una distribución no gaussiana, Odds Ratio con intervalo de confianza del 95% para determinar una posible asociación entre cada variable y grado de obesidad.

**RESULTADOS:** Se inscribieron 32 mujeres (edad media de 30.8 ± 5.1 años), 11 con IMC normal, 15 con sobrepeso y 7 con obesidad. La presión arterial diastólica mostró un valor significativo (p = 0.048) con los niveles más altos en mujeres con obesidad.

El OR para la presión arterial diastólica y el sobrepeso fue de 3.00 (IC 95%: 0.36-24.91 p = 0.048) y para la obesidad fue 3.33 (IC 95%: 0.36-24.91, p = 0.045).

**CONCLUSIONES:** El sobrepeso y la obesidad maternos son importantes factores de riesgo cardiovascular. El aumento de la presión arterial diastólica podría estar relacionado con una mayor resistencia vascular periférica y desencadenar la hipertensión gestacional. Por tanto, es obligatorio educar a las mujeres sobre las complicaciones de la obesidad y efectos sobre el riesgo de hipertensión gestacional y otras complicaciones tanto para la madre como para su producto.

Palabras clave: embarazo, presión arterial, sobrepeso, obesidad, riesgo cardiovascular.

### SUMMARY

**INTRODUCTION:** Overweight and obesity during pregnancy are metabolic and endocrine disorders, considered as potentially modifiable cardiovascular risk factors for various maternal and neonatal adverse outcomes such as the development of gestational hypertension, pre-eclampsia, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia. These common diseases have a major impact on morbidity and mortality in the general adult population. **OBJECTIVE:** To associate obesity with blood pressure levels and Body Mass Index (BMI) as a cardiovascular risk factor in women during pregnancy. **MATERIAL AND METHODS:** A cross-sectional, descriptive study was carried out in pregnant women that underwent delivery through the abdominal route. Inclusion criteria: > 25 years, single pregnancy, BMI > 18.5 kg/m<sup>2</sup>, > 37 weeks gestation. Anthropometric measurements were recorded, as well as lipid, glucose and blood pressure levels. Kolmogórov-Smirnov and Shapiro-Wilks were used to know the distribution of data and Kruskal Wallis test between groups was used for a non-Gaussian distribution. The Odds Ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was used to determine a possible association between each variable and the obesity grade. **RESULTS:** 32 women (mean age of 30.8 ± 5.1 years) were enrolled, 11 with normal BMI, 15 with overweight and 7 with obesity. The diastolic blood pressure showed a significant value (p = 0.048) with the highest levels in women with obesity. The

<sup>1,3</sup>Universidad Autónoma del Estado de México, México. <sup>4</sup>Universidad de Santiago de Compostela, España.

<sup>1</sup> Doctorante en Ciencias de la Salud. <sup>2</sup> PhD en Endocrinología <sup>3</sup> Dra. En Ciencias Químicas <sup>4</sup> PhD en Ciencias Químicas

OR for diastolic blood pressure and overweight was of 3.00 (95% CI: 0.36-24.91  $p=0.048$ ) and for obesity it was 3.33 (95% CI: 0.36-24.91,  $p=0.045$ ). CONCLUSIONS: Maternal overweight and obesity are important cardiovascular risk factors. The increase in diastolic blood pressure might be related to a higher peripheral vascular resistance and trigger for gestational hypertension. Therefore, it is mandatory to educate women about the complications of obesity and its effects on the risk of gestational hypertension and other complications for both the mother and her product.

**Key words:** pregnancy, blood pressure, overweight, obesity, cardiovascular risk.

## INTRODUCCIÓN.

El incremento en las tasas de sobrepeso y obesidad en mujeres embarazadas son unos de los mayores cambios a los que se enfrenta la salud pública en el presente siglo.<sup>1</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>2</sup> define a la obesidad como una enfermedad crónica heterogénea, caracterizada por la acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que pone en riesgo el estado de salud durante la gestación, en las últimas décadas más mujeres embarazadas presentan sobrepeso y obesidad, múltiples factores socioculturales intervienen en el desarrollo de esta epidemia mundial.<sup>2</sup> Estimaciones, según la OMS (2020), más de 1,900 millones de adultos mayores de 18 años presentan sobrepeso y 650 millones obesidad, el 40% mujeres con sobrepeso y un 15% con obesidad durante el embarazo, eso conlleva a la interrelación entre la hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, obesidad y enfermedad cardiovascular, debido a mecanismos fisiopatológicos involucrados en la aterosclerosis por la presencia de dislipidemia, resultado importante de la etapa vulnerable por la distribución adiposa central, del embarazo.<sup>2</sup> En México datos reportados por la Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT), en 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad es de 75.2 % (39.1 % sobrepeso y 36.1 % obesidad), porcentaje en 2012; de 71.3% 3,4.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, en 32 mujeres embarazadas que se

atendieron en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” del Estado de México, entre los meses de agosto de 2018 y diciembre de 2019.

Los criterios de inclusión: >25 años, embarazo simple, IMC 18.5 kg/m<sup>2</sup>, >37 SDG. Se excluyeron pacientes con datos de hábito tabáquico (fumadoras activas), diabetes gestacional, hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, <25 años, gestaciones múltiples, IMC<18.5 kg/m<sup>2</sup>, <37 SDG.

Las variables estudiadas fueron: edad materna, , semanas de gestación en el momento del parto, inducción del parto. A todas las pacientes se les realizó una toma de muestra de sangre para determinar el perfil de lípidos, triglicéridos, colesterol total, c-HDL, c-LDL y glucosa, mediante el equipo Accu-Chek®.

Se determinó el IMC de cada paciente calculando el peso en kilogramos al inicio del embarazo y la altura en centímetros, utilizando la fórmula peso/ estatura<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>). En cuanto a este índice, y de acuerdo con los estándares internacionales (OMS), se consideraron tres grupos: peso normal (IMC: 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC: 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC:  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Todas las observaciones fueron vaciadas en hoja de programa de Excel para Windows 2019, y posteriormente se agregaron a la base de datos del programa SPSS vs 20. El análisis estadístico a través de la prueba

de Kolmogórov-Smirnov permitió conocer la distribución de datos calculó medidas de tendencia central: media aritmética y medidas de dispersión para establecer desviación y error estándar; se contempla el uso de la prueba de Kruskal Wallis para el análisis de variables con distribución de frecuencias no normal; el paquete estadístico utilizado para analizar la base de datos. Para significancia estadística se otorgó valor de  $p < 0.05$ . La investigación se rigió bajo las normas éticas institucionales a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, artículo 14, inciso VII, así como en los principios de la Declaración de Helsinki. Todas las mujeres incluidas en el estudio fueron informadas del estudio y de su anonimato si decidían a participar. El 100% de las gestantes firmaron el consentimiento informado.

## RESULTADOS.

En las 32 mujeres, al ser evaluado su IMC según la escala OMS se determinó que el 31.2 % se ubicó en la categoría normo peso, 50 % en sobrepeso y un 18.8 % se consideraron con obesidad, evidenciándose que el 86.8 % del total se correspondió con pacientes que tenían sobrepeso u obesidad. El 78 % presentaron criterios de hipertensión arterial en la visita de posparto, denominado preclamsia aunando al incremento excesivo de peso se asocia a múltiples complicaciones cardiovasculares.

El promedio de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica mostró un incremento en los grupos con sobrepeso (123.86  $\pm$  6.82 / 75.93  $\pm$  5.54 mmHg) y obesidad

(125.14 ± 7.08 / 78.57 ± 8.9 mmHg) en comparación con el grupo con normo-peso (118 ± 9.58 / 72 ± 6.32 mmHg), las cifras de glucosa en este grupo (84.70 ± 11.37 mg/dl)

[ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf)

#### CONCLUSIÓN.

El sobrepeso y la obesidad mostraron asociación con los trastornos hipertensivos del embarazo, ya que se aproximan en las señaladas por las nuevas Directrices de la AHA y el Colegio Americano de Cardiología 2019; son factores de riesgo cardiovascular gestacional en primigestas. Por lo tanto, se debe educar a las mujeres con obesidad, debido a que requieren atención prenatal y un manejo del parto y el puerperio que difieren de la gestante con peso apropiado, es importante vigilar el estado nutricional, antes y durante la gestación con un sistema estructurado de referencia y contra-referencia, por el equipo interdisciplinario calificado, en el momento del alta hospitalaria.

#### BIBLIOGRAFÍA.

1. Fernández Alba JJ, Paublete Herrera MC, González Macías MC, Carral San F, Carnicer Fuentes C, Vilar Sánchez A, et al. Sobrepeso y obesidad maternos como factores de riesgo independientes para que el parto finalice en cesárea. *Nutr Hosp*. 2016;33(6):1324–9.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Consultado 21 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
3. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. Informe Final de Resultados 2016. Consultado 05 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-de-medio-camino-2016>.
4. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición. Presentación de Resultados 2018. Consultado 05 de abril de 2020. Disponible en: <https://>



Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Ciencias de la Conducta

Otorga la Presente

# CONSTANCIA

A

## SOSA GARCÍA BETSY CORINA

Por haber participado como Ponente en el XXVII Coloquio de Investigación en Ciencias de la Salud, periodo 2021A. Con el trabajo titulado: **Obesidad y presión arterial diastólica como factores de riesgo durante el embarazo**. De los autores, Sosa García Betsy Corina, Dr. Hugo Mendieta Zerón, Dra. Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, Dra. María del Carmen García García, llevado a cabo el 31 de mayo, 01, 02 y 03 de junio del 2021, teniendo como sede la Facultad de Ciencias de la Conducta.

Aprobado por los HH. Consejos Académico y de Gobierno, en su sesión Ordinaria del mes de abril del año en curso.

Toluca, México junio del 2021

CEA/f/1373/2021

### Patria, Ciencia y Trabajo

"2021, celebración de los 65 años de la Universidad Autónoma del Estado de México"

**Dra. en A. Dir. María Teresa García Rodea**  
Directora de la Facultad de Ciencias de la Conducta.



**Dra. en Inv. Psic. Norma Ivonne González Arratia López Fuentes**  
Coordinadora de Estudios Avanzados

Fillberto Gómez s/n Barrio de Tlacopa, Col. Guadalupe,  
C.P. 50010. Toluca, Estado de México, Tel. (722) 2720076

[www.uaemex.mx](http://www.uaemex.mx)

[www.facico-uaemex.mx](http://www.facico-uaemex.mx)





GOBIERNO DEL  
ESTADO DE MÉXICO



Instituto Materno Infantil del Estado de México

Otorga la presente

# CONSTANCIA

a

Betsy Corina Sosa García

Por haber participado como ASISTENTE en el  
X Congreso Bienal del IMIEM del 21 al 23 de abril 2021

Dr. Víctor Manuel Gutiérrez Gómez  
Director de Enseñanza e Investigación

Dra. Mónica Pérez Santín  
Directora General



Toluca, Estado de México, abril de 2021



La Sociedad Mexicana de Obesidad y la Federación Centroamericana y del Caribe de Obesidad y Metabolismo otorgan el presente reconocimiento a:

**Betsy Corina Sosa García, Miriam Deyanira Rodríguez Piña, Blanca Estela Díaz Castañeda, Araceli Consuelo Hinojosa Juárez, María del Carmen García García, Hugo Mendieta Zerón**

Por su participación con el trabajo:

***“Obesidad y presión arterial diastólica como factores de riesgo durante el embarazo”***

en el Concurso de Carteles de Investigación dentro de las actividades del IV Congreso Internacional SMO y XI Congreso Internacional FECCOM.

Monterrey, Nuevo León, México a 25 de Junio del 2021

Dr. Ricardo Luna Fuentes  
Presidente  
SMO - FECCOM

Dra. María Luisa Ponce López  
Vicepresidenta  
SMO



**AMACS**  
ASOCIACIÓN MEXICANA DE  
ACTUALIZACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

Se otorga el presente

# RECONOCIMIENTO

POR HABER OBTENIDO EL

**PRIMER LUGAR**

en el concurso de carteles, categoría posgrado, durante el marco del I Congreso Internacional AMACS 2021 "Aprender es trascender, aprendamos juntos"

a:

Betsy Corina Sosa-García, Miriam Deyanira Rodríguez-Piña, Julieta Contreras-Quiroz, Blanca Estela Díaz-Castañeda, Araceli Consuelo Hinojosa-Juárez, María del Carmen García-García y Hugo Mendieta-Zerón

Con el cartel titulado: Relación entre variables metabólicas y niveles de presión arterial diastólica en el embarazo con obesidad pregestacional



**AMACS**  
ASOCIACIÓN MEXICANA DE  
ACTUALIZACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

M.C.S. FRANCISCO JAVIER VÁZQUEZ ROMERO

Presidente Asociación Mexicana de Actualización en Ciencias de la Salud  
Administración 2020-2022

Folio: F-0397 Foja: 27 Acta: A-020 Libro: 21-002





**A M A C S**  
ASOCIACIÓN MEXICANA DE  
ACTUALIZACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

Se otorga el presente

# RECONOCIMIENTO

POR HABER OBTENIDO EL  
**SEGUNDO LUGAR**

en el concurso de carteles, categoría posgrado, durante el marco del I Congreso  
Internacional AMACS 2021 "Aprender es trascender, aprendamos juntos"

a:

Betsy Corina Sosa-García, Miriam Deyanira Rodríguez-Piña, Julieta  
Contreras-Quiroz, Blanca Estela Díaz-Castañeda, Araceli Consuelo Hinojosa-  
Juárez, María del Carmen García García y Hugo Mendieta-Zerón

Con el cartel titulado: Criterios de diagnóstico en la diabetes  
mellitus gestacional y su relación con la obesidad en América  
Latina: una revisión sistemática

M.C.S. FRANCISCO JAVIER VÁZQUEZ ROMERO

Presidente Asociación Mexicana de Actualización en Ciencias de la Salud  
Administración 2020-2022

Folio: F-0398 Foja: 27 Acta: A-020 Libro: 21-002



Se otorga la presente

# CONSTANCIA

A:

Betsy Corina Sosa-García, Miriam Deyanira Rodríguez-Piña, Julieta Contreras-Quiroz, Blanca Estela Díaz-Castañeda, Araceli Consuelo Hinojosa-Juárez, María del Carmen García García y Hugo Mendieta-Zerón

Por su participación en el concurso de carteles durante el marco del I Congreso Internacional AMACS 2021 "Aprender es trascender, aprendamos juntos"

Con el cartel titulado:  
**Criterios de diagnóstico en la diabetes mellitus gestacional y su relación con la obesidad en América Latina: una revisión sistemática**



M.C.S. FRANCISCO JAVIER VÁZQUEZ ROMERO

Presidente Asociación Mexicana de Actualización en Ciencias de la Salud  
Administración 2020-2022

Folio: F-0409 Foja: 27 Acta: A-020 Libro: 21-002



Se otorga la presente

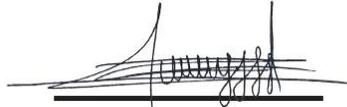
# CONSTANCIA

A:

Betsy Corina Sosa-García, Miriam Deyanira Rodríguez-Piña, Julieta Contreras-Quiroz, Blanca Estela Díaz-Castañeda, Araceli Consuelo Hinojosa-Juárez, María del Carmen García-García y Hugo Mendieta-Zerón

Por su participación en el concurso de carteles durante el marco del I Congreso Internacional AMACS 2021 "Aprender es trascender, aprendamos juntos"

Con el cartel titulado:  
**Relación entre variables metabólicas y niveles de presión arterial diastólica en el embarazo con obesidad pregestacional**



M.C.S. FRANCISCO JAVIER VÁZQUEZ ROMERO

Presidente Asociación Mexicana de Actualización en Ciencias de la Salud  
Administración 2020-2022

Folio: F-0408 Foja: 27 Acta: A-020 Libro: 21-002



## 11. Bibliohemerografía utilizada

1. Corton M, Botella-Carretero JI, Lopez JA, Camafeita E, San Millan JL, Escobar-Morreale HF, et al. Proteomic analysis of human omental adipose tissue in the polycystic ovary syndrome using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Hum Reprod*. 2008;23(3):651-61.
2. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology*. 2007;148(10):4687-94.
3. Tan B, Ayda R, Farhatullah K, Lewandowski C, O'Hare P, Lehnert H, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes*. 2008;57(4):802-10.
4. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a Novel Adipokine in the Regulation of Angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2476-85.
5. Mesallamy HO, Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease: Omentin-1 and chemerin levels in Type 2 diabetes with or without heart disease. *Diabet Med*. 2011;28(10):1194-200.
6. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 Is Decreased in Maternal Plasma, Placenta and Adipose Tissue of Women with Pre-Existing Obesity. *Calbet JAL, editor. PLoS ONE*. 28 de agosto de 2012;7(8):1-8.
7. Carreras-Badosa G, Bonmatí A, Ortega F-J, Mercader J-M, Guindo-Martínez M, Torrents D, et al. Altered Circulating miRNA Expression Profile in Pregestational and Gestational Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):E1446-56.
8. Jones A, Danielson KM, Benton MC, Ziegler O, Shah R, Stubbs RS, et al. miRNA Signatures of Insulin Resistance in Obesity: miRNA Signatures of Insulin Resistance in Obesity. *Obesity*. 2017;25(10):1734-44.
9. Tsiotra P, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis S, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2018;101:157-66.
10. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):339-44.
11. OMS. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo [Internet]. 2018. Disponible en: [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/anc-positive-pregnancy-experience/es](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/es)
12. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10.
13. ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2013/11/definition-of-term-pregnancy>

14. Gabbe, Niebyl, Landon, Galan, Berghella, Grobman. *Obstetricia embarazos normales y de riesgo*. 7a ed. España: Elsevier; 2017. 1-81 p.
15. Lowe WL, Lowe LP, Kuang A, Catalano PM, Nodzenski M, Talbot O, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. 2019;62(4):598-610.
16. Chivese T, Norris SA, Levitt NS. Progression to type 2 diabetes mellitus and associated risk factors after hyperglycemia first detected in pregnancy: A cross-sectional study in Cape Town, South Africa. Yang H, editor. *PLOS Med*. 2019;16(9):e1002865.
17. Kadakia R, Nodzenski M, Talbot O, Kuang A, Bain JR, Muehlbauer MJ, et al. Maternal metabolites during pregnancy are associated with newborn outcomes and hyperinsulinaemia across ancestries. *Diabetologia*. 2019;62(3):473-84.
18. Jayabalan N, Nair S, Nuzhat Z, Rice GE, Zuñiga FA, Sobrevia L, et al. Cross Talk between Adipose Tissue and Placenta in Obese and Gestational Diabetes Mellitus Pregnancies via Exosomes. *Front Endocrinol*. 2017;8:1-18.
19. Teliga-Czajkowska J, Sienko J, Zareba-Szczudlik J, Malinowska-Polubiec A, Romejko-Wolniewicz E, Czajkowski K. Influence of Glycemic Control on Coagulation and Lipid Metabolism in Pregnancies Complicated by Pregestational and Gestational Diabetes Mellitus. *Adv Biomed*. 2019;81-8.
20. Bowman CE, Selen Alpergin ES, Cavagnini K, Smith DM, Scafidi S, Wolfgang MJ. Maternal Lipid Metabolism Directs Fetal Liver Programming following Nutrient Stress. *Cell Rep*. 2019;29(5):1299-1310.e3.
21. Alexopoulos A-S, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019;321(18):1811.
22. Bacon S, Feig DS. Glucose Targets and Insulin Choice in Pregnancy: What Has Changed in the Last Decade? *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):77.
23. Torres WPR. Diabetes gestacional: Fisiología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas. *Arch Venez Farmacol Ter*. 2018;37(3):218-26.
24. Mackenna MJ, Escaffi MJ, González T, Leiva MJ, Cruzat C. Trastornos de la conducta alimentaria en el embarazo. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2021;32(2):207-13.
25. Espinoza Artavia AL, Fernandez Vaglio RE. Lo nuevo en diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus gestacional. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 23 de marzo de 2019 [citado 17 de junio de 2021];4(4). Disponible en: <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/180>
26. Guevara-Valerio H, Mari-Zapata DD, Arévalo-Villa DI, Vargas DM, Etulain-González JE. Cetoacidosis diabética durante el embarazo: reporte de un caso. *Ginecol Obstet México*. 2020;7(88):471-6.
27. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid Metabolism During Pregnancy and its Implications for Fetal Growth. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(1):24-31.
28. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):59-65.
29. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. En: Alipour S, Omranipour R, editores. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 3-7. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1252). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41596-9\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41596-9_1)
30. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18-32.

31. Orsso CE, Colin-Ramirez E, Field CJ, Madsen KL, Prado CM, Haqq AM. Adipose Tissue Development and Expansion from the Womb to Adolescence: An Overview. *Nutrients*. 2020;12(9):2735.
32. Ferriols E, Rueda C, Gamero R, Vidal M, Payá A, Carreras R, et al. Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 2016;28(5):232-44.
33. Wild R, Weedin EA, Wilson D. Dyslipidemia in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(1):55-63.
34. Eastwood K-A, Daly C, Hunter A, McCance D, Young I, Holmes V. The impact of maternal obesity on completion of fetal anomaly screening. *J Perinat Med*. 2017;45(9):1-7.
35. Grieger J, Hutchesson M, Cooray S, Khomami M, Zaman Z, Teede L, et al. A review of maternal overweight and obesity and its impact on cardiometabolic outcomes during pregnancy and postpartum. *Ther Adv Reprod Health*. 2021;15:1-16.
36. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. The Risks Associated With Obesity in Pregnancy. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]*. 2018; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2018.0276>
37. Obesidad y sobrepeso [Internet]. OMS. 2021 [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
38. Pacheco-Romero J. Gestación en la mujer obesa: consideraciones especiales. *An Fac Med*. 2017;78(2):207-14.
39. Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19. Salud Pública México*. 2020;62(6):682-92.
40. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2016;105(3):663-9.
41. Catalano PM, Shankar K. State of the Art Review: Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *The BMJ [Internet]*. 2017;356. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888512/>
42. Sánchez JC, Romero CR, Muñoz LV, Alonso Rivera R. El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Rev Cuba Endocrinol*. 2016;27(1):105-19.
43. Sosa-García B, Basurto L, Luqueño E, Robledo A, Mendieta-Zerón H, Oros-Pantoja R. Los colores del tejido adiposo y la relación con la irisina. *Cir*. 2020;88(5):4297.
44. Mrugacz M, Bryl A, Bossowski A. Neuroretinal Apoptosis as a Vascular Dysfunction in Diabetic Patients. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(8):826-30.
45. Zorena Z, Jachim J-D, D Ś, M R, M M. Adipokines and Obesity. Potential Link to Metabolic Disorders and Chronic Complications. *Int J Mol Sci [Internet]*. 18 de mayo de 2020 [citado 10 de julio de 2021];21(10). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32443588/>
46. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019;11(11):1-11.
47. Mihalopoulos NL, Yap JT, Beardmore B, Holubkov R, Nanjee MN, Hoffman JM. Cold-Activated Brown Adipose Tissue is Associated with Less Cardiometabolic Dysfunction in Young Adults with Obesity. *Obesity*. mayo de 2020;28(5):916-23.

48. Hetta HF, Ez-Eldeen ME, Mohamed GA, Gaber MA, ElBadre HM, Ahmed EA, et al. Visfatin Serum Levels in Obese Type 2 Diabetic Patients: Relation to Proinflammatory Cytokines and Insulin Resistance. *Egypt J Immunol.* 2018;25(2):141-51.
49. Wang W-D, Xing L, Teng J-R, Li S, Mi N. Effects of basal insulin application on serum visfatin and adiponectin levels in type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2016;9(6):2219-24.
50. Escoté X, Gómez-Zorita S, López-Yoldi M, Milton-Laskibar I, Fernández-Quintela A, Martínez J, et al. Role of Omentin, Vaspin, Cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in Obesity and Diabetes Development. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1-27.
51. Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, Sánchez-Muñoz F. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. *Arch Cardiol México.* 2016;86(3):233-43.
52. González-Ponce F, Flores-Chávez A, Ramírez-Villafaña M, Pérez-Guerrero E, Romero-Moreno JR, Saucedo-Ulloa M, et al. Quemerina en Síndrome Metabólico. *El Resid.* 2015;10(3):125-31.
53. Helfer G, Wu Q-F. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018;238(2):R79-94.
54. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 8 de enero de 2018;19(1):179.
55. Buechler C, Feder S, Haberl E, Aslanidis C. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1128.
56. Cirillo F, Catellani C, Sartori C, Lazzeroni P, Amarri S, Street ME. Obesity, Insulin Resistance, and Colorectal Cancer: Could miRNA Dysregulation Play a Role? *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2922.
57. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017;66(4):815-22.
58. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019;2019:1-9.
59. Skajaa GØ, Fuglsang J, Kampmann U, Ovesen PG. Parity Increases Insulin Requirements in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2302-8.
60. Ingram KH, Lopez R. Abstract P250: Insulin Resistance During Pregnancy is Inversely Associated With Gynoid Fat Distribution Postpartum. *Circulation [Internet].* 2018;137(1). Disponible en: [https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.137.suppl\\_1.p250](https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.137.suppl_1.p250)
61. Yasuhi I, Yamashita H, Nomiyama M, Ogawa M, Okura N, Kawakami K, et al. 991: Maternal adiponectin is associated with early postpartum insulin resistance in women with current gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):S585-6.
62. Jayanthi R, Srinivasan AR, Hanifah M, Maran AL. Associations among Insulin Resistance, Triacylglycerol/High Density Lipoprotein (TAG/HDL ratio) and Thyroid hormone levels—A study on Type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11:S121-6.
63. Bandres-Meriz J, Dieberger AM, Hoch D, Pöchlauer C, Bachbauer M, Glasner A, et al. Maternal Obesity Affects the Glucose-Insulin Axis During the First Trimester of Human Pregnancy. *Front Endocrinol.* 2020;11:1-9.
64. Desoye G. The Human Placenta in Diabetes and Obesity: Friend or Foe? The 2017 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1362-9.

65. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1-21.
66. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(9):899-909.
67. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S15-33.
68. Diabetes Care. Standards of Medical Care in Diabetes. *J Clin Appl Res Educ.* 2020;43(1):1-224.
69. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1-20.
70. Taschereau-Charron A, Da Silva MS, Bilodeau J-F, Morisset A-S, Julien P, Rudkowska I. Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas.* 2017;99:98-104.
71. Anghebem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, Ramos EA de S, Picheth G, Rego FG de M. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR $\gamma$ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):238-48.
72. Preciado LML, Domínguez MCP, Morales JLF, Calle KC, Campo MNC, Castro DPC. Perfil clínico de pacientes con diabetes gestacional e incidencia de complicaciones neonatales en un centro de referencia materno-fetal colombiano. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020;85(3):210-20.
73. Troncoso Espinal MJ, Moya Olivares AS. Efecto de la diabetes gestacional en la morbimortalidad neonatal en el Hospital de la Mujer Dominicana, en Santo Domingo, República Dominicana, en el período diciembre 2018 - diciembre 2019 [Internet] [Thesis]. Santo Domingo: Universidad Iberoamericana (UNIBE); 2020. Disponible en: <https://repositorio.unibe.edu.do/jspui/handle/123456789/192>
74. Sánchez-Carrillo V, Ávila-Vergara MA, Peraza-Garay F, Vadillo-Ortega F, Palacios-González B, García-Benavente D, et al. Complicaciones perinatales asociadas con la ganancia excesiva de peso durante el embarazo. *Ginecol Obstet México.* 2017;85(2):64-70.
75. OMS. Informe Mundial sobre la Diabetes [Internet]. 2016 [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1>
76. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID [Internet]. 2019 [citado 11 de julio de 2020]. Disponible en: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)
77. ALAD. Guías sobre el Diagnóstico, control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo " con Medicina Basada en Evidencia [Internet]. 2019 [citado 11 de julio de 2021]. Disponible en: [https://revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
78. Ávila MH, Dommarco JR, Levy TS, Nasu LC, Acosta LMG, Pineda EBG, et al. Responsables de la ENSANUT MC 2016. 2016;149.
79. Pinillos-Patiño Y, Herazo-Beltran Y. Relación entre la práctica de actividad física en embarazadas y diabetes gestacional: un estudio transversal. *Rev Latinoam Hipertens.* 2017;12(5).

80. Bogdanet D, Reddin C, Murphy D, Doheny HC, Halperin JA, Dunne F, et al. Emerging Protein Biomarkers for the Diagnosis or Prediction of Gestational Diabetes—A Scoping Review. *J Clin Med*. 2021;10(7):1533.
81. Yang X, Quan X, Lan Y, Ye J, Wei Q, Yin X, et al. Serum chemerin level during the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 3 de octubre de 2017;33(10):770-3.
82. Batista CM de S, Yang R-Z, Lee M-J, Glynn NM, Yu D-Z, Pray J, et al. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity. *Diabetes*. 2007;56(6):1655-61.
83. Cruz Hernández J, Pérez Fundora A, Yanes Quesada M, Hernández García P, Cruz Hernández J, Pérez Fundora A, et al. Factores de riesgo de diabetes gestacional en mujeres embarazadas de una maternidad de La Habana. *Rev Cuba Med Gen Integral* [Internet]. 2020;36(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0864-21252020000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252020000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
84. Abu-Heija AT, Al-Bash MR, Al-Kalbani MA. Effects of maternal age, parity and pre-pregnancy body mass index on the glucose challenge test and gestational diabetes mellitus. *J Taibah Univ Med Sci*. 2017;12(4):338-42.
85. Alejandra Lozano Bustillo, Melendez Betancourt W, Turcios Urbina LJ, Cueva Nuñez JE, Ocampo Eguigurems DM, Portillo Pineda CV, et al. Sobrepeso y Obesidad en el Embarazo: Complicaciones y Manejo. 2016;12(3):7.
86. Hernández-Higareda S, Pérez-Pérez O-A, Balderas-Peña L-M-A, Martínez-Herrera B-E, Salcedo-Rocha A-L, Ramírez-Conchas R-E. Enfermedades metabólicas maternas asociadas a sobrepeso y obesidad pregestacional en mujeres mexicanas que cursan con embarazo de alto riesgo. *Cir Cir*. 2017;85(4):292-8.
87. González Portales A, Rodríguez Cabrera A, Jiménez Ricardo M. Caracterización de mujeres con riesgo preconcepcional en un consultorio médico. *Rev Cuba Med Gen Integral*. junio de 2016;32(2):178-90.

## 12. Anexos

### 12.1. Formato de Consentimiento informado



#### TITULO DEL PROYECTO:

**“Expresión de quemerina, omentina y el gen miR-103p en pacientes embarazadas con y sin diabetes mellitus gestacional”.**

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**Yo:** \_\_\_\_\_, acepto participar en el estudio que investigadores de la Universidad Autónoma del Estado de México, están realizando sobre la diabetes gestacional. Mi participación consiste en:

1. Firmar un consentimiento para conocer su expediente clínico que se tiene en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáez”
2. Aprobación la obtención de una muestra de tejido adiposo visceral inmediatamente después del parto del neonato durante la cesárea.
3. La participación de cada participante es voluntaria y el tratamiento o atención que reciba en las instituciones participantes no se verá afectado si decide no participar en este estudio.
4. Participar en esta investigación no se genera un beneficio económico.
5. Los resultados del estudio se darán a conocer una vez finalizado el proceso de la investigación, mediante la entrega de un trabajo escrito en la institución sede.
6. Realizar las preguntas que considere pertinentes en cualquier momento del estudio.
7. Además, estoy en libertad de retirarme cuando: lo considere conveniente, si no estoy de acuerdo con el estudio.

#### **Riesgos**

8. No hay riesgos.
9. Puedo rechazar la toma de tejido adiposo inmediatamente después del parto del neonato durante la cesárea.

#### **Beneficios**

10. Contribuirá a la generación de conocimientos en esta investigación

## **Confidencialidad**

11. La información que proporcione se utilizará para propósitos exclusivos de la investigación científica. En ninguna circunstancia podrá esta información ser objeto de transacción comercial o similar.
12. Todas las respuestas y datos recabados en este estudio serán anónimos
13. En cualquier publicación los participantes que tomen parte de este estudio no serán identificados y el anonimato se mantendrá.
14. Los datos de los participantes son confidenciales excepto en los casos cuando el investigador esté legalmente obligado a reportar algún incidente específico.
15. Este consentimiento informado ha pasado por revisión y aprobación del comité de Ética e Investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”.
16. Para cualquier información puede dirigirse con el \_\_\_\_\_, al teléfono \_\_\_\_\_.

Habiendo sido enterado(a) del contenido de la presente y resueltas todas mis inquietudes acerca de la investigación, yo

\_\_\_\_\_ acepto participar en este estudio.

**Nombre** \_\_\_\_\_

**Firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre y firma**

\_\_\_\_\_

**Testigo**

## 12.2. Aprobación de protocolo por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini de Sáenz”



“2018. Año del Bicentenario del Natalicio de Ignacio Ramírez Calzada, El Nigromante”.

CONBIOÉTICA-15-CEI-005-20170615

### MINUTA DE SESIÓN ORDINARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Siendo las 12:30 horas del día 24 de Mayo del 2018, reunidos en las aulas del Hospital, se convoca de manera ordinaria al Comité de Investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, para evaluar el Protocolo de Investigación:

#### “EXPRESIÓN DE QUEMERINA, OMENTINA Y EL GEN MIR-103P EN PACIENTES EMBARAZADAS CON Y SIN DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.”

NOMBRE DE LA SOLICITANTE: M. EN. C. S. BETSY CORINA SOSA GARCÍA.

No. de registro de la investigación: **2018-05-592.**

Línea de investigación: Aspectos moleculares de enfermedades crónicas en embarazo.

Palabras clave: diabetes mellitus gestacional, quemerina, omentina, gen MIR-103p.

NIVEL DE RIESGO:	<input checked="" type="checkbox"/> SIN RIESGO	<input type="checkbox"/> RIESGO MINIMO	<input type="checkbox"/> RIESGO MAYOR AL MINIMO
AVANCES:	<input type="checkbox"/> NO APLICA	<input type="checkbox"/> 70 % PRESENTADO	<input type="checkbox"/> % PROGRAMADO
DICTAMEN:	<input checked="" type="checkbox"/> APROBADO	<input type="checkbox"/> PENDIENTE DE APROBACIÓN	<input type="checkbox"/> NO APROBADO

Habiéndose leído el contenido de este instrumento, se da por terminada la sesión siendo las 13:00 horas del día 24 de Mayo del 2018; el C. Hugo Mendieta Zerón Presidente del Comité de Ética en Investigación y vocales del mismo firman la presente minuta:

PRESIDENTE

HUGO MENDIETA ZERÓN  
INVESTIGACIÓN

VOCAL

JESÚS JAVIER OSORIO GARCÍA  
MEDICO ADSCRITO

VOCAL

VERÓNICA BEJARANO ORIHUELA  
PSICÓLOGA

VOCAL SECRETARIO

JORGE ANTONIO GUTIERREZ RAMIREZ  
MEDICO ADSCRITO

VOCAL

ACELA MARLEN SANTAMARÍA BENHÚMEA  
INVESTIGADOR

VOCAL

SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

Paseo Tollocan s/n Col. Universidad C.P. 50130, Toluca, Estado de México. Tel y fax.: (01 722) 2765540.  
hospital.maternoperinatal@salud.gob.mx

## 12.3 Método histológico

### Materiales:

1. Microscopio CARL ZEISS®, modelo ZES-PRIMOSTAR
2. Criotomo Leica®, modelo CM3050-S
3. Cassettes de histología
4. Horno de secado RIOSSA® , modelo E-41MMOQ (desparafinar)
5. Frascos Coplin
6. Porta objetos
7. Cubre objetos
8. Propenilglicol (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)
9. Isopropanol (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O)
10. Sucrosa de laboratorio (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>)
11. Resina
12. Parafina **Paraplast®**

### Características de Parafina:

Parafina de alta pureza, mezcla de polímeros de bajo peso molecular, su presentación es en pequeños gránulos que facilitan la fusión, minimiza la compresión del tejido y la formación de arrugas, las secciones se pueden cortar sin desmoronarse o formación de grietas.

### Por inclusión del tejido en parafina

#### Fundamento

El objetivo de incluir el tejido adiposo en parafina fue prepararlo y mantenerlo en condiciones óptimas para observar, examinar y analizar sus componentes histomorfológicos a través de un microscopio fotónico.

#### Soluciones:

##### PBS estéril

NaCl..... 8g  
KCl.....0.2 g  
Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.....1.44g  
KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>..... 0.24g  
Ajustar pH a 7.4 con HCl  
Ajustar el volumen de PBS estéril con H<sub>2</sub>O

##### Contraste de Zinc-formaldehido 1x

Formaldehido (concentración al 37%)..... 100 mL  
Agua destilada..... 900 mL  
NaCl..... 9 g  
Na<sub>2</sub>HP04..... 12 g  
Zn en polvo..... 1 g

## Preparación de muestras

1. Realizar la disección de tejido adiposo de las cavidades: inguinal, mesentérica y perigonadal.
2. Incubar 72 hr la muestra en zinc-formaldehído a 4 °C
3. Lavar las muestras tres veces con PBS
4. Deshidratar las muestras con formol 2 h
5. Embeber en parafina
6. Cortar la sección en criotomo a 5 µm
7. Colocar los cortes en laminillas
8. Teñirlas con hematoxilina y eosina, secar por 5 min

## Método de tinción Hematoxilina-Eosina

### Soluciones:

#### Hematoxilina de Harris

Hematoxilina de Harris.....	5g
Etanol al 100.....	50 mL
Sulfato de amonio y aluminio.....	100 g
Oxido de mercurio.....	1 L
Ac. Acético glacial.....	3.5 g

#### Eosina

Eosina (amarillenta).....	10 g
Agua destilada.....	300 mL
Etanol al 95%.....	2 L
Ac. Fosfotúnstico.....	4 g
Carbonato de litio saturado.....	20 gotas

### Procedimiento:

1. Desparafinar 5 min
2. Colocar la laminilla en Xilol por 2 min
3. Realizar 10 baños en alcohol absoluto
4. Realizar 2 baños en alcohol al 96%
5. Enjuagar la laminilla en agua
6. Sumergir en Hematoxilina por 10 min
7. Realizar 1 baño en carbonato de litio
8. Enjuagar la laminilla en agua
9. Realizar un baño en Eosina
10. Realizar 10 baños en alcohol al 96%

11. Realizar 10 baños en alcohol absoluto
12. Realizar 2 baños en Xilol
13. Dejar secar a temperatura ambiente por 5 min
14. Colocar una gota de resina y cubrir con el cubreobjetos
15. Secar en el horno de secado por 10 min
16. Observar en microscopio

Una vez teñido el tejido en la laminilla, se observó y analizó bajo el microscopio la histomorfología con el programa *Image-Pro-Plus*®, para realizar determinaciones cuanti y semicuantitativas del tejido adiposo en las cavidades inguinal, mesentérica y gonadal.

## 12.4. Extracción RNA de tejido adiposo

Fatty Tissue RNA Purification Kit (NoCat. 36200), NORGEN, BIOTEK CORP. Pasos previos:

- Verificar que el **Wash Solution A** contenga etanol (EtOH) al 96-100%
  - Calcular el volumen total de **Buffer RL** para las muestras a procesar (500µL de **Buffer RL** por muestra) y añadir 10 µL de β-mercaptoetanol (βME) por cada 1ml de **Buffer RL** a usar.
  - Repartir 300µL del **Buffer RL**+βME en tubos de 2mL.
  - Preparar alícuota de EtOH al 96-100%.
  -
1. Homogenización de la muestra
    - 1.1. Cortar y pesar 20mg de tejido adiposo.
    - 1.2. Depositar el tejido pesado en un tubo con 300µL de **Buffer RL**+βME (Ver pasos previos).
    - 1.3. Introducir la punta del TissueRuptor y homogenizar de 15 a 20s.
    - 1.4. Agregar 15µL de **Lysis Additive B**. Vortex para mezclar.
    - 1.5. Agregar 300µL de **RNase-Free Water** al lisado. Vortex para mezclar.
  
  2. Eliminación de DNA genómico
    - 2.1. Ensamblar una columna a un tubo de 2mL con tapa
    - 2.2. Agregar todo el lisado a la columna y centrifugar a 14,000 xg (~14,000 rpm) por 3 minutos.  
**NOTA:** Si el lisado no paso por completo, centrifugar 3 minutos adicionales.
    - 2.3. Descartar la columna.
    - 2.4. Agregar al lisado 200µL de **Buffer RL** y 500µL de EtOH al 96-100%. Vortex para mezclar.
  
  3. Aislamiento de RNA
    - 3.1. Ensamblar otra columna a un tubo de colección.
    - 3.2. Agregar 650µL del lisado dentro de la columna y centrifugar a 3,000 xg (~6,000 rpm) por 1 minuto. **NOTA:** Si el lisado no paso por completo, centrifugar 1 minuto adicional a 14,000 xg (~14,000 rpm).
    - 3.3. Descartar el filtrado y reensamblar la columna al tubo de colección.
    - 3.4. Repetir 3.2 y 3.3 dependiendo del volumen del lisado.

4. Lavado de RNA
  - 4.1. Agregar 400µL de **Wash Solution A** la columna que contiene el RNA y centrifugar a 14,000 xg (~14,000 rpm) por 1 minuto. NOTA: Si el lisado no paso por completo, centrifugar 1 minuto adicional.
  - 4.2. Descartar el filtrado y reensamblar la columna al tubo de colección.
  - 4.3. Repetir 4.1 y 4.2 dos veces más (3 lavados en total).
  - 4.4. Centrifugar la columna por 2 minutos para secar la resina de la columna. Descartar el tubo de colección.
  
5. Elución de RNA
  - 5.1. Ensamblar la columna a un tubo de elución de 1.6 mL.
  - 5.2. Agregar 50µL de **Elution Solution A** o H<sub>2</sub>O de grado molecular libre de RNAsas al centro de la columna.
  - 5.3. Centrifugar 2 minutos a 200 xg (~2,000 rpm), seguido por 1 minuto a 14,000 xg (~14,000 rpm). NOTA: Si los 50µL no han pasado por completo, centrifugar 1 minuto adicional a 14,000 xg (~14,000 rpm).
  - 5.4. Cuantificar y almacenar a -20°C o -70°C para tiempos prolongados.

### III. GENERACIÓN DE cDNAs

SuperScrip II Reverse Transcriptase Kit (Thermo Fisher Scientific, Cat. No. 18064022).

1. Diluir las muestras de RNA a 100 ng/µL.
2. Preparar el master mix 1 (Mix1) y 2 (Mix2) de acuerdo con las siguientes tablas, calculado el número de reacciones necesarias.

Mix 1	
	1X
Oligo dT	1 µL
dNTP mix (10 mM)	1 µL
H <sub>2</sub> O	9 µL

Mix2	
	1X
5X first strand buffer	4 µL
DTT (0.1 M)	2 µL
RNAse Out (40 unidades/ µL)	0.5 µL

3. Mezclar y centrifugar las muestras y los Mix.
4. Depositar 1  $\mu$ L de muestra de RNA en un tubo de PCR.
5. Agregar 11  $\mu$ L de Mix1. Mezclar y centrifugar.
6. Incubar a 65°C por 5 minutos en el termociclador. Colocar inmediatamente en hielo.
7. Agregar 6.5  $\mu$ L de Mix2 al tubo. Mezclar y centrifugar.
8. Incubar a 42°C por 2 minutos en el termociclador.
9. Agregar 1  $\mu$ L de la enzima Super Script II (200 unidades). Mezclar por pipeteo y centrifugar.
10. Incubar a 42°C por 50 minutos y finalmente a 70°C por 15 minutos.
11. Almacenar los cDNAs a -20°C hasta su uso.

#### IV. PCR EN TIEMPO REAL

TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermo Fisher Scientific, Cat. No. 4305719)

1. Diseñar una plantilla donde se estructure el orden y localización de cada muestra. Considerando 3 réplicas biológicas, gen de interés, gen endógeno y controles negativos. Ejemplo:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1DM	1DM	1DM	1CT	1CT	1CT	5DM	5DM	5DM	5CT	5CT	5CT
B	1DM	1DM	1DM	1CT	1CT	1CT	5DM	5DM	5DM	5CT	5CT	5CT
C	2DM	2DM	2DM	2CT	2CT	2CT	6DM	6DM	6DM	6CT	6CT	6CT
D	2DM	2DM	2DM	2CT	2CT	2CT	6DM	6DM	6DM	6CT	6CT	6CT
E	3DM	3DM	3DM	3CT	3CT	3CT	7DM	7DM	7DM	7CT	7CT	7CT
F	3DM	3DM	3DM	3CT	3CT	3CT	7DM	7DM	7DM	7CT	7CT	7CT
G	4DM	4DM	4DM	4CT	4CT	4CT	8DM	8DM	8DM	NTC	NTC	NTC
H	4DM	4DM	4DM	4CT	4CT	4CT	8DM	8DM	8DM	NTC	NTC	NTC

Gen interés	NTC: control negativo
Gen endógeno	

- Calcular el volumen necesario de cada reactivo para el número de reacciones totales y preparar la mezcla de PCR (MixPCR) de acuerdo con la siguiente tabla:

<b>MixPCR</b>	
	1X
TaqMan Universal PCR Master Mix	5 $\mu$ L
Sonda	0.35 $\mu$ L
RNAse Out (40 unidades/ $\mu$ L)	3.15 $\mu$ L
Total	8.5 $\mu$ L

Depositar 1.5  $\mu$ L de cDNA en el fondo de cada pozo de una placa de 96 pozos. Utilizar una punta diferente para cada pozo.

- Con una micropipeta multicanal, depositar 8.5  $\mu$ L de MixPCR en cada pozo.
- Verificar que todos los pozos contengan muestra de cDNA y MixPCR. Tapar con un MicroOptical Film cuidando que los alrededores de los pozos se encuentren bien sellados.
- Mezclar la placa y centrifugar a 2000 rpm.
- Generar la plantilla de la placa en el software del equipo de tiempo real.
- Iniciar la corrida verificando las siguientes especificaciones:
  - Run mode: Standar
  - Sample volume: 10  $\mu$ L
  - Temperature conditions

<b>Step</b>	<b>Hold</b>	<b>Hold</b>	Denature	Extend
			anneal	nd
<b>Temperature</b>	50°C	95°C	95°C	60°C
<b>Time</b>	2 min	10 min	15 s	60 s