



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZONA HUASTECA



“Comparación de los niveles de células inflamatorias circulantes, relación monocitos- linfocitos (MLR) y la relación neutrófilos- linfocitos (NLR) en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional y mujeres que cursan un embarazo sano.

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN ANÁLISIS CLÍNICOS

Presenta:

Q.F.B. Krystal Izulema González Álvarez.

Director de tesis:

M en C. Juan Del Toro Herrera.

Co-director de tesis:

Dra. Renata Patricia Saucedo García.

Asesor de tesis:

Dra. María Eugenia Sánchez Briones.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZONA HUASTECA



Comparación de los niveles de células inflamatorias circulantes, relación monocitos- linfocitos (MLR) y la relación neutrófilos- linfocitos (NLR) en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional y mujeres que cursan un embarazo sano.

Presenta:

Q.F.B. Krystal Izulema González Álvarez.

COMITÉ TUTELAR:

Director de tesis:

M en E. Juan del Toro Herrera.

Co-director de tesis:

Dra. Renata Patricia Saucedo García.

Asesor de tesis:

Dra. María Eugenia Sánchez Briones.

Cd. Valles, S.L.P. junio 2025



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES

ZONA HUASTECA



Comparación de los niveles de células inflamatorias circulantes, relación monocitos- linfocitos (MLR) y la relación neutrófilos- linfocitos (NLR) en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional y mujeres que cursan un embarazo sano.

JURADO:

Presidente:

M en C. Liborio Martínez Cruz.

Secretario:

M en E. Juan del Toro Herrera.

Vocal:

Dra. Renata Patricia Saucedo García

Comparación de los niveles de células inflamatorias circulantes, relación monocitos-
linfocitos (MLR) y la relación neutrófilos- linfocitos (NLR) en mujeres embarazadas con
diabetes mellitus gestacional y mujeres que cursan un embarazo sano. ©

2025 by Krystal Izulema González Álvarez. is licensed under [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DEDICATORIA.

A mi madre, que ha sido mi pilar y brújula en los momentos de duda; y a mis hermanos, quienes, con su ejemplo, me enseñaron que los sueños se cumplen.

AGRADECIMIENTOS.

A mi Co-directora y profesores, por el apoyo brindado, por compartir sus conocimientos, por su paciencia y su gran ejemplo.

A mis amigos, quienes, con sus palabras, me motivaron a superar las dificultades que encontré en el camino.

Por último, agradezco a la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI del IMSS, por todas las facilidades y el apoyo brindado; a todos los profesionales y pacientes involucradas que contribuyeron al desarrollo de esta investigación.

RESUMEN.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define, como una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, que se reconoce por primera vez durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, en mujeres que claramente no cursan con una diabetes preexistente o pregestacional. Se ha estimado que su prevalencia a nivel mundial es alta, datos orientan una mayor tasa de diagnóstico en Oriente Medio y algunos países de África del Norte. En México, se estima una variación entre 10 y 13%, según los criterios que se utilicen para hacer el diagnóstico, reportando un mayor número de casos en el rango de edad de 25 a 44 años. La DMG se asocia a complicaciones perinatales, destacando la hipoglucemia clínica neonatal, macrosomía y traumatismos obstétricos; en las gestantes se asocia a un mayor riesgo de parto por cesárea, desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) posterior al parto y muerte materna. Los factores de riesgo, aunados a otros mecanismos subyacentes de la enfermedad, como los procesos inflamatorios crónicos de bajo grado, derivados de la secreción de adipocinas inflamatorias, el estrés oxidativo y los factores genéticos, plantean un vínculo entre la expresión de células inmunitarias en circulación. Algunos autores han propuesto a la biometría hemática completa (BHC), como una alternativa rápida y de fácil acceso, que brinda información y un panorama completo del estado inmunológico cursante en la gestante, por esto se propone realizar un estudio comparativo que evalúa la utilidad de los niveles de células inflamatorias e índices celulares de relación monocitos- linfocitos (MLR) y relación neutrófilos- linfocitos (NLR) en mujeres mexicanas embarazadas con DMG y mujeres que cursan un embarazo sano, tomando como referencia recuentos celulares obtenidos de la BHC. La realización de este estudio puede marcar la pauta para dar un nuevo enfoque a estos marcadores inflamatorios, y generar un beneficio de prevención en este sector de la población.

PALABRAS CLAVE. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL, INDICES LEUCOCITARIOS, RELACION MONOCITOS- LINFOCITOS (MLR), RELACIÓN NEUTRÓFILOS- LINFOCITOS (NLR), FACTORES DE RIESGO INFLAMACIÓN, BIOMETRÍA HEMÁTICA COMPLETA, EMBARAZO.

INDICE DE ABREVIATURAS.

>: símbolo matemático de relación comparativa a mayor.

–OONO: Peroxinitrito.

3q27: Gen. de ubicación en cromosoma.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

ADIPOQ: Gen codificador de proteínas. Asociado en la deficiencia de adiponectina y el síndrome de prediabetes.

AdipoR2: Receptor específico de la adiponectina en hígado.

AdipoR1: Receptor específico de la adiponectina en músculo esquelético.

AF: Actividad física.

AMP (AMPK): Vía de cinasa dependiente de cinasas.

ARN: Ácido Ribonucleico, nucleicos elementales para la vida.

BACE2: Gen que promueve la supervivencia de las células β .

BHC: Biometría Hemática Completa.

CDKAL1: Gen de la familia de las metiltransferasas, sus variantes modifican el ARNt, aumentando el riesgo de diabetes tipo II y obesidad.

DC: Células Dendríticas.

DM: Diabetes mellitus.

DM1: Diabetes mellitus Tipo 1.

DM2: Diabetes mellitus Tipo 2.

DM5: Diabetes mellitus Tipo 5.

dL: Unidad de volumen expresada en decilitros.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

ERN: Especies reactivas de nitrógeno.

g: Unidad de medida expresada en gramos.

GCK: Enzima específica, que se encuentra en hígado y células beta de los islotes de Langerhans, que codifica la producción de proteínas.

GWAS: Estudios del genoma humano.

H₂O₂: Peróxido de hidrógeno.

HAPO: Estudio de Hiperglucemia y resultados adversos del embarazo.

h: Unidad de tiempo expresada en horas.

hCG: Hormona gonadotropina coriónica humana.

HKDC1: Gen codifica proteínas hexoquinasas. involucradas en el metabolismo de la glucosa y la expresión reducida, se asocia con diabetes mellitus gestacional.

HNF1- α : Factor de transcripción.

hPGH: Hormona de crecimiento placentaria humana.

hPL: Lactógeno placentario humano.

IADPSG: Grupo de estudio de la Asociación Internacional de diabetes y embarazo.

IDF: Federación Internacional de Diabetes.

IFN- γ : Interferón- γ .

IL-1 β : Interleucina 1-beta.

IL-6. Interleucina 6.

IL-18: Interleucina 18.

IMC: Índice de masa corporal.

IMSS: Instituto Mexicano de Seguro Social.

IRS-1: Receptor de sustrato insulina-1.

IRS1: Gen receptor de sustrato insulina-1 que codifica para proteínas clave en la vía de señalización de la insulina.

IPF-1: Factor de transcripción.

KCNJ11: proteína que funciona como subunidad de los canales de potasio activados por ATP en las células beta del páncreas.

Kg: Unidad de peso expresada en kilogramos.

L: unidad de volumen expresada en litros.

LEP: Gen codifica para la Leptina, asociada a la activación células del sistema inmunológico y procesos de inflamación.

LEPRb: Isoforma del receptor de activación Leptina.

LEPR: Receptor de activación leptina.

M1: Estirpe de macrófago proinflamatorio presente en tejido adiposo.

M2: Estirpe de macrófago inflamatorio presente en tejido adiposo.

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos.

MODY: Genes de susceptibilidad y expresión a DMT 1.

m²: Unidad de medida expresada en metros cuadrados.

mL; Unidad de medida expresada en mililitros.

MLR: Relación monocitos- linfocitos.

mmol: unidad de peso expresada en milimoles.

MTNR1B: Receptor de melatonina 1B, gen codificador de proteínas. Asociado a diabetes mellitus tipo 2 y escoliosis idiopática.

mTOR: Vía de señalización negativa de la adiponectina.

NF-κB: Factor nuclear α kappa B.

NK: Células Natural killer.

NLR: Relación neutrófilos-linfocitos.

NO: Óxido nítrico.

NO₂: Dióxido de nitrógeno.

O₂⁻: Anión superóxido.

OH- Radical hidroxilo.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

p: Valor p.

PAI-1: Inhibidor activador del plasminógeno 1.

PCR: proteína "C" reactiva.

PPAR γ : Receptor activado por proliferadores peroxisómicos γ , receptor nuclear que regula distintos procesos fisiológicos y celulares.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

SINAVE: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiología.

SNPs: Polimorfismos genéticos de un solo nucleótido.

SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico.

STAT-3, PI3K, P38/MAPK: Vías de activación del receptor de Leptina.

SUR1: Receptor 1 de sulfonilurea.

TCF7L2: Gen codificador de proteínas en enfermedades asociadas con diabetes mellitus tipo 2 y autismo.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TNG: Tolerancia normal a la glucosa.

VAT: Tejidos adiposos visceral.

WBC: Glóbulos blancos.

ÍNDICE DE IMÁGENES.

Imagen 1. Prevalencia mundial de DMG por cada 100 mil habitantes del año 2005 al 2015 y por entidad federativa en México al año 2021.	3
Imagen 2. Alteraciones y cambios metabólicos que se experimentan durante el embarazo, que pueden llevar al desarrollo de DMG.	9
Imagen 3. Factores de riesgo, etiología y complicaciones asociadas en la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).....	13
Imagen 4. Papel de la placenta como órgano endocrino, producción de hormonas peptídicas tales como la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario humano (hPL), la hormona de crecimiento placentaria humana (hPGH), y hormonas esteroideas como Estrógenos, Progesterona, Prolactina, Cortisol y Estradiol. Estimulación de citocina y adipocinas, leptinas y adiponectinas. Que participan activamente el metabolismo de la glucosa favoreciendo la resistencia a la insulina durante el embarazo.	15
Imagen 5. Papel del tejido adiposo como órgano endocrino y su relación con la inflamación crónica de bajo grado.....	17
Imagen 6. Mecanismos antioxidantes mitocondriales, producción de ROS, y estrés oxidativo.	24
Imagen 7. Diagrama de cajas simple. Comparación de Neutrófilos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.....	42
Imagen 8. Diagrama de cajas simple. Comparación de Linfocitos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.....	43
Imagen 9. Diagrama de cajas simple. Comparación de Monocitos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.....	43
Imagen 10. Diagrama de cajas simple. Comparación de Eosinófilos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.....	44
Imagen 11. Diagrama de cajas simple. Comparación de Leucocitos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.....	46

Imagen 12. Diagrama de cajas simple. Comparación de Basófilos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.	47
Imagen 13. Diagrama de cajas simple. Comparación de NLR por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.	48
Imagen 14. Diagrama de cajas simple. Comparación de MLR por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.	48

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Criterios y pruebas de escrutinio utilizadas en el diagnóstico de DMG en la semana 24 - 28 de gestación.	7
Tabla 2. Genes estudiados en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que se relacionan con la diabetes mellitus Gestacional (DMG)	30
Tabla 3 Resumen de artículos en los que se determinaron índices leucocitarios en pacientes con DMG.	35
Tabla 4. Resultados obtenidos tras evaluar la diferencia entre los grupos de estudio, para cada variable clínica ensayada.	42
Tabla 5 Resultados comparativos obtenidos en los recuentos del perfil leucocitario para ambos grupos de estudio.	45

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	VI
PALABRAS CLAVE.....	VII
INDICE DE ABREVIATURAS.....	VII
ÍNDICE DE IMÁGENES.....	XIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XIV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Generalidades de la diabetes mellitus gestacional.....	1
1.2. Prevalencia.....	2
1.3. Diagnóstico.....	3
1.4. Fisiopatología.....	8
1.5. Factores de riesgo.....	9
1.5.1. Etnicidad.....	10
1.5.2. Edad materna avanzada.....	10
1.5.3. Sobrepeso u obesidad previo al embarazo.....	11
1.5.4. Historia familiar en primer grado de DM2.....	11
1.5.5. Estilo de vida sedentario.....	12
1.5.6. Síndrome de ovario poliquístico (SOP).....	12
1.5.7. Multiparidad.....	12
1.6. Mecanismos implicados en el desarrollo de DMG.....	13
1.6.1. Hormonas placentarias.....	14
1.6.2. Obesidad y tejido adiposo.....	15
1.6.3. Procesos inflamatorios y estrés oxidativo.....	21
1.6.4. Factores genéticos.....	25
1.7. Relación de la Biometría Hemática Completa (BHC) e índices leucocitarios con la DMG.....	30

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	36
3. JUSTIFICACIÓN.....	36
4. OBJETIVO.....	37
5. HIPÓTESIS.....	37
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
7. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	38
8. METODOS DE TRABAJO.....	39
9. RESULTADOS.....	40
10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
11. CONCLUSIONES.....	53
12. BIBLIOGRAFÍA.....	54
13. ANEXOS.....	64

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Generalidades de la diabetes mellitus gestacional.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica degenerativa caracterizada por estados de hiperglucemia sostenida, resultado de una producción insuficiente de insulina o una resistencia parcial o total a su acción en los tejidos diana, como el hígado, el músculo y el tejido adiposo. ¹

Según su origen, la DM se clasifica en: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), otros tipos específicos, que incluyen la diabetes monogénica, la neonatal, la asociada a enfermedades endocrinas o inducida por fármacos, Diabetes mellitus tipo 5 (DM5), caracterizada por un déficit grave de insulina y un deficiente control metabólico, y la diabetes mellitus gestacional (DMG).²

En específico, la DMG se define como la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, que se detecta por primera vez durante el embarazo, considerado el segundo o tercer trimestre como los de más alto riesgo, en mujeres gestantes que claramente no cursan con una diabetes preexistente o pregestacional y cuyos niveles de glucosa en sangre se normalizan tras el parto.²

Dentro de los factores de riesgo de esta complicación obstétrica se describen principalmente la etnicidad, edad materna avanzada, sobrepeso u obesidad previo al embarazo, la historia familiar en primer grado de DM2, el estilo de vida sedentario, la multiparidad y complicaciones hormonales que pueden derivar del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y la placenta.³⁻⁴

La DMG es la alteración metabólica más relacionada al embarazo y hoy en día se asocia con el desarrollo de complicaciones obstétricas en la mujer y el neonato. Durante la gestación la madre puede desarrollar hipertensión

gestacional, preeclampsia, infecciones de vías urinarias recurrentes y posterior al parto el desarrollo de DM2 , enfermedades coronarias, mayor frecuencia de cesáreas, resistencia a la insulina e inflamación crónica subclínica.³⁻⁴ Mientras que, en el neonato, las principales complicaciones son hipoglucemia, macrosomía fetal (peso al nacer >4000g), traumatismo obstétrico al momento del parto y a largo plazo probabilidades de desarrollar obesidad y DM2.³

1.2. Prevalencia.

La prevalencia de la DMG se encuentra influenciada por las características de la población estudiada y por los criterios de diagnóstico utilizados. Las estimaciones de prevalencia en la DMG son específicas de cada país; a nivel mundial, su prevalencia orienta una mayor tasa de diagnóstico en Oriente Medio y algunos países de África del Norte, con una media del 15.2%, seguido de Asia Sudoriental con el 15.0%, el Pacífico Occidental con 10.3%, América del Sur y Central con el 7.1% al 16.6%, África Subsahariana con 8,5% al 13.1%, América del Norte y el Caribe en rangos de 6.5% al 11.9%, teniendo una prevalencia más baja en países europeos con rangos del 1.8 al 3.10%.⁵ (Imagen 1)

En América, la prevalencia de la DMG ha incrementado en los últimos años, en México, datos presentados por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 2021, mostraron una frecuencia de 13.3%.⁶ Mientras que el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiología (SINAVE) en enfermedades no transmisibles, en ese mismo año, estimó una variación de entre 10 y 12%, según los criterios que se utilicen para su diagnóstico; y describió mayor incidencia en el estado de Nuevo León con 46.3 casos por cada 100 mil habitantes, con una mayor cifra de incidencias en el rango de 25 a 44 años.⁷

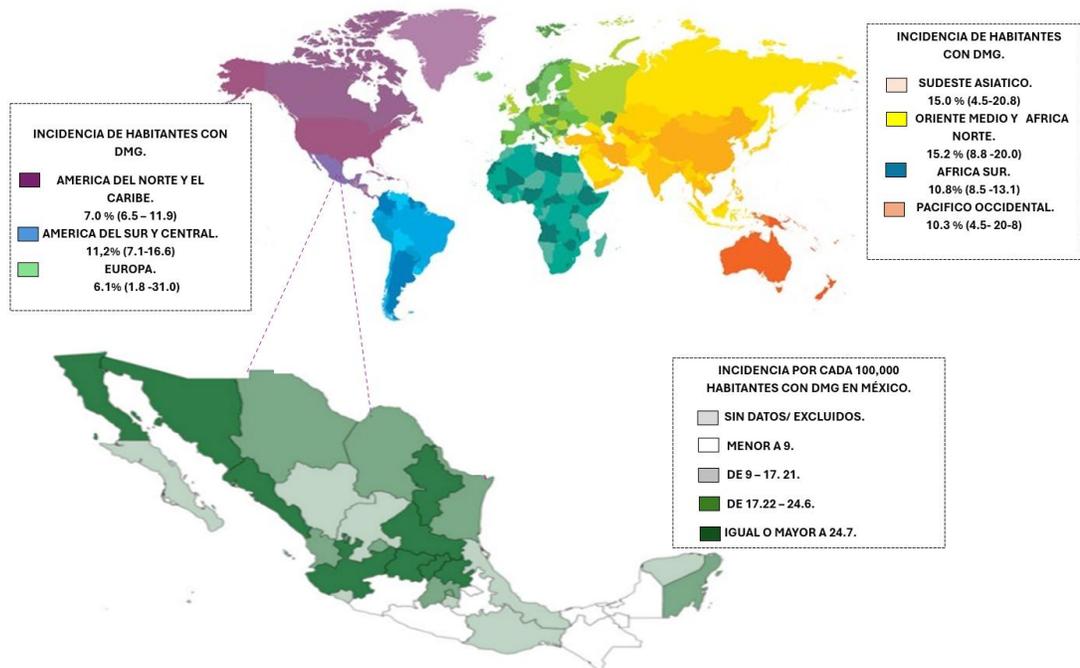


Imagen 1. Prevalencia mundial de DMG por cada 100 mil habitantes del año 2005 al 2015 y por entidad federativa en México al año 2021. Fuente: Datos presentados por el Dirección General de Epidemiología (SINAVE) en México.⁷ Imagen de atlas modificada, obtenida de Peña. et al.⁵ Federación Internacional de Diabetes (IDF).⁶

1.3. Diagnóstico.

Los criterios y pruebas de diagnóstico para la DMG en las primeras etapas del embarazo son los mismos que se aplican en la población general. Este se basa en la realización de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, y determinando puntos de corte a partir de los valores de glucosa obtenidos en ayuno y después la ingesta oral.

Sin embargo, el diagnóstico preciso de la DMG sigue siendo motivo de debate, ya que actualmente existen múltiples criterios propuestos, lo cual ha dificultado la unificación de un estándar diagnóstico a nivel global.⁸

En la mayoría de los países a nivel mundial, el escrutinio se realiza entre las 24-28 semanas de gestación haciendo uso de criterios como el de la Asociación Americana de Diabetes² (ADA), los criterios de O'Sullivan, criterios de Carpenter y Coustan, o el sugerido por el Grupo de Estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG) que al año 2008 publicó el estudio comparativo de hiperglucemia y resultados adversos del embarazo (HAPO, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo era dar a conocer recomendaciones de diagnóstico y delimitar con un enfoque comparativo unitario, la asociación entre la hiperglucemia y los resultados adversos del embarazo, al establecer una relación entre la DMG y las complicaciones neonatales.^{2,10} (Tabla 1)

Debido a que la variabilidad en el diagnóstico depende de la aplicación de las guías clínicas vigentes, hasta ahora, en México se establece el diagnóstico en forma general, si se cumple los criterios establecidos por la ADA.

CRITERIO	PRUEBA	PUNTO DE CORTE.
Asociación Americana de Diabetes. (ADA)	Realización de cribado en la primera visita prenatal en mujeres con factores de riesgo para DM2. Siguiendo estrategias de un solo paso utilizando pautas de IAPSDG	Considerando una prueba de glucosa positiva para criterios de IAPSDG, si el cribado de uno o más valores excede de:

	<p>y pruebas de dos pasos utilizando criterios de Carpenter y Coustan.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 92 mg/dL (\geq 5.1 mmol/L) en ayuno. • 180 mg/dL (\geq 9.9 mmol/L) a la hora. • 153 mg/dL. (\geq 8.4mmol/L) a las 2 horas. <p>Para criterios de Carpenter y Coustan se considera una prueba positiva si dos o más valores con la CTOG de 3 h con 100 g de glucosa exceden concentraciones de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 95 mg/dL (\geq 5.3 mmol/L) en ayuno. • \geq 180 mg/dL (\geq 9.9 mmol/L) a la 1 hora. • \geq 155 mg/dL (\geq 8.6 mmol/L) a las 2 horas. • \geq 140 mg/dL (\geq 7.7 mmol/L) a las 3 horas.
--	--	---

O'Sullivan y Mahan.	Prueba de dos pasos: primer cribado con carga de 50 g de glucosa con umbral de 130 mg/dL a la hora. si los niveles de glucosa plasmática 1 h después de la carga de glucosa sobrepasan este umbral, se realiza un segundo cribado de CTOG con 100 g, y se miden los nuevos niveles de glucosa basal, a la 1h, 2 y 3 horas después de la ingesta.	Considerando una prueba positiva si en el cribado de 100 g de CTOG, dos o más valores exceden los niveles de: <ul style="list-style-type: none"> • 105 mg/dL (\geq 5.8 mmol/L) en ayuno. • 190 mg/dL (\geq10.5 mmol/L) a la hora. • 165 mg/dL (\geq 9.1 mmol/L) a las 2 horas. • 145 mg/dL. (\geq 8.0 mmol/L) a las 3 horas.
Carpenter y Coustan.	Prueba de un paso: realización de CTOG de 3 horas con 100 g de glucosa como primer cribado.	Considerando una prueba positiva si dos o más valores en la CTOG de 3 horas con 100 g de glucosa exceden concentraciones de: <ul style="list-style-type: none"> • 95 mg/dL (\geq 5.2 mmol/L) en ayuno.

		<ul style="list-style-type: none"> • 180 mg/dL (\geq 9.9 mmol/L) a la hora. • 155 mg/dL (\geq 8.6 mmol/L) a las 2 horas. • 140 mg/dL (\geq 7.77mmol/L) a las 3 horas.
Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo. (IADPSG)	Publicación de estudio HAPO que propone prueba de un solo paso y establece relación entre la glucemia materna basal y de las glucemias obtenidas después de la realización de una CTOG, de 2 h con 75 g.	prueba de glucosa positiva si el cribado de uno o más valores excede de: <ul style="list-style-type: none"> • 92 mg/dL (\geq 5.1 mmol/L) en ayuno. • 180 mg/dL (\geq 9.9 mmol/L) a la hora. • 153 mg/dL (\geq 8.4 mmol/L) a las 2 h.

Tabla 1. Criterios y pruebas de escrutinio utilizadas en el diagnóstico de DMG en la semana 24 - 28 de gestación. Fuente: Información obtenida de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)², Rodríguez-Hervada. et al⁸, Parragomoreira. et al.⁹ Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG) y HAPO Study Cooperative Research Group.¹⁰

1.4. Fisiopatología.

Durante el primer trimestre del embarazo, para garantizar un conveniente desarrollo del feto, la madre experimenta adaptaciones que se definen por múltiples cambios metabólicos y fisiológicos, que promueven el aumento en el tejido adiposo, la producción de hormonas placentarias y los requerimientos de insulina materna.¹¹ (Imagen 2)

Hoy en día se sabe que, en el embarazo, estas adaptaciones metabólicas pueden provocar que, el páncreas de la gestante sufra adaptaciones, llevando a cambios como la hiperplasia e hipertrofia en las células β , generando una disfunción progresiva con el paso del tiempo.¹²

En una respuesta normal ante el embarazo, encontramos que, la gestante cursa con un estado de resistencia progresiva a la insulina, clínicamente evidente tras el segundo y que progresa hasta el tercer trimestre de embarazo. En dicho estado de resistencia, el páncreas, produce una mayor cantidad de insulina, como mecanismo de balance y para compensar de forma positiva el desarrollo del embarazo.¹³ Sin embargo, en un escenario patológico, ese exceso de insulina producido por el páncreas, no logra cubrir los requerimiento para ejercer una acción biológica adecuada, de manera que las células beta, liberen aún más cantidad de esta hormona, con la finalidad de normalizar los aumentos de glucosa a nivel sistémico materno y compensar los diferentes cambios energéticos fetales.¹⁴

Como efecto de esta adaptación anómala, el feto recibe un exceso de glucosa y la madre no puede regular sus niveles adecuadamente a medida que avanza el embarazo, causando desarrollo de complicaciones como la macrosomía fetal, la hipoglucemia neonatal, la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM posterior a la gestación entre otras complicaciones.¹⁴

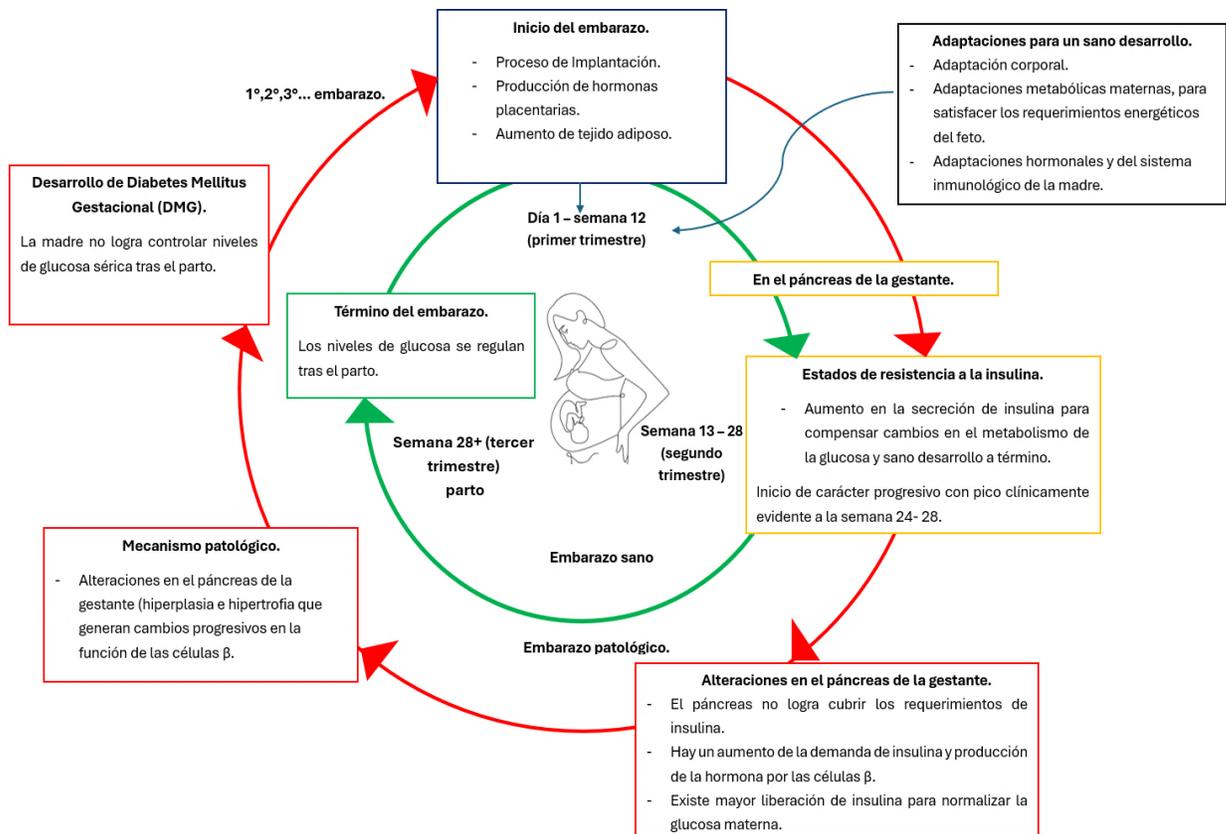


Imagen 2. Alteraciones y cambios metabólicos que se experimentan durante el embarazo, que pueden llevar al desarrollo de DMG. Fuente: elaboración propia basada en información de Román. et al.¹¹, Dulski. et al.¹², Kampmann. et al.¹³, McIntyre. et al.¹⁴

1.5. Factores de riesgo.

Existen otros factores implicados en el desarrollo de la DMG que son similares a los observados en la DM2. En los que se destacan la etnicidad, la edad materna avanzada, el sobrepeso y la obesidad previos al embarazo, la historia familiar en primer grado de DM2, el estilo de vida sedentario o desórdenes hormonales previos al embarazo como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), y la multiparidad. A continuación, se describe cada uno de los factores de riesgo.

1.5.1. Etnicidad.

Las características de la población pueden contribuir a la variabilidad para el desarrollo de la DMG. En estudios previos, se ha observado una variada y elevada prevalencia según la etnia o el origen geográfico.¹⁵ Siendo la más alta entre las mujeres de origen filipino (10,9%) y las asiáticas (10,2%), seguidas de las hispanas (6,8%), las blancas no hispanas (4,5%) y las afroamericanas (4,4%) .⁵

Un estudio realizado en E.U.A, encontró que las tasas de DMG eran más altas entre las mujeres asiáticas (7%), seguidas por las nativas estadounidenses (5.65%) y las latinas (5%). Relacionando a la etnicidad con la presencia de polimorfismos genéticos poblacionales, que predisponen a la población a sufrir diversos padecimientos crónicos como, la obesidad, dislipidemias, resistencia a la insulina y DMG.¹⁶

En México las mujeres gestantes o en edad reproductiva, únicamente son consideradas por los organismos de salud como una población de alto riesgo para el desarrollo de DMG, debido a los factores predisponentes en la población.⁵

1.5.2. Edad materna avanzada.

Se define como edad materna avanzada, cuando la mujer cursa en la edad igual o superior a los 35 años un embarazo, y se considera la edad mayor de los 45 años como el grupo de edad con mayor riesgo. La incidencia de diabetes gestacional en pacientes de edad materna avanzada se reporta en 12.6%, mientras que en las mujeres con edad mayor 45 años se presenta una incidencia del 19.3%.¹⁷

Se ha encontrado que las mujeres de edad materna avanzada presentan el riesgo de complicaciones obstétricas, en los cuales se incluyen

principalmente a la DMG o trastornos hipertensivos (como preeclampsia, eclampsia), parto pretérmino y muerte fetal o maternal.¹⁸⁻¹⁹

1.5.3. Sobrepeso u obesidad previo al embarazo.

El sobrepeso es una afección que va en aumento y es un factor latente en la población en edad reproductiva. Esta afección se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa y masa visceral, la cual aumenta el riesgo de DM2.²⁰ cuando esta condición se presenta en el embarazo, existe una mayor probabilidad de que las mujeres gestantes desarrollen resistencia a la insulina y por ende DMG.

La organización mundial de la salud (OMS) define al sobrepeso en adultos, cuando se presenta un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 Kg/m²; y a la obesidad cuando se tiene un IMC igual o superior a 30 Kg/m², adecuándose a la edad, sexo y estatura del individuo.²⁰

1.5.4. Historia familiar en primer grado de DM2.

Existen factores adicionales para el riesgo de DMG, entre ellos los antecedentes familiares de DM2 en primer grado, ya que esta puede desarrollarse como resultado de una alterada sensibilidad a la insulina y de una disfunción en las células β del páncreas, causada por el estrés metabólico del embarazo, este factor es importante, pues su asociación es significativa para la evaluación del riesgo, sobre todo para evaluar la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades y complicaciones durante la gestación.²¹ Es importante señalar que en este factor influyen otros, que van asociados con la genética materna - paterna y la propensión de heredar genes de predisposición a DM2.¹⁶

1.5.5. Estilo de vida sedentario.

El sedentarismo se entiende como un estilo de vida carente de movimiento o de actividad física (AF). La OMS, define como sedentarios o personas inactivas, a aquellas que realizan menos de 90 minutos de actividad física a la semana.²² La inactividad física y los incorrectos hábitos de alimentación con el tiempo causa un incremento del peso corporal (obesidad), que con el paso del tiempo pueden llegar al desarrollo enfermedades metabólicas, como el aumento de la presión arterial, dislipidemias y estados de inflamación crónica.²³

1.5.6. Síndrome de ovario poliquístico (SOP).

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las alteraciones endocrinas más comunes en mujeres en edad fértil, que afecta en un 6 o 7% de esta población. Se trata de una enfermedad heterogénea, cuyas características son el exceso de andrógenos y la disfunción ovulatoria.²⁴

Diversos estudios han relacionado el exceso de andrógenos con una gran cantidad de comorbilidades, las pacientes con este síndrome tienen un mayor riesgo de resistencia a la insulina, DM2 y síndrome metabólico. Este riesgo se incrementa también con otros factores conocidos, como la obesidad y la carga genética de predisposición a DM.²⁵

1.5.7. Multiparidad.

En el embarazo, la actividad metabólica materna sufre cambios que se relacionan al aporte energético, para el desarrollo y sana concepción del recién nacido; en donde el páncreas materno debe adaptar la producción de insulina como mecanismo de balance.¹¹ En cada embarazo cursado, la gestante genera hiperplasia e hipertrofia de las células β pancreáticas, esto debido al aumento en la proliferación y apoptosis celular, dichas adaptaciones se relacionan con

un grado mayor riesgo de resistencia insulina debido a que el efecto compensatorio desaparece, manifestándose la diabetes gestacional.²⁶⁻²⁷

1.6. Mecanismos implicados en el desarrollo de DMG.

Como se describió, los mecanismos en la etiología en la DMG se relacionan principalmente con las alteraciones que sufren las células β pancreáticas y una mala respuesta en la producción y acción biológica de la hormona, destacando la resistencia a la insulina.¹³⁻¹⁴

Entre los mecanismos descritos se destacan la producción de hormonas placentarias, así como la secreción de adipocinas (hormonas del tejido adiposo), los procesos inflamatorios de bajo grado, el estrés oxidativo y los factores genéticos como posibles causas del desarrollo de esta complicación obstétrica. (Imagen 3)

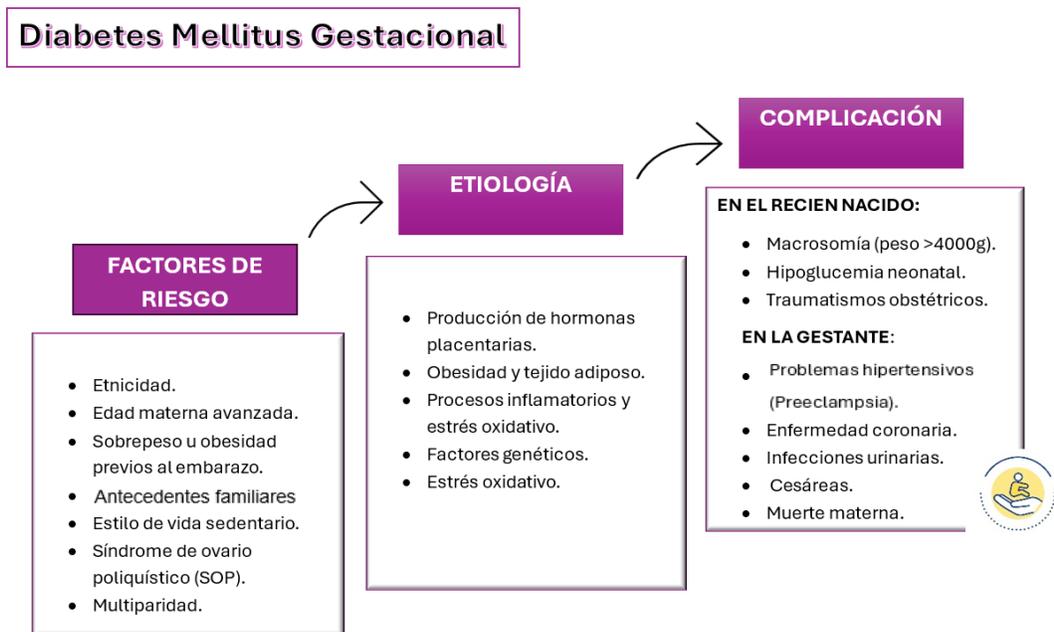


Imagen 3. Factores de riesgo, etiología y complicaciones asociadas en la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Fuente: Elaboración propia con información basada en Hedderson. et al.¹⁵, Bryant. et al.¹⁶, Flores-López. et al.¹⁷, Morales. et al.¹⁸, Magnu. et al.¹⁹, WHO²⁰, Monod. et al.²¹, WHO²², Vázquez-Morales. et al.²³, Vrbikova. et al.²⁴, Rieck. et al.²⁶, Sánchez. et al.²⁷

1.6.1. *Hormonas placentarias.*

La placenta es un órgano endocrino activo, su función es crucial para el desarrollo embrionario, la adaptación del metabolismo materno, del sistema endocrino y del sistema inmunitario durante el embarazo.²⁸

Como se ha descrito anteriormente, los cambios en la sensibilidad a la insulina durante el embarazo pueden estar influenciados en parte por cambios hormonales previos como es el caso del SOP.²⁵ Pero también se ven influenciados directamente por la producción de hormonas en la placenta, la cual, en su papel principal como órgano endocrino, sintetiza y secreta hormonas que regulan el crecimiento fetal y actúa como una interfaz entre el ambiente materno – fetal.

Se ha sugerido que los posibles vínculos entre la placenta y la resistencia a la insulina están mediados principalmente por la secreción aumentada y desregulada de hormonas como la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario humano (hPL), la hormona de crecimiento placentaria humana (hPGH), los estrógenos, la progesterona, la prolactina, el estradiol y el cortisol, o por citocinas y adipocinas en la circulación materna.²⁸ (Imagen 4)

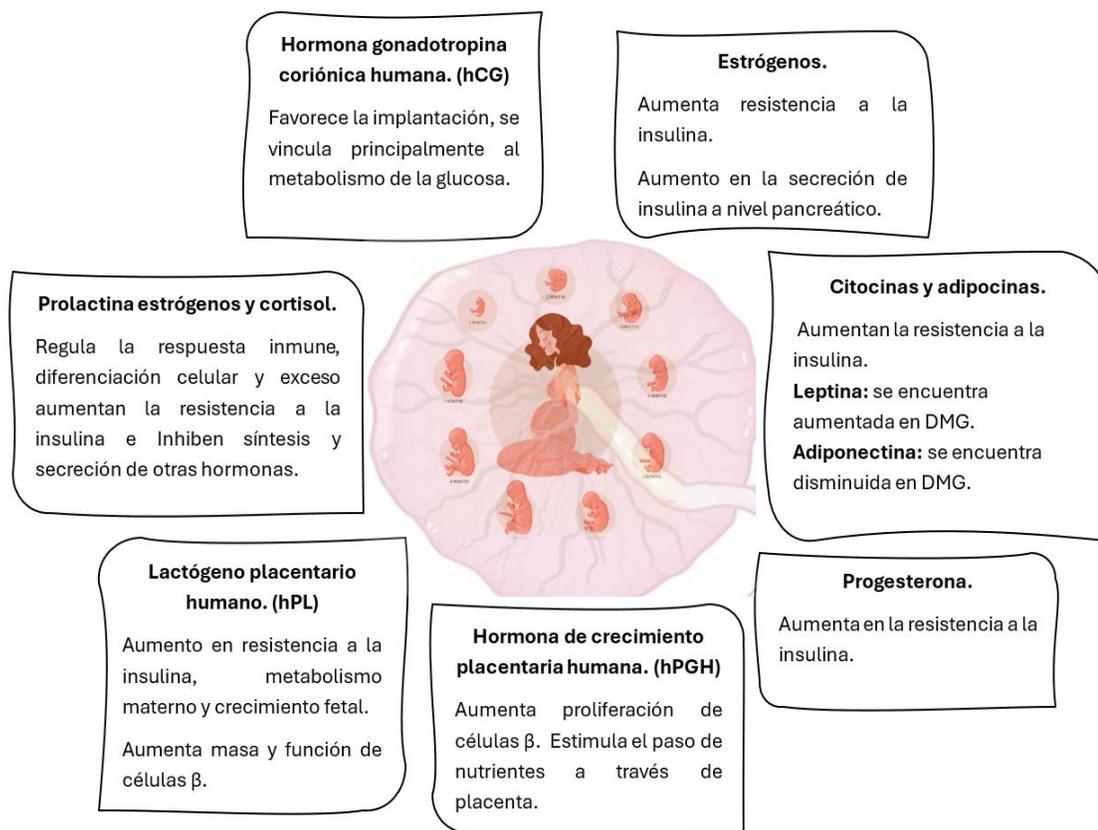


Imagen 4. Papel de la placenta como órgano endocrino, producción de hormonas peptídicas tales como la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), el lactógeno placentario humano (hPL), la hormona de crecimiento placentaria humana (hPGH), y hormonas esteroideas como Estrógenos, Progesterona, Prolactina, Cortisol y Estradiol. Estimulación de citocina y adipocinas, leptinas y adiponectinas. Que participan activamente el metabolismo de la glucosa favoreciendo la resistencia a la insulina durante el embarazo. Fuente: modificación de acuerdo con información de Stern. et al.²⁸

1.6.2. *Obesidad y tejido adiposo.*

En la actualidad, la obesidad es considerada otra de las condiciones más frecuente en la edad reproductiva y se describe como una condición inflamatoria de bajo grado, que con el tiempo causa hipertrofia en las células del tejido, dicha hipertrofia es dada por una acumulación excesiva de tejido adiposo, que suele

surgir cuando hay una ingesta excesiva de dieta hipercalórica con un bajo gasto energético e IMC elevado.^{3,20}

La obesidad durante el embarazo tiene consecuencias adversas a corto y largo plazo tanto para la madre como para el niño. En las mujeres de edad reproductiva, esta condición puede causar problemas de infertilidad y, en las primeras etapas de la gestación, puede provocar abortos espontáneos o anomalías congénitas, metabólicamente, las mujeres con obesidad presentan mayor resistencia a la insulina, que se manifiesta clínicamente en los últimos meses de la gestación, como intolerancia a la glucosa y sobrecrecimiento fetal.²⁹

Desde el punto de vista inmunológico se ha demostrado que existe una relación estrecha entre la obesidad, el tejido adiposo y la inflamación sistémica con el desarrollo de DMG.³⁰ (Imagen 5)

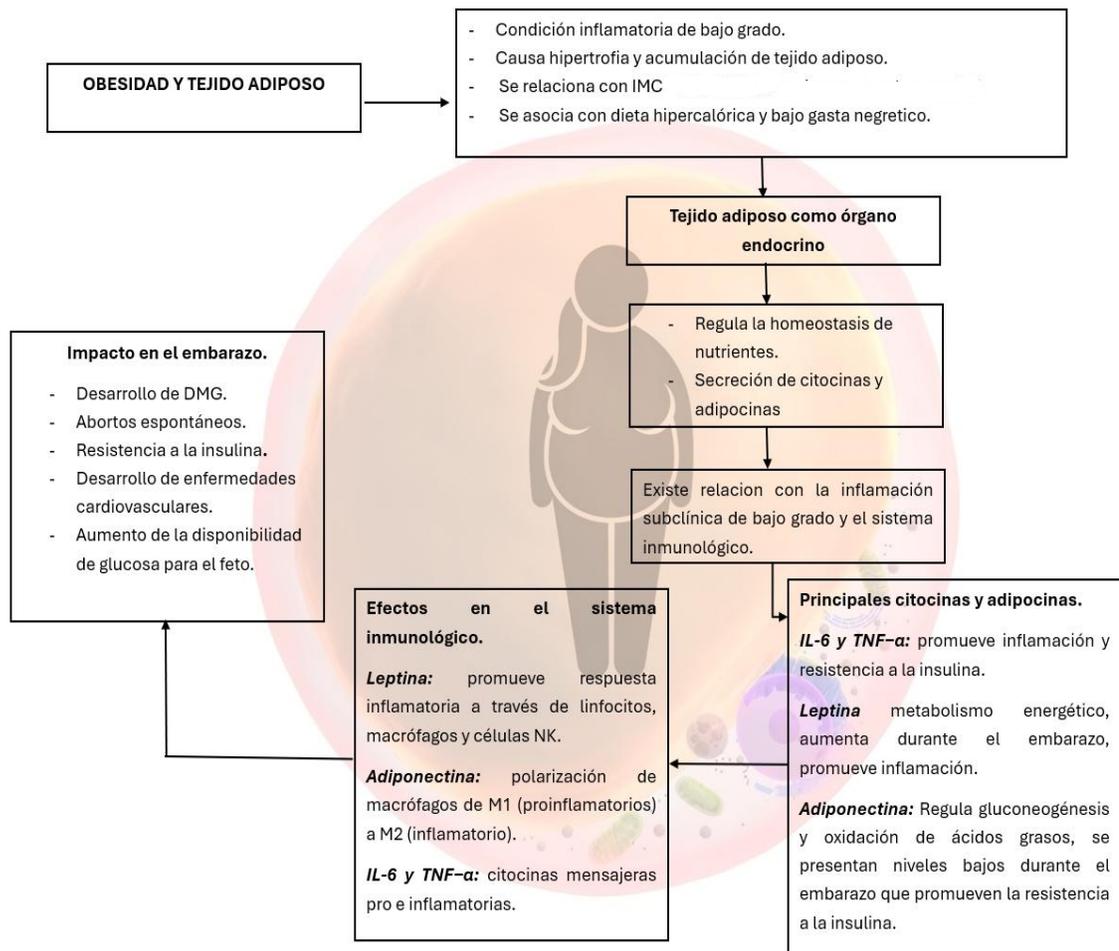


Imagen 5. Papel del tejido adiposo como órgano endocrino y su relación con la inflamación crónica de bajo grado. Fuente: Elaboración propia con información basada en: WHO²⁰, Domínguez et al.²⁹, Pantham. et al.³⁰, Yadav. et al.³¹, Pérez-Pérez. et al.³², La Cava. et al. ³³, Liu. et al.³⁴, Tessier. Et al.³⁵, Pérez-Pérez. et al.³⁶, Martínez-Hernández. et al.³⁷, Gómez-Romero. et al.³⁸, Soto. et al³⁹, López-Quintero. et al.⁴⁰, Elissondo. et al.⁴¹, Fang. et al.⁴², Noreña.et al.⁴³ Chylikova. et al.

El tejido adiposo es considerado un órgano endocrino que regula la homeostasis de nutrientes y se involucra directamente con su unidad funcional, los adipocitos, para liberar y producir citocinas que regulan la inflamación y la sensibilidad a la insulina; entre estas citocinas se encuentra el factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) o adipocinas como la leptina y la adiponectina.^{30,31}

En puntos más específicos, se realiza el papel de estas dos últimas adipocinas; describiendo a la leptina como citocina de interés. Esta es descrita como una molécula que regula el metabolismo energético y el sistema inmunológico, ya que sus receptores se expresan en todas las células del sistema inmunitario. La leptina deriva de los adipocitos y la placenta, desempeñando un rol en la inmunomodulación durante el embarazo.

La leptina posee un papel dual, ya sea como hormona o como citocina; como hormona, influye en múltiples funciones endocrinas como la secreción de insulina o la regulación del metabolismo, además su función para modular la homeostasis energética a través de mecanismos que influyen la termorregulación. Como citocina, promueve respuestas inflamatorias.³²

Es capaz de unirse a su receptor expresado en las células del sistema inmune (linfocitos, células NK, monocitos/macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y eosinófilos), y por consecuencia, tener una participación en procesos de activación, proliferación, maduración y producción de mediadores inflamatorios.³²

La activación del receptor de leptina es mediada a través de diferentes vías de transducción entre las que se encuentran STAT-3, PI3K, P38/MAPK y para producir una señal que desencadene su función óptima, debe unirse a un receptor (LEPR). Actualmente se han descritos 6 isoformas diferentes (que engloban de la isoforma a la isoforma f), las cuales son producidas por splicing alternativo de ARN. Dentro de estas 6 isoformas la única capaz de activar por completo las vías de señalización del LEPR es la isoforma LEPRb (isoforma larga), mientras que las otras (isoformas cortas) sólo activan parcialmente su

señalización. La isoforma larga es la única que posee receptores intracelulares necesarios para la activación.³³

Durante la gestación, sus valores aumentan, particularmente en el segundo trimestre y disminuyen después del parto, dicho aumento sugiere que durante este periodo ocurre un estado de resistencia a la leptina, realzando su importancia funcional durante el embarazo y su relación estrecha con el aumento del tejido adiposo.³⁴

Otras implicaciones de la leptina son; en la regulación de la función ovárica, la maduración de los ovocitos y el desarrollo embrionario, así como en el proceso de implantación; pues al producirse en la placenta por el trofoblasto placentario, y en tejido adiposo materno, se ve involucrada en mecanismos inflamatorios relacionados con la resistencia a la insulina, debido a su papel de citocina.^{35,36}

Otra adipocina de interés es la adiponectina, la cual a nivel metabólico puede regular la homeostasis de glucosa y la resistencia a la insulina. La evidencia de modelos experimentales en animales ha demostrado que la administración de adiponectina reduce la hiperglucemia potenciando la actividad de la insulina; asimismo, en presencia de obesidad, aumenta la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular y reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa, ácidos grasos libres y triglicéridos.³⁷ En concordancia con estas observaciones, a deficiencia de la leptina, la adiponectina mejora positivamente el metabolismo de la glucosa, cuando se encuentra en una secreción óptima, sin embargo, cuando no existe una expresión adecuada asociada a la muy baja producción de esta hormona, se relaciona con el desarrollo resistencia insulínica exacerbada y consecuencias metabólicas negativas.³⁸⁻³⁹

Bioquímicamente se describe como una proteína constituida por 244 aminoácidos, cuyo gen codificante se encuentra localizado en el cromosoma 3q27, un locus de susceptibilidad para DM2 y fenotipos de obesidad. Estructuralmente presenta similitudes con la citoquina TNF- α y se encuentra presente en el plasma sanguíneo, tejidos muscular o tejido óseo, en células como osteoclastos, linfocitos y órganos como hígado, ovarios y placenta.⁴⁰

La mayor parte de la adiponectina se encuentra en circulación en su forma globular, pero también se puede encontrar en distintas formas moleculares.⁴⁰ Su mecanismo de acción es, sobre la vía de cinasa dependiente de AMP (AMPK), el cual es un regulador negativo de mTOR, molécula que regula la degradación del sustrato de receptor de insulina-1 (IRS-1). Los efectos de la adiponectina en la sensibilidad a la insulina parecen estar mediados, en parte, por su capacidad de activar la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) la cual conduce al aumento en la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa en el tejido muscular y en hígado. produciendo la inhibición de la gluconeogénesis.⁴¹

La adiponectina presenta diversas propiedades biológicas y, por lo tanto, diferentes blancos tisulares; Para poder ejercer sus propiedades debe unirse a ciertos receptores específicos como lo son AdipoR1(musculo esquelético), AdipoR2 (hígado); dichos receptores están comprometidos en los efectos relacionados con resistencia insulínica y procesos inflamatorios.⁴²

Durante el embarazo, la secreción de adiponectina disminuye gradualmente, pero en las mujeres que presentan factores de riesgo como la obesidad, usualmente exhiben niveles aún más bajos de adiponectina circulante, ya que al correlacionarse su secreción en función de la masa corporal y, el aumento del tejido adiposo, los niveles séricos de esta disminuyen. Lo cual promueve una estimulación anómala y desempeña un papel importante en los

mecanismos de señalización y aumento de la resistencia a la insulina, aspecto que favorece el aumento en la provisión de glucosa para el feto.⁴³

En otro aspecto, en cuanto al tejido adiposo, se ha descrito que el desarrollo de hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos puede causar hipoxia y la activación de diversas respuestas de sistema inmune o procesos relacionados con el estrés oxidativo e inflamación crónica.

A grandes rasgos en este último proceso, se ha descrito que, en complicaciones metabólicas, que cursan con inflamación crónica, como lo es la obesidad, existe un grado alto de infiltración de macrófagos M1 (antiinflamatorios) en tejido adiposo, dicha infiltración promueve la polarización de estas células presentes, hacia el fenotipo M2 (inflamatorio). Atenuando así la expresión del fenotipo M1, quienes juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune durante la gestación.⁴⁴

1.6.3. Procesos inflamatorios y estrés oxidativo.

El embarazo se acompaña de un estado de inflamación sistémica de bajo grado, en el cual sistema inmunitario innato materno se estimula, mientras que el sistema inmunitario adaptativo se encuentra suprimido, generando un equilibrio de aceptación de la madre hacia el feto, dicho equilibrio es estrictamente regulado entre las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias para favorecer la correcta implantación y desarrollo normal del mismo.⁴⁵

La relación entre la DMG y los procesos inflamatorios no es del todo clara, la evidencia publicada, sugiere que la inflamación crónica en pacientes con DMG puede causar una regulación anormal de la señalización de la insulina y que las citocinas inflamatorias juegan un papel importante en el desarrollo de esta. Se deduce que las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor nuclear kappa B (NF- κ B) pueden influir e inducir de manera negativa vías metabólicas que conducen a un deterioro en la

señalización de insulina, al estimular la fosforilación de serina en el substrato 1 del receptor de insulina (IRS-1).⁴⁶

Cuando existe inflamación inducida por la obesidad, esta, altera el perfil de las células inmunitarias favoreciendo un ambiente inflamatorio en el tejido adiposo, el hígado y el páncreas causando infiltración de macrófagos en el tejido.⁴⁷ La obesidad en el embarazo y la diabetes gestacional se han relacionado con la alteración de varios mediadores inflamatorios. Se ha encontrado evidencia de que pacientes que cursan un cuadro de DMG e IMC elevado, presentan niveles altos de las células inmunitarias circulantes.³⁸

Se observa un aumento de macrófagos M2, neutrófilos, células T, células B y mastocitos en los tejidos adiposos viscerales (VAT), y citocinas proinflamatorias como el TNF- α , proteína c reactiva (PCR), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), interleucina-6 (IL-6), IL-1 β , IL-18, E-selectina, interferón- γ (IFN- γ) e inhibidor activador del plasminógeno 1 (PAI-1).⁴⁷ Por lo tanto, el manejo de estos procesos inflamatorios podría ser beneficioso para el descubrimiento temprano de la diabetes gestacional.

En otro punto, el estrés oxidativo es otro de los mecanismos que influyen de manera indirecta en el desarrollo de la DMG. Este mecanismo es descrito como el resultado de un desequilibrio metabólico entre la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (ERN) en función de sus procesos de eliminación por los sistemas antioxidantes o radicales libres.⁴⁸

Las ROS están ampliamente implicadas en los procesos de señalización en actividad celular e inducción de la apoptosis como una respuesta de regulación inmunitaria. Entre las especies de ROS, se destacan principalmente el radical hidroxilo (HO⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el anión superóxido (O₂⁻) y entre las ERN, se encuentra el óxido nítrico (NO), como el más

característico, y sus moléculas derivadas como el peroxinitrito ($-OONO$) y el dióxido de nitrógeno (NO_2).^{49,50}

Los mecanismos antioxidantes más importantes sé que se describen principalmente en la literatura, destacan a los sistemas aclaradores de ROS/ERN y sus precursores; Las uniones catalíticas de metales iónicos para formar ROS; y La generación/regulación de antioxidantes endógenos.⁴⁸

Todos los mecanismos antioxidantes se forman de manera natural cuando el oxígeno y el nitrógeno son liberados en procesos aeróbicos mitocondriales, pero cuando la capacidad antioxidante mitocondrial es rebasada, el aumento y la acumulación de estas especies conducen al estrés oxidativo, el cual genera un daño tisular, ya sea de forma reversible e irreversible dependiendo la exposición, en todo tipo de biomoléculas como lípidos, proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos, tejido de órganos como el pancreático o sistema vascular (venas capilares) en cerebro y corazón.⁵⁰
(Imagen 6)

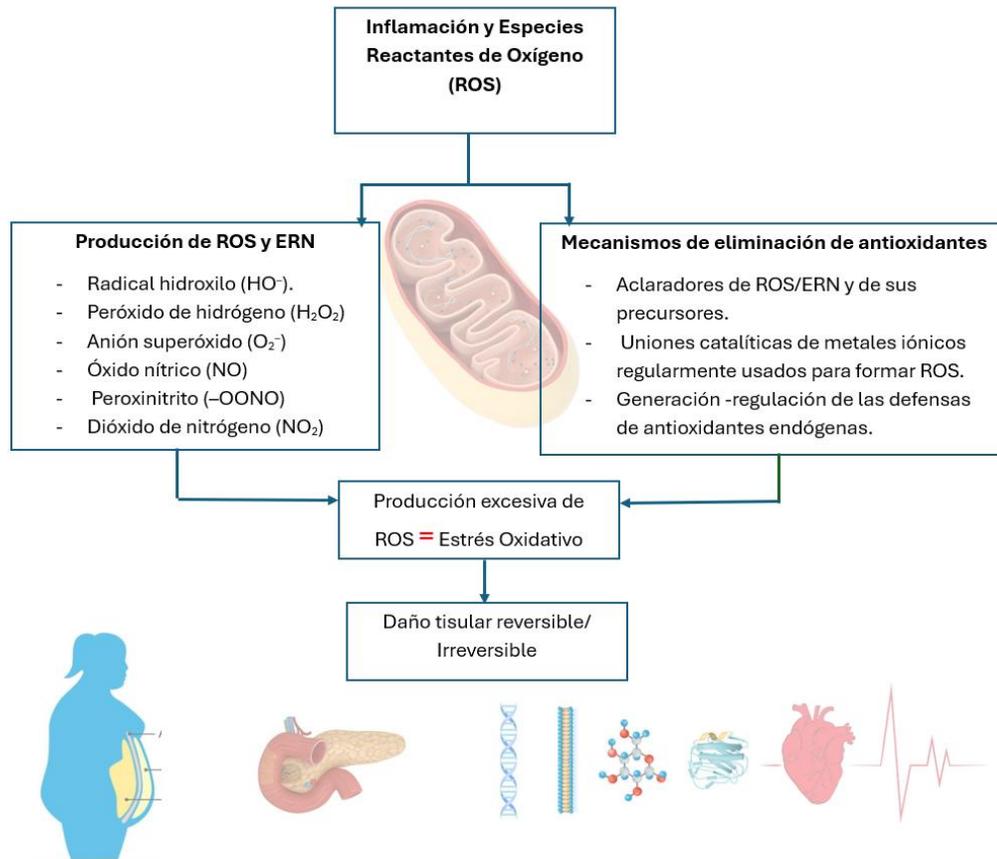


Imagen 6. Mecanismos antioxidantes mitocondriales, producción de ROS, y estrés oxidativo. Fuentes: Elaboración propia con información basada en Barañaos. et al.⁴⁵, Xu. et al.⁴⁶, Panthama. et al. ⁴⁷, San-Miguel. *et al.*⁴⁸ Darenskaya et al.⁴⁹, Olvera-Granados. et al.⁵⁰

Estudios sobre la fisiopatología de la DM, han evidenciado la importancia que tiene el exceso en la producción de radicales libres con la disfunción de las células beta pancreáticas; sobre todo en la DM1, donde se produce una citotoxicidad importante debido al ataque del sistema inmune mediado por células T y los macrófagos, quienes se infiltran en los islotes de Langerhans y dan paso a la secreción de citocinas inflamatorias, induciendo una producción de ROS no regulada, causando daño a las células beta, este daño tisular da paso a un proceso de apoptosis en las células de los islotes pancreáticos, afectando la producción de insulina y vías de señalización.⁵¹

Al igual que la respuesta inflamatoria mediada por citocinas inflamatorias, los procesos mediados por ROS representan actualmente significancia clínica relevante, a estos exacerbar la respuesta inflamatoria y desencadenar la activación de células de la respuesta inmune y secreción de citocinas.⁵²

Por último, aunque estos efectos solo han sido descritos mayormente en pacientes que cursan DM1 y DM2, no se descarta que dichos mecanismos puedan influir de manera indirecta en el desarrollo de la DMG

1.6.4. Factores genéticos.

La DMG es de herencia poligénica y en su manifestación clínica influyen distintos genes relacionados a la susceptibilidad, además de otros factores ya descritos con anterioridad. Diferentes autores han descrito genes y variantes alélicas particulares que se relacionan con este padecimiento, vinculando algunos de estos, principalmente con el riesgo de padecer DM.⁵³ (Tabla 2)

En un inicio, los genes que se relacionaban al desarrollo de DMG eran similares a los relacionados con la DM2, como el gen de la calpaína-10, el gen que codifica para el receptor 1 de sulfonilurea (SUR1) o genes MODY que codifican para enzimas glucocinasas y los factores de transcripción HNF1- α e IPF-1.

Ahora, se han encontrado otros factores genéticos asociados con el riesgo y prevalencia de desarrollar enfermedades metabólicas que llevan al desarrollo de DM. Con el paso del tiempo, debido a las variaciones evolutivas y la heredabilidad genética prevalentes en cada grupo poblacional, la expresión de genes relacionados con el desarrollo de DM2, se ha ido incluyendo de manera primordial, como un factor de escrutinio, a manera que este, se ha relacionado con la predisposición de resistencia a la insulina, y favorecer el desarrollo DM en el embarazo.³⁷

Estudios del genoma humano (GWAS, por sus siglas en inglés) asocian a más de 250 locis con la DM2 a nivel mundial y una pequeña parte de estos se relacionan con una mayor susceptibilidad de resistencia a la insulina. No existen estudios de asociación poblacional, que describan una relación única entre la resistencia a la insulina ocasionada por embarazo y el desarrollo de DMG, si no que, únicamente, se ha estudiado la asociación entre la alteración en los receptores de insulina y la función anormal de las células beta en respuesta a una glicemia alterada en la gestante.^{13,37,54} (Tabla 2)

En base a esto, se han detallado que los polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) se encuentran con mayor frecuencia en mujeres que han desarrollado DM2 posterior al parto. Al año 2012 se describieron variantes alélicas en los genes CDKAL1 y MTNR1B que se asocian con la diabetes gestacional en mujeres coreanas, y se han identificado otros genes relacionados a esta complicación como el gen *TCF7L2*, el cual codifica proteínas que actúan como factor de transcripción, implicado en la secreción de insulina y el gen *KCNJ11* que regula el canal interno de potasio, también se describió dos nuevas asociaciones entre la respuesta alterada a la glucosa en el embarazo y dos loci genéticos (*HKDC1* y *BACE2*).^{13,55}

Gen	Función	Artículo	Referencia Bibliográfica
<i>TCF7L2</i>	Relacionado con la secreción de insulina y metabolismo de la glucosa.	Variantes genéticas y riesgo de diabetes mellitus gestacional: una revisión sistemática.	Zhang. et al. 2013. ⁵⁵

MTNR1B.	Relacionado con la resistencia a la insulina y alteraciones en la secreción de insulina.	La variación genética en MTNR1B se asocia con la diabetes mellitus gestacional y contribuye solo al nivel absoluto de compensación de células beta en los Mexicoamericanos.	Ren. et al. 2014. ⁵⁶
IRS1	Regulación de la señalización de insulina y resistencia a la insulina en tejidos periféricos.	Polimorfismos aminoácidos del sustrato del receptor de insulina-1 en diabetes mellitus no insulino dependiente.	Almind. et al. 2019. ⁵³
PPARg	Regulación del metabolismo de lípidos y sensibilidad a la insulina.	Evaluación del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARg en mujeres con diabetes mellitus gestacional.	Rodríguez. et al. 2023. ⁵⁷
KCNJ11	Modulación del canal de potasio asociado a la secreción de	Diabetes mellitus neonatal y mutación del gen <i>KCNJ11</i> :	Orío Hernández

	insulina en células β .	presentación de un caso familiar.	M. et al. 2008. 58
CDKAL1	Asociado con la proliferación y función de las células β pancreáticas.	Polimorfismo genético sobre la susceptibilidad a la diabetes mellitus gestacional en mujeres embarazadas: una revisión sistemática y metanálisis.	Hossein. et al. 2023. ⁵⁹
GCK	Regula el glicólisis en hígado, estimulación de células β y participa en el metabolismo de glucosa.	Un caso especial de diabetes mellitus gestacional.	Sharona. et al. 2008. ⁶⁰
ADIPOQ	Codifica adiponectina, influye en la sensibilidad a la insulina y metabolismo energético.	Estructura, señalización y regulación de la adiponectina en relación con la sensibilidad a la insulina y diabetes	López-Quintero. et al. 2022. ⁴⁰

		gestacional: Hallazgos clínicos y genéticos.	
LEP	Codifica leptina, relacionada con la regulación energética y la resistencia a la insulina.	Leptina e insulino-terapia en la diabetes gestacional y terapia con insulina en la diabetes gestacional.	Álvarez Ballano. et al. 2006. ⁶¹
HKDC1	proteína con actividad hexoquinasa se asocia el metabolismo de la glucosa. el equilibrio de nutrientes, la sensibilidad a la insulina, y la gluconeogénesis.	El papel del dominio hexoquinasa que contiene proteína-1 en la regulación de la glucosa durante el embarazo.	Zapater. et al. 2021. ⁶²

BACE2	proteasa que se expresa en el cerebro, pero también en el páncreas, donde desempeñar un papel fisiológico y modulación de las alteraciones de células β .	La supresión de BACE2 promueve la supervivencia y la función de las células β en un modelo de diabetes tipo 2 inducida por la sobreexpresión de polipéptidos amiloides de los islotes humanos.	Alcarraz-Vizán. et al. 2017. ⁶³
--------------	---	--	--

Tabla 2. Genes estudiados en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) que se relacionan con la diabetes mellitus Gestacional (DMG) Fuente: elaboración propia basada en información obtenida de López-Quintero. et al.⁴⁰, Almind. et al.⁵³, Zhang. et al.⁵⁵, Ren. et al.⁵⁶, Rodríguez. et al.⁵⁷, Orío Hernández. et al.⁵⁸, Hossein Mahdizade. et al.⁵⁹, Sharona. et al.⁶⁰, Álvarez Ballano. et al.⁶¹, Zapater. et al.⁶², Alcarraz-Vizán. et al.⁶³

1.7. Relación de la Biometría Hemática Completa (BHC) e índices leucocitarios con la DMG.

Aún con toda la evidencia descrita, la etiología de la DMG no se puede definir como una sola o como causas específicas y puntuales; sino que se debe a la suma de varios factores de riesgo que la desencadenan u originan, como parte de los cambios fisiológicos del embarazo y a la predisposición genético de la gestante.

Sin embargo, dichos factores son estudiados actualmente, permitiendo tener información aún más detallada sobre estos mecanismos; de tal manera

que en la actualidad se han ido incluyendo diferentes alternativas de estudio enfocadas a entender la relación que existe entre el sistema inmune, los factores de riesgo y mecanismos de desarrollo, tomando relevancia las diferentes disciplinas desarrolladas en el laboratorio clínico y el empleo de estudios rutinarios como la biimetría hemática completa (BHC) o hemograma.

La BHC es una herramienta diagnóstica esencial que permite evaluar las principales líneas celulares de la sangre: los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. Este análisis estándar incluye una amplia variedad de parámetros que proporcionan información sobre el estado general de salud del paciente y permiten identificar alteraciones hematológicas asociadas a diversas patologías. En el contexto de la DMG, los parámetros de la BHC, en particular los índices leucocitarios, han demostrado tener un papel significativo como indicadores de inflamación e inmunidad alterada, lo que puede contribuir al desarrollo y progresión de esta condición metabólica.⁶⁴

Como se expresa a lo largo de este escrito, el desarrollo de la DMG se tiende a asociar con la presencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado que afecta tanto al metabolismo de la glucosa como a la respuesta inmune materna.⁶⁵ En este contexto, los índices leucocitarios, como lo es la relación neutrófilos-linfocitos (NLR) y la relación monocitos-linfocitos (MLR), se han surgido como biomarcadores potenciales para evaluar la inflamación sistémica y predecir complicaciones relacionadas con la DMG.⁶⁴

Estudios recientes han mostrado que estos índices están significativamente elevados en mujeres con DMG en comparación con mujeres embarazadas sanas, lo que subraya su relevancia clínica. Es por esto, que se indaga en los comportamientos de elevación del perfil leucocitario, evidenciado las variaciones celulares presentes.⁶⁴⁻⁷¹ (Tabla 3).

Se han propuesto en particular a los recuentos absolutos de glóbulos blancos (WBC), neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, basófilos, la relación neutrófilos - Linfocitos (NLR) y la relación mononocitos-linfocitos (MLR) como marcadores oportunos y precisos de inflamación sistémica describiendo que su elevación se relaciona con la prevalencia de numerosas enfermedades, representando un novedoso marcador asociado a estados de inflamación subclínica.

A pesar de que han reportado resultados prometedores, las NLR y MLR son catalogados solo como coeficientes que refieren exclusivamente el número absoluto de neutrófilos/ monocitos y el número absoluto de linfocitos en circulación, sin ser tomados en cuenta en la práctica clínica para la evaluación de riesgo en la mujer gestante, representando un mayor impacto en otras patologías, como las cardiovasculares, oncológicas e infecciosas que cursan con mayor expresión de respuesta inmunitaria y no exclusivamente de DMG.⁶⁷

La aplicación clínica de estos hallazgos sugiere que la incorporación de los índices leucocitarios como parte del monitoreo rutinario de la BHC podría mejorar significativamente la capacidad para identificar a mujeres en riesgo de desarrollar DMG y sus complicaciones asociadas.⁷¹ Además, estos parámetros podrían facilitar el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas dirigidas a reducir la inflamación y mejorar los resultados maternos y neonatales.

Por último, el uso de los recuentos totales para el diagnóstico clínico de DMG en México es limitado y controversial, pocos autores los han propuesto como parámetros de relación de inflamación en la DMG o como predictor diferencial en otras patologías crónicas, sin embargo, basándose en la evidencia obtenida en otros países, no se descarta una relación significativa como nuevos marcadores relacionados a inflamación crónica de bajo grado en este grupo de estudio.

Autor/Año de Publicación	Artículo	Resultados
Liu. et al. 2023. ⁶⁴	Importancia clínica del hemograma completo, la proporción de neutrófilos a linfocitos y la proporción de monocitos a linfocitos en la diabetes mellitus gestacional.	Se observaron diferencias significativas en los niveles sanguíneos de WBC, NEU, LYM, MON, RBC, HGB, NLR y MLR entre los grupos con diabetes gestacional y control ($P < 0,05$).
Sargin. et al. 2016. 66	Relación de neutrófilos/linfocitos y de plaquetas/linfocitos: ¿son útiles para predecir la diabetes mellitus gestacional durante el embarazo?	El aumento en el recuento de leucocitos es un marcador importante para la DMG, proporcionando evidencia de inflamación subclínica ($p < 0,05$).
Wang. et al. 2020. 67	El recuento elevado de neutrófilos en el primer trimestre está estrechamente asociado con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional materna y resultados	No se encontraron diferencias significativas en los recuentos absolutos de los grupos DMG. NLR y MLR mostraron mejor precisión diagnóstica para síntomas clínicos

	adversos del embarazo.	maternos y del recién nacido. Reflejan inmunoinflamación sistémica.
Pace. et al. 2021. ⁶⁸	Asociación entre la proporción de neutrófilos-linfocitos y la diabetes gestacional: una revisión sistemática y metanálisis.	Se observó un aumento significativo en la NLR entre los grupos DMG y control (DME = 0,584; IC 95%, 0,339-0,830). Se aplicó un modelo de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad significativa entre estudios ($I^2 = 89,12\%$).
Fagninou. et al. 2022. ⁶⁹	Valor predictivo de las células inmunes en el riesgo de diabetes mellitus gestacional: un estudio piloto.	Los números totales de leucocitos, linfocitos y plaquetas fueron significativamente altos en mujeres con DMG. Proporciones como linfocitos/HDL-C y granulocitos/HDL-C fueron mayores en mujeres con DMG.
	Un nuevo marcador predictor de diabetes mellitus gestacional: la	Los recuentos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos y

Sahin. et al. 2022. ⁷⁰	relación neutrófilos/linfocitos en el primer trimestre.	NLR fueron significativamente mayores en DMG en el 1er y 3er trimestre ($p < 0,001$). Hubo correlación positiva entre NLR en el 1er y 3er trimestre.
Bozbay. et al. 2024. ⁶⁵	El papel del índice de inmuno-inflamación sistémica del primer trimestre para la predicción de la diabetes mellitus gestacional.	Valores del índice de inmuno-inflamación sistémica y la relación linfocitos-monocitos fueron significativamente más altos en pacientes con DMG que en controles sanos ($p = 0,033$, $p = 0,005$).
Baki Yıldırım, et al. 2024. ⁷¹	La relación monocitos-lyfocitos al inicio del segundo trimestre es un predictor de diabetes mellitus gestacional.	La diabetes gestacional se asoció positivamente con MLR ($p = 0,02$), independientemente de la edad materna, paridad y IMC.

Tabla 3 Resumen de artículos en los que se determinaron índices leucocitarios en pacientes con DMG. Fuente: Elaboración propia basa en información obtenida de Liu. et al.⁶⁴, Bozbay et al.⁶⁵, Sargin. et al.⁶⁶, Wang. et al.⁶⁷, Pace. et al.⁶⁸, Fagninou. et al.⁶⁹, Sahin. et al.⁷⁰, Baki Yıldırım. et al.⁷¹

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

En México, la DMG es un problema de salud de alta prevalencia representando el 90% de los casos en mujeres gestantes, es denominada como la complicación obstétrica más común del embarazo, la cual se relaciona con resultado adversos maternos y neonatales.

Actualmente a nivel mundial, se describen factores de riesgo como la etnicidad, la edad materna avanzada, el sobrepeso u obesidad, la historia familiar en primer grado de DM2, el estilo de vida sedentarios y la multiparidad, que se ven involucrados con las probables etiologías de la DMG.

Debido a esto, surge el interés de entender su fisio-patogenia y relacionar la vertiente hematológica para explicar de manera generalizada, la relación que existe entre los procesos inflamatorios y el desarrollo de DMG.

3. JUSTIFICACIÓN.

Diversos estudios han encontrado una relación entre los perfiles de células inmunitarias circulantes medidos a través de la BHC y el desarrollo de DMG. Sin embargo, éstos han sido realizados en población europea y asiática. Es importante realizarlo en nuestra población, que se caracteriza por una elevada frecuencia de factores de riesgo de DMG, entre los que destaca la obesidad.

Lo anterior permitirá hacer en un futuro próximo un estudio prospectivo que evalúe el valor predictivo de los índices MLR y NLR para el desarrollo de DMG y promover su utilidad.

4. OBJETIVO.

4.1. Objetivo general.

Comparar los niveles de células inflamatorias circulantes y los índices MLR y NLR entre mujeres que cursan con DMG y mujeres que cursan un embarazo con tolerancia normal de glucosa.

5. HIPÓTESIS.

Los niveles de células inflamatorias circulantes y los índices MLR y NLR son más elevados en pacientes que cursan con DMG en comparación con las que cursan una gestación sana.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para identificar si los datos obtenidos se distribuían de manera normal.

Debido a la distribución no paramétrica de los datos, éstos se muestran en las Tablas y Figuras de cajas como mediana y rangos intercuartílicos.

Para evaluar una diferencia entre los dos grupos de estudio se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL).

Las variables clínicas estudiadas fueron:

Variables antropométricas.

- *Peso previo al embarazo según el IMC:* variable cuantitativa expresada en Kg/m².
- *Ganancia de peso gestacional:* Variable cuantitativa expresada en Kg.

Variables obstétricas.

- *Edad de la gestante:* variable cuantitativa expresada en años cumplidos al momento de la gestación.
- *Edad gestacional:* variable cuantitativa expresada en semanas cumplidas de gestación.

7. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se desarrolló un estudio transversal comparativo, tomando en cuenta, una población de estudio constituida por 100 mujeres embarazadas, 50 que cursaron un embarazo con DMG y 50 mujeres con tolerancia normal de glucosa, programadas para cesárea electiva a término (>37 semanas de gestación) y emparejadas por edad.

7.1. Características de la población en estudio.

Los criterios de inclusión fueron principalmente mujeres con un embarazo único de al menos 18 años, programadas para cesárea electiva a término (>37 semanas de gestación).

Para definir el grupo de mujeres con DMG se utilizaron los criterios de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG) para la prueba de tolerancia a la glucosa de 2h con carga de 75g, entre la semana 24 y 28 de gestación.

Se excluyeron del estudio las mujeres con diabetes o hipertensión pregestacional, enfermedades autoinmunes, hepáticas, inmunosupresoras, renales, cardíacas, infecciosas o con hábitos de tabaquismo, alcoholismo y embarazos complicados por anomalías fetales.

8. MATERIALES Y MÉTODOS.

La información adicional obtenida para las diferentes variables analizadas en el estudio se recabó en base al expediente clínico de cada paciente. Este trabajo, se llevó a cabo de acuerdo con los principios Helsinki y fue aprobado por el comité de bioética y de revisión del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la ciudad de México (R-2018-785-026). Todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

8.1. Obtención de muestra sanguínea para sangre total.

La recolección de sangre total para la determinación de perfil leucocitario se realizó a través de extracción venosa periférica en tubo con EDTA de 5ml.

La práctica de punción sanguínea se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos en el protocolo hospitalario vigente, próximo a las cesáreas programadas para cada caso, respetando un ayuno nocturno mínimo de 8 horas máximo de 12, como requisito para la extracción en cada paciente seleccionada.

8.2. Métodos de trabajo.

Los ensayos para la obtención de los recuentos totales de células sanguíneas se determinaron en equipo automatizado Cell-Dyn Ruby (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.).

Para la obtención de resultados, previo al análisis estadístico, los cálculos de los niveles de células inflamatorias circulantes se realizaron dividiendo los

recuentos obtenidos para cada estirpe celular analizada entre los recuentos absolutos de linfocitos totales. En específico para la determinación de las RNL y RML se tomaron los valores absolutos obtenidos de neutrófilos y monocitos, y se dividieron entre el valor absoluto de linfocitos respectivamente. (Ecuación 1 y 2)

$$RNL = \frac{\text{valor absoluto de neutrofilo}}{\text{valor absoluto de linfocitos}}$$

Ecuación 1. Fórmula para calcular de la RNL.

$$RML = \frac{\text{valor absoluto de monocitos}}{\text{valor absoluto de linfocitos}}$$

Ecuación 2. Fórmula para calcular la RML.

9. RESULTADOS.

Tras la obtención de todas las mediciones y calcular cada uno de los parámetros establecidos; al realizar la comparativa en ambos grupos de estudio, en primera instancia encontramos que en *la edad de la gestante* no se observan diferencias significativas (valor p = 0.353), indicando que el promedio en ambos grupos es similar.

Por otra parte, *El peso previo según el IMC*, describe una diferencia significativa (valor p de 0.001) lo cual indica que las gestantes del grupo con DMG presentan un IMC más alto en comparación con el grupo con tolerancia normal de glucosa.

En la *ganancia de peso gestacional* No se encuentran diferencias significativas (valor $p = 0.332$), sugiriendo que el peso ganado durante el embarazo es similar entre los dos grupos.

Así mismo, la *Edad gestacional* muestra una diferencia significativa (valor p de 0.013) entre el grupo de mujeres con tolerancia normal, al ser comparada con el grupo con DMG, tendiendo tendencia a una edad gestacional ligeramente menor. (Tabla 4)

VARIABLE	GRUPO CON TOLERANCIA NORMAL DE GLUCOSA	GRUPO CON DMG	VALOR p
Edad de la gestante. (en años)	30.0 (22-33)	29.0 (27-33)	0.353
Peso previo según el IMC. (en kg/m²)	25.6 (23.2-27.3)	29.5 (26.7-33.9)	0.001
Ganancia de peso gestacional. (en kg)	10 (7.8-11.6)	9 (6.8-11.0)	0.332
Edad gestacional. (en semanas)	39.0 (38.0-39.6)	38.0 (37.5-39.0)	0.013

Tabla 4. Resultados obtenidos tras evaluar la diferencia entre los grupos de estudio, para cada variable clínica ensayada.

Por otra parte, en relación con los recuentos del perfil leucocitario, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los conteos *absoluto de neutrófilos* (valor $p= 0.035$), *linfocitos* (valor $p= 0.021$), *monocitos*, (valor $p = 0.027$), *eosinófilos* (valor p de 0.001) (imágenes, 7 - 8 - 9 - 10 y tabla 5).

Así como en la *Relación neutrófilos-linfocitos (NLR)* y la *Relación monocitos-linfocitos (MLR)* (con un valor $p = 0.001$ para ambos casos). (Tabla 5)

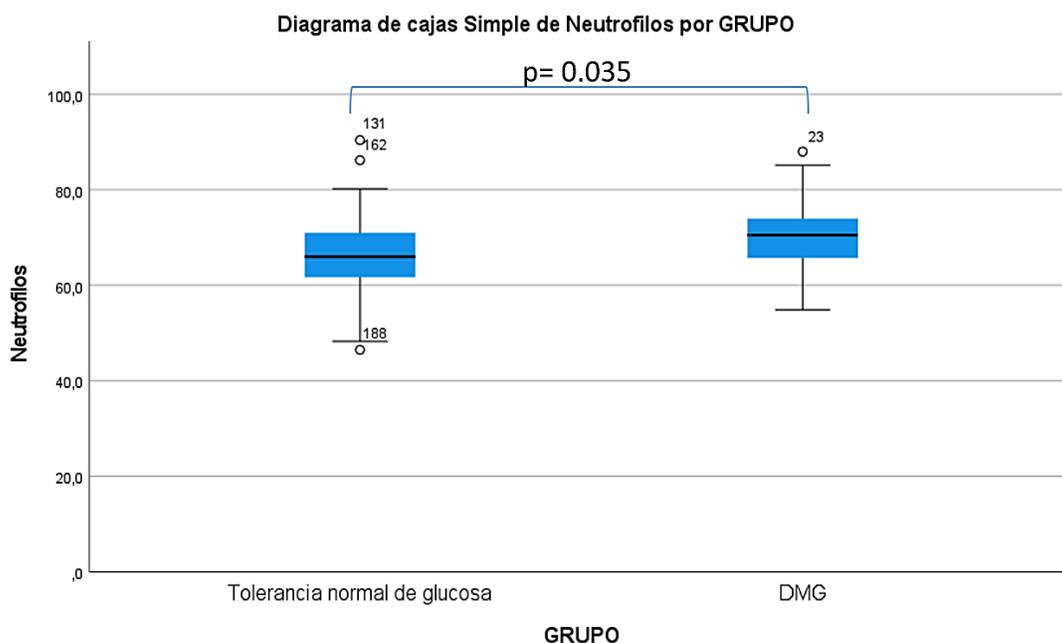


Imagen 7. Diagrama de cajas simple. Comparación de Neutrófilos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

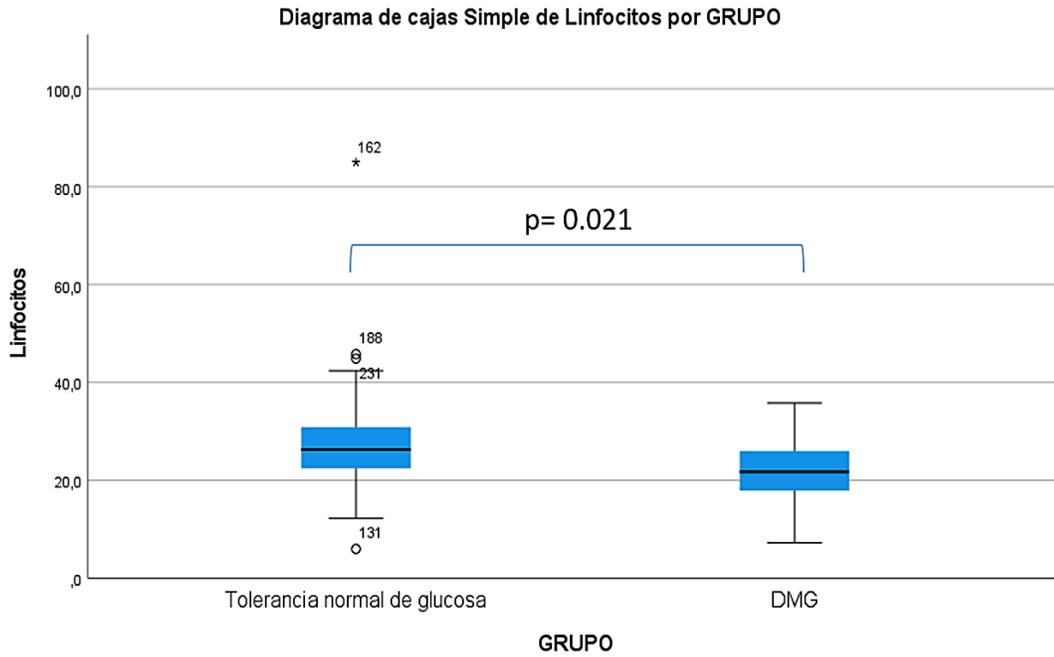


Imagen 8. Diagrama de cajas simple. Comparación de Linfocitos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

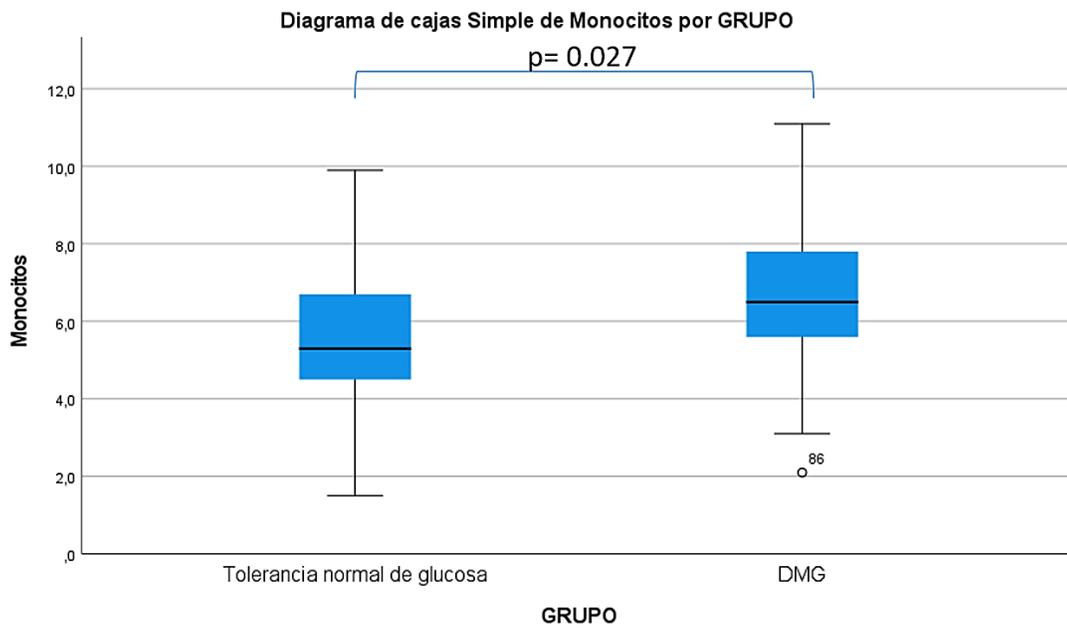


Imagen 9. Diagrama de cajas simple. Comparación de Monocitos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

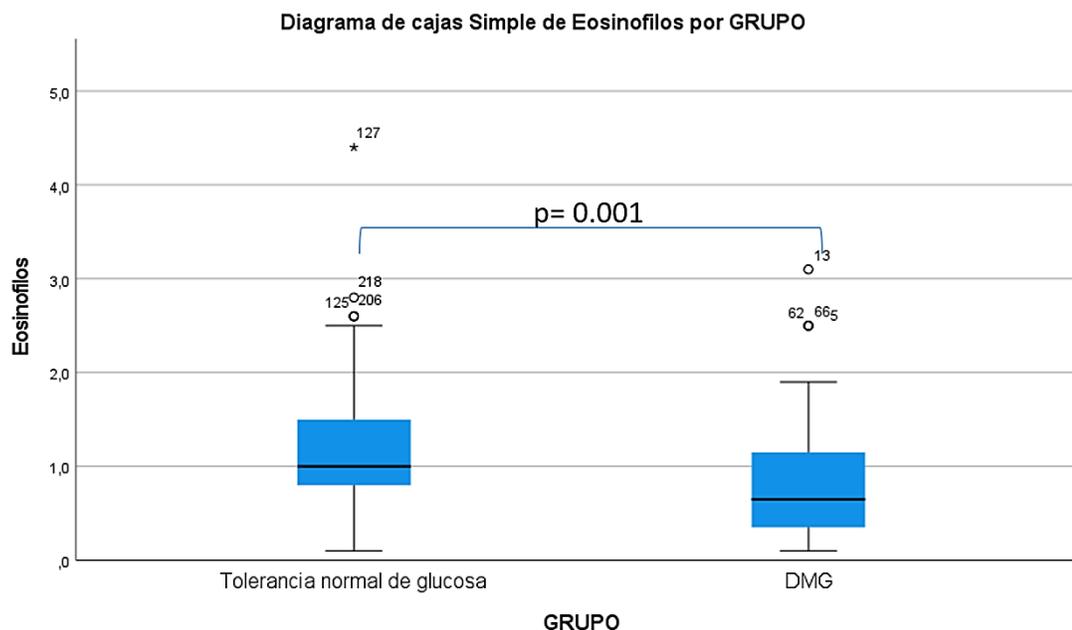


Imagen 10. Diagrama de cajas simple. Comparación de Eosinófilos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

En base al valor p obtenido para los conteos absolutos de *leucocitos totales* (valor $p= 0.192$) y *basófilos* (valor $p = 0.441$), no muestran cambios relevantes entre los grupos. (tabla 5)

VARIABLE	GRUPO CON TOLERANCIA NORMAL DE GLUCOSA	GRUPO CON DMG	VALOR p
Conteo absoluto de leucocitos. (x10⁹/L)	8.8 (7.7 -9.7)	3.1 (2.2 3.8)	0.192

Conteo absoluto de neutrófilos. (x10⁹/L)	5.7 (5.1 – 6.1)	6.5 (5.4 -7-5)	0.035
Conteo absoluto de linfocitos. (x10⁹/L)	2.3 (1.9 – 2.7)	2.0(1.7 – 2.4)	0.021
Conteo absoluto de monocitos. (x10⁹/L)	0.5 (0.4 – 0.6)	0.6 (0.5 - 0.7)	0.027
Conteo absoluto de eosinófilos. (x10⁹/L)	0.10 (0.08 – 0.14)	0.06 (0.03 – 0.10)	0.001
Conteo absoluto de basófilos. (x10⁹/L)	0.03 (0.002 – 0.04)	0.02 (0.02 -0.03)	0.441
índice NLR.	2.5 (2.1 – 2.9)	3.2 (2.5 – 4.2)	0.001
índice MLR.	0.22 (0.16 -0.27)	0.29 (0.21 – 0.37)	0.001

Tabla 5 Resultados comparativos obtenidos en los recuentos del perfil leucocitario para ambos grupos de estudio.

Sin embargo, al interpretar el diagrama de cajas obtenido para ambos grupos, en relación del conteo de leucocitos (imagen 11) y basófilos (imagen 12), se observa de igual manera que la dispersión de los datos no presenta diferencia significativa, al presentar ambos grupos medias similares en ambas estirpes, lo que sugiere que los niveles de leucocitos y eosinófilos son parecidos en ambos grupos de estudio.

Sin embargo, en un análisis más minucioso de esta interpretación se pueden observar que, existen valores fuera de rango, más pronunciados en relación al grupo de tolerancia normal de glucosa, lo cual da indicio que, al trabajarse con sistemas biológicos como el del ser humano, las mediciones de rangos y medias pueden presentar comportamientos semejantes y a la vez presentar una distribución intercuartílica variable mínima. Esto nos lleva a interpretar que ambos grupos pueden llegar a cursar un embarazo con valores de leucocitos y eosinófilos variables, derivados posiblemente de una respuesta biológica materna ajena a la DMG.

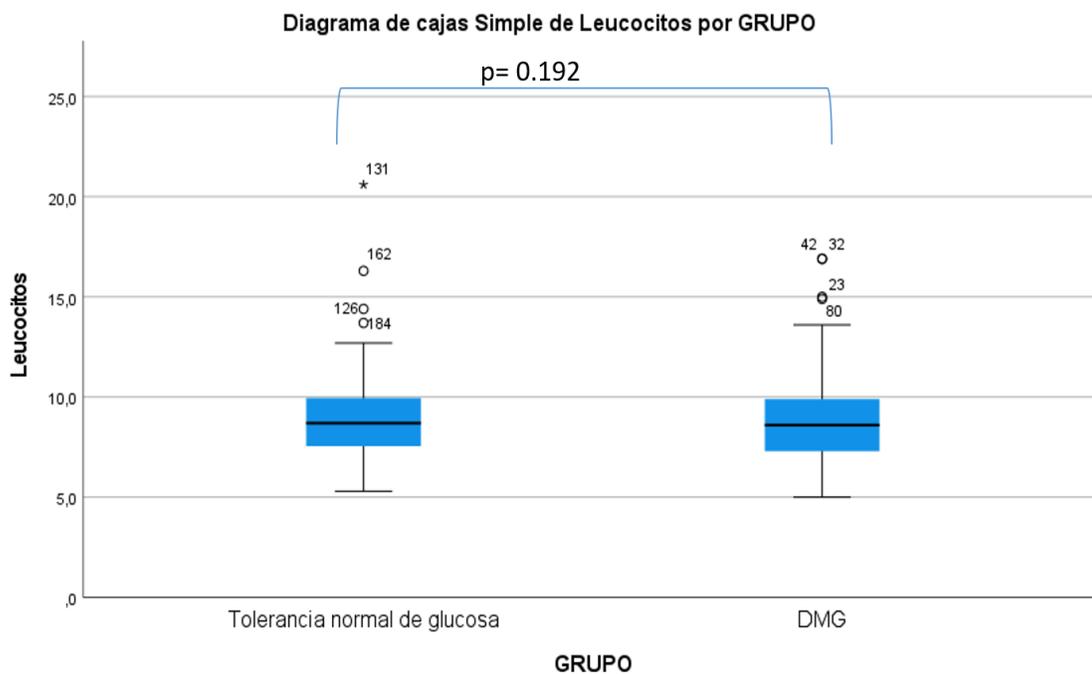


Imagen 11. Diagrama de cajas simple. Comparación de Leucocitos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

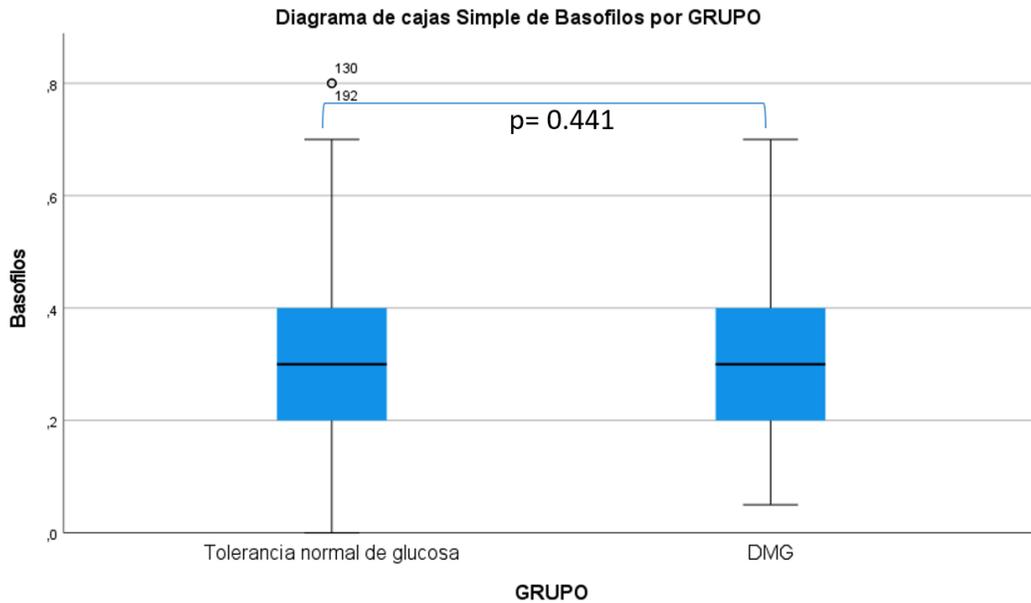


Imagen 12. Diagrama de cajas simple. Comparación de Basófilos por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

Haciendo énfasis en *la NRL* y en *la MLR* se denota una diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos, obteniendo una relación más alta en el grupo con DMG, lo que coincide con investigaciones previas que señalan encontrar el mismo comportamiento en grupos de estudio similares, (imágenes 13 - 14)

En términos clínicos podemos observar que la NRL es más alta en mujeres con DMG al igual que en la MRL, lo cual puede indicar un estado inflamatorio elevado en las pacientes. Esta diferencia significativa podría indicar que la NRL y MLR son un potencial biomarcador de riesgo en mujeres mexicanas que cursan con DMG.

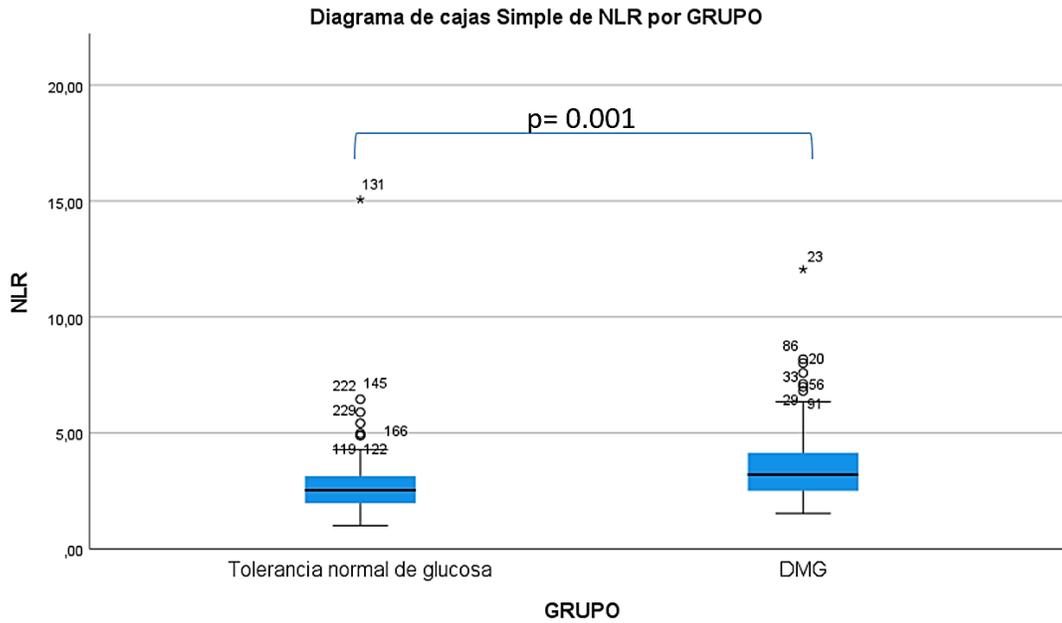


Imagen 13. Diagrama de cajas simple. Comparación de NLR por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

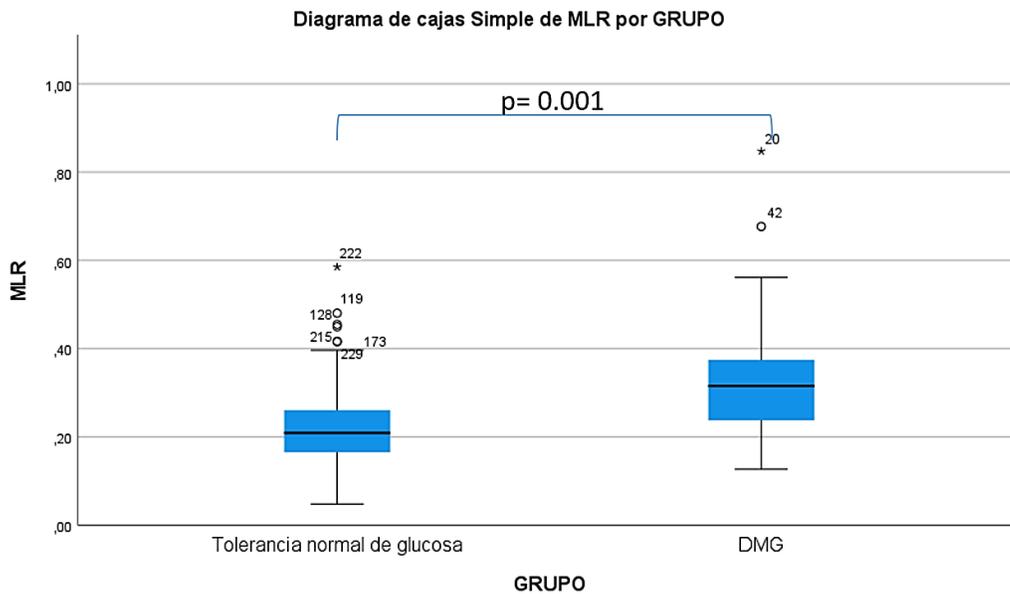


Imagen 14. Diagrama de cajas simple. Comparación de MLR por grupo, mujeres con tolerancia normal a la glucosa y DMG.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La DMG es una complicación obstétrica cada vez más conocida, es por eso, por lo que la evidencia reciente sugiere que los factores inflamatorios se involucran directamente con una respuesta de resistencia a la insulina en la gestante y con el desarrollo de DMG.

En este estudio se compararon dos grupos de gestantes, uno con tolerancia normal a la glucosa y otro con DMG, con el objetivo de identificar diferencias relevantes en diversas variables de riesgo y hematológicas. A continuación, se discuten cada uno de los resultados obtenidos y su posible implicación en la salud materna y fetal.

Como primer punto, encontramos la *Edad de la Gestante*, los resultados indican que no existen diferencias significativas entre los dos grupos (valor $p = 0.353$). Ambos grupos tienen edades promedio similares, lo que sugiere que la edad no es un factor relevante para la presencia de DMG en este estudio. Sin embargo, es importante señalar que se ha descrito a la edad avanzada, especialmente por encima de los 35 años, como un factor de riesgo significativo e independiente para el desarrollo de complicaciones en el embarazo relacionadas principalmente con la preeclamsia y el desarrollo de DM2 después de la gestación.

Otro factor relevante es el *peso previo según el IMC*, en este punto, se observó que las gestantes con DMG presentaron un IMC mayor en comparación del grupo con tolerancia normal a la glucosa (valor $p = 0.001$). Este hallazgo es consistente con investigaciones previas que han identificado a el sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo clave para el desarrollo de diabetes gestacional, pues la relación entre un IMC elevado y la resistencia a la insulina es asociativa, lo que sugiere que, en este grupo de estudio, las gestantes con un mayor IMC podrían tener una mayor predisposición a desarrollar alteraciones

metabólicas durante el embarazo asociados principalmente a los cambios producidos por las adipocinas relacionadas con la obesidad, en cómo influyen en la función placentaria y el desarrollo fetal, contribuyendo a consecuencias metabólicas y conductuales a largo plazo en los hijos de madres con obesidad.

Lo anterior va de la mano con el factor relacionado a la *ganancia de peso gestacional*, aunque para este grupo de estudio, encontramos que es un factor presente, este no influye directamente en la población de estudio, al no encontrarse diferencias estadísticas significativas.

Autores sugieren que el control del peso es esencial para la salud materno-fetal. Aunado a esto, este factor se ve influenciado principalmente por otros, como la dieta, la inactividad física y los antecedentes familiares de diabetes, los cuales generan un impacto más relevante en el desarrollo de DMG.

En la *Edad gestacional al momento del parto*, se encontraron diferencias significativas entre los grupos (valor $p = 0.013$), pues este describe que las gestantes con DMG tienen un tiempo gestacional ligeramente menor. Este hallazgo es importante, porque estudios previos han demostrado que las mujeres con diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones como la macrosomía fetal, parto prematuro, o las asociadas con la edad de la gestante.

Por otra parte, en el análisis del perfil leccionario, se encontró que, en los conteos absolutos de *leucocitos totales* (valor $p = 0.192$) y *basófilos* (valor $p = 0.441$), no muestran cambios relevantes y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Una posible explicación de este resultado puede deberse a que el valor de los parámetros para el caso de recuentos *leucocitarios absolutos* representa en conjunto, el número total de células sanguíneas circulantes ya descritas, dando un número total de manera general, sin distinguir su línea celular.

Para el recuento de *basófilos*, debido a el papel que desempeñan en la respuesta inmune, al ser estas células asociadas directamente con rol de combatir infecciones parasitarias y contribuir en la respuesta del tipo alérgico. No se encuentra asociación alguna en ambos grupos y por ende se descarta un posible rol en el desarrollo de DMG.

Sin embargo, en el *conteo absoluto de linfocitos* (valor $p = 0.021$), *Conteo absoluto de neutrófilos y Monocitos* (valor $p = 0.027$) y *Conteo absoluto de Eosinófilos* (valor $p = 0.001$), se obtuvieron diferencias estadísticas relevantes, observándose una relación en el grupo de mujeres con DMG.

Autores han demostrado que el recuento de *linfocitos, neutrófilos y monocitos*, son biomarcadores ampliamente utilizados de la inflamación sistémica. En específico en la sensibilidad a la insulina, los asocian como indicadores comunes de la respuesta inflamatoria y daño tisular, que pueden relacionarse con una respuesta de resistencia a la insulina, al activar, vías de señalización de la respuesta inflamatoria a través de la secreción de citocinas hacia el medio y receptores de reconocimiento a molecular, cuando hay un estímulo anormal o alteraciones químicas.

Los *eosinófilos* son considerados como células con múltiples funciones proinflamatoria que al igual que los linfocitos y monocitos, intervienen en diversos procesos fisiológicos y patológicos, en el contexto de DMG su presencia en circulación podría ser indicativo de estimulación, la cual es determinada en función de su estado de activación de daño a tejido, generando una actividad citotóxica relacionada con la producción de ROS.

Los hallazgos en este estudio resultan interesantes, pues reflejan una mayor inflamación subclínica en las gestantes con DMG de la población mexicana, ya que los linfocitos, monocitos y eosinófilos son células clave en el sistema inmunológico y su aumento se asocia con procesos inflamatorios

crónicos. Es por tal razón se sugiere realizar investigaciones más a detalle en nuestra población, para comprender las implicaciones de estas células en la DMG.

En la *relación Neutrófilos-Linfocitos (NLR)* y *Relación Monocitos-Linfocitos (MLR)*, se encontraron diferencias significativas en ambas relaciones, describiéndose un mayor valor, en las gestantes con DMG (valor $p = 0.001$) en ambos casos. Estas relaciones reflejan el equilibrio o desequilibrio entre los neutrófilos, linfocitos y monocitos.

Como se mencionó anteriormente, su alteración puede indicar un mayor estado de inflamación relacionado a factores como la obesidad y tejido adiposo con la producción de citocinas inflamatorias (leptinas, adiponectinas IL-6, TNF- α , etc), la producción de hormonas placentarias o la producción de ROS debido al estrés oxidativo, u otros mecanismos, que contribuyen al desarrollo de resistencia a la insulina y daño en la función en el tejido diana asociado con el desarrollo de diabetes gestacional.

Por último, se destaca que ambas relaciones presentan un rol unitario y un uso en común, pues una NLR elevada sugiere una respuesta rápida activación del sistema inmunológico, debido al el rol que desempeñan las células, mientras que la relación MLR podría reflejar una mayor y progresiva respuesta de estas células en la inflamatoria crónica. Ambos factores son relevantes en la DMG, ya que la inflamación juega un papel crucial en la progresión de esta enfermedad.

11. CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos sugieren que, si existen diferencias significativas entre los dos grupos en variables relacionadas con el IMC, edad gestacional, y ciertos conteos de absolutos de neutrófilos linfocitos monocitos, eosinófilos, así como en la Relación neutrófilos-linfocitos y la Relación monocitos-linfocitos.

Mientras que otras variables como la edad de la gestante, el peso ganado y los basófilos no muestran diferencias relevantes.

Lo que indica, que en el grupo con DMG, hay un aumento en la inflamación sistémica (NLR y MLR elevados) y una posible alteración de la función inmunológica. Esto podría indicar un papel de la inflamación en la alteración metabólica de la glucosa.

Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar no solo los factores metabólicos, sino también las alteraciones hematológicas relacionadas con los procesos inmunológicos e inflamatorios al abordar la diabetes gestacional. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes de estos cambios y su impacto en la salud materna y fetal a largo plazo.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Diabetes [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2024. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care [Internet]. 2024 Dec 9;48(Supplement_1):S27–49. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/48/Supplement_1/S27/157566/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
3. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long-term adverse consequences for mother and child. BMJ. 2017 Feb ;356(1):j1.
4. Lugo León C, Bolaños N, Vallejo Narvaez C, Vásquez J, Rivero Fraute A, González-Blanco M. Diabetes gestacional: factores de riesgo y complicaciones perinatales. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 2022 Jan ;82(01):33–46.
5. Peña Cano M. Comparación de niveles circulantes de omentina-1, de su expresión en tejido adiposo visceral y de su relación con el proceso inflamatorio en mujeres embarazadas con y sin diabetes gestacional. Handlenet [Internet]. 2021 [cited 2024]; Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.11799/112089>
6. Datos y cifras [Internet]. Federación Internacional de Diabetes (IDF).2024. Available from: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
7. Dirección General de Epidemiología. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México, 2020 [Internet]. Secretaría de Salud, editor. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. 2020 [cited 2024]. Available from:

https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/pano-OMENT/panoepid_ENT2020.pdf

8. Durán Rodríguez-Hervada A, Calle Pascual AL. Criterios diagnósticos de la diabetes gestacional: el debate continúa. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2015 May [cited 2024];62(5):207–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-criterios-diagnosticos-diabetes-gestacional-el-S1575092215000868>
9. Párraga-Moreira MM, Vera-Olmedo DR, Rodríguez-Parrales DH. Test de O'sullivan: Precisión diagnóstica en la diabetes gestacional. Actualización bibliográfica. *Dominio de las Ciencias* [Internet]. 2021 Mar [cited 2024];7(2):3–27. Available from: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/1860>
10. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002 May ;78(1):69–77.
11. Román A, José M, Borge N, M^a, et al. Weight gain in pregnancy. Octubre, Aumento del peso durante el embarazo Modificaciones fisiológicas relacionadas con la ganancia de peso y necesidades nutricionales Trabajo de Fin de Grado Departamento de Enfermería Weight gain in pregnancy physiological changes due to weight gain and nutritional needs. “Casa de Salud Valdecilla” [Internet]. Available from: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/3948/SanRomanDiegoMA.pdf>
12. Dłuski DF, Wolińska E, Skrzypczak M. Epigenetic Changes in Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jul 17;22(14):7649.
13. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *Journal of Diabetes Research* [Internet]. 2019 Nov 19;2019(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885766/>

14. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational Diabetes Mellitus. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2019 Jul 11;5(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0098-8>
15. Hedderson M, Ehrlich S, Sridhar S, Darbinian J, Moore S, Ferrara A. Racial/Ethnic Disparities in the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus by BMI. Diabetes Care. 2012 May 22;35(7):1492–8.
16. Bryant AS, et al. La etnia influye en el riesgo de diabetes gestacional. Avances en Diabetología. 2010 Aug;26(4):292.
17. Flores-López B., Naves-Sánchez J, Sosa-Bustamante GP, González AP, Felipe L, Paque-Bautista C. Morbilidades materna y perinatal asociadas a edad avanzada en gestantes. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2023 [cited 2024];61 (Suppl 2): S83. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10761194/#BIB01>.
18. Morales GL, Mercedes S, Zambrano AM, Sigüencia J, Lissett K, Johny Delgado Iñiguez, et al. Descubrimientos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional. Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research). 2022. Feb 11;
19. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register-based study. BMJ [Internet]. 2019 Mar 20; 364: l869. Available from: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l869>
20. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
21. Monod C, Kotzaeridi G, Linder T, Eppel D, Rosicky I, Filippi V, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in women with a family history of type 2 diabetes in first- and second-degree relatives. Acta Diabetologica. 2022. Dec 12;60(3).

22. Organización Mundial de la Salud. Actividad física [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
23. Vázquez-Morales E, Calderon ZG, Arias Rico J, et al. Vista de Sedentarismo, alimentación, obesidad, consumo de alcohol y tabaco como factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 [Internet]. Proeditio.com. 2025 [cited 2024]. Available from: <https://revistas.proeditio.com/jonnpr/article/view/3068/PDF3068>
24. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. Obesity Facts. 2009;2(1):26–35.
25. Zhu T, Goodarzi MO. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights from Mendelian Randomization. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2021 Oct 20;107(3): dgab757. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669940/>
26. Rieck S, Kaestner KH. Expansion of β -cell mass in response to pregnancy. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2018. Mar;21(3):151–8.
27. Sánchez P. Actualización en fisiopatología, diagnóstico y manejo de diabetes gestacional - Revista Electrónica de PortalesMedicos.com [Internet]. 2023 May. www.revista-portalesmedicos.com. Available from: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/actualizacion-en-fisiopatologia-diagnostico-y-manejo-de-diabetes-gestacional/>
28. Stern C, Schwarz S, Moser G, Cvitic S, Jantscher-Krenn E, Gauster M, et al. Placental Endocrine Activity: Adaptation and Disruption of Maternal Glucose Metabolism in Pregnancy and the Influence of Fetal Sex. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 Jan 1;22(23):12722. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12722>
29. Dominguez Garcia Ma. V, Huitrón Bravo G.G, Mendoza López A. La reacción inflamatoria en la fisiopatogenia de la obesidad [Internet]. Universidad Autónoma del Estado de México. Editor: Ciencia ergo. Vol. 19-1; 2012 [cited

- 2024]. Available from: <file:///C:/Users/52444/Downloads/Dialnet-LaReaccionInflamatoriaEnLaFisiopatogeniaDeLaObesid-5035065.pdf>
30. Pantham P, Aye ILMH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* [Internet]. 2015. Jul;36(7):709–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466145/>
31. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2013. Feb; 417:80–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898112005773>
32. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejos P, Martín-González J, Segura-Egea JJ, Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2017. Jun;35:71–84.
33. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017. Oct;98:51–8.
34. Liu Z -J, Xiao T, Liu H. Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. *Frontiers in Neuroscience*. 2023. Oct 31;17.
35. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: Consequences of maternal obesity. *Placenta*. 2013 Mar;34(3):205–11.
36. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2017. Nov 21;
37. Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM, Pérez-Cabeza de Vaca R, Mondragón-Terán P, et al. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Medicina interna de México* [Internet]. 2019 Jun 1;35(3):389–96. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000300389
38. Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E, et al. La adiponectina como blanco terapéutico. *Medicina interna de México*

- [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024];33(6):770–7. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000600770
39. Soto GFF, Adrian TBR, Ortiz EVT, Fernández CA de. La Adiponectina, una adipocina del tejido adiposo clave en la obesidad durante la adolescencia. *Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión* [Internet]. 2016;1(4 (Enfermería Investiga)):169–75. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6194282>
40. López-Quintero A.E, Bravo-Villagra K, Herrera-Salazar A, Picos-Cárdenas VJ, Morgan-Ortíz F, et al. Estructura, señalización y regulación de la adiponectina en relación con la sensibilidad a la insulina y diabetes gestacional: Hallazgos clínicos y genéticos. *Revmeduas*. 2022 Dec 31;12(4):345–67.
41. Elissondo N, Rosso G, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* [Internet]. 2015 [cited 2024]; 42(1):17–33. Available from: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572008000100004&script=sci_arttext&utm_source=chatgpt.com
42. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology*. 2018 Jun 18;1031–63.
43. Noreña I, Pardo MP, Mockus I. Niveles séricos de adipocitocinas y resistencia a la insulina en el primer trimestre de gestación en adolescentes y su relación con el peso del recién nacido. *Biomédica*. 2018. Sep 1;38(3):427–36.
44. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomedical Papers* [Internet]. 2018 Jun 25;162(2):79–82. Available from: <https://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2018/02/02.pdf>
45. Barañao. RI. Inmunología del embarazo. Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME)-CONICET. Editor: Invest Clin [Internet]. 2011 [cited

- 2024]; (52):175–94. Available from: [file:///C:/Users/52444/Downloads/52_2_clinica-7%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/52444/Downloads/52_2_clinica-7%20(1).pdf)
46. Xu W, Tang M, Wang J, Wang L. Anti-inflammatory activities of puerarin in high-fat diet-fed rats with streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus. *Molecular Biology Reports* [Internet]. 2020 [cited 2024]; 47(10):7537–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588390/>
47. Pantham P, Aye ILMH, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* [Internet]. 2015 Jul;36(7):709–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4466145/>
48. San-Miguel A., F.J. Martin-Gil. importancia de las especies reactivas al oxígeno (radicales libres) y los antioxidantes en clínica [Internet]. *Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Rio Hortega.*, editor. *Gac Med Bilbao*. 2009 [cited 2024]. Available from: [file:///C:/Users/52444/Downloads/S030448580974661X%20\(1\).pd](file:///C:/Users/52444/Downloads/S030448580974661X%20(1).pd)
49. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021 May;171(2):179–89.
50. Olvera-Granados CP, Leo-Amador GE, Hernández-Montiel HL. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Boletín médico del Hospital Infantil de México* [Internet]. 2008 Aug 1;65(4):306–24. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000400009
51. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016(7432797):1–9.
52. Silva Xilotl C.A, Escobedo Aguirre F, M, Tusie Luna M. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas Volumen 14, Núm. 2, abril-junio.*

- [Internet]. 2009 [cited 2024]; 14(2): 83–7. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/quirurgicas/rmq-2009/rmq092f.pdf>
53. Almind K, Bjørbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Lancet* [Internet]. 1993. Oct [cited 2024]; 342(8875): 828–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0140673693926940>
54. Gyan Watson R, Zeng Q, Kusi P, Zhang H, Shao T, Yang T, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Frontiers in endocrinology* [Internet]. 2024 Apr 17;15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11061502/>
55. Zhang C, Bao W, Rong Y, Yang H, Bowers K, Yeung E, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2013. May 19;19(4):376–90.
56. Ren J, Xiang AH, Trigo E, Takayanagi M, Beale E, Lawrence JM, et al. Genetic variation in MTNR1B is associated with gestational diabetes mellitus and contributes only to the absolute level of beta cell compensation in Mexican Americans. *Diabetologia*. 2014. Apr 13;57(7):1391–9.
57. Rodríguez D, et al. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2023 Aug 1;91(8).
58. Orío Hernández M, De la Serna Martínez M, González Casado I, Lapunzina P, Gracia Bouthelie R. Diabetes mellitus neonatal y mutación del gen KCNJ11: presentación de un caso familiar. *Anales de Pediatría*. 2008. Jun; 68(6):602–4.
59. Hossein Mahdizade A, Sobhan Bahreiny S, Bastani MN, Dabbagh MR, Mojtaba Aghaei M, Fardin A. M, et al. The influence of CDKAL1 (rs7754840) gene polymorphism on susceptibility to gestational diabetes mellitus in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2023. Oct 31;44(S1):3–12.

60. Sharona A, Camaño I, Montañez D, Navas A, García-Burguillo A. Un caso especial de diabetes mellitus gestacional. *Endocrinología y Nutrición*. 2008. Oct; 55(9):433–5.
61. Álvarez Ballano D, Gracia Ruiz ML, Barragán Angulo A, Zapata Adiego C, Acha Pérez J, Playán Usón J, et al. Leptina e insulino-terapia en la diabetes gestacional. *Endocrinología y Nutrición*. 2006 Dec;53(10):582–6.
62. Zapater JL, Lednovich KR, Layden BT. The Role of Hexokinase Domain Containing Protein-1 in Glucose Regulation During Pregnancy. *Current Diabetes Reports*. 2021 jul. 7;21(8).
63. Alcarraz-Vizán G, Castaño C, Visa M, Montane J, Servitja JM, Novials A. BACE2 suppression promotes β -cell survival and function in a model of type 2 diabetes induced by human islet amyloid polypeptide overexpression. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Mar 23;74(15):2827–38.
64. Liu G, Geng J, Jin R, Zhang N, Mei L. The Clinical Significance of Complete Blood Count, Neutrophil-Tolymphocyte Ratio, and Monocyte-To-Lymphocyte Ratio in Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Endocrinologica*. 2023 Jan 1;19(4):441–6.
65. Bozbay N, Medinaeva A, Akyürek F, Orgul G. The role of first-trimester systemic immune-inflammation index for the prediction of gestational diabetes mellitus. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2024 Oct;70(10).
66. Sargin MA, Murat Y, Taymur BD, Celik A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational Diabetes Mellitus during pregnancy? *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016 Apr;657.
67. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Sha CX, Cui YB. Clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in women with hyperglycemia. *Postgraduate Medicine [Internet]*. 2020 Nov [cited 2024];132(8):702–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425090/>

68. Pace NP, Vassallo J. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and gestational diabetes – a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Endocrine Society*. 2021.
69. Fagninou A, Pandoua Nekoua M, M Fiogbe SE, Moutaïrou K, Akadiri Y. Predictive Value of Immune Cells in the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *Frontiers in clinical diabetes and healthcare*. 2022 18;3.
70. Sahin M, Oguz A, Tüzün D, Işıktaş O, Işıktaş S, Ülgen C, et al. A new marker predicting gestational diabetes mellitus: First trimester neutrophil/lymphocyte ratio. *Medicine [Internet]*. 2022 [cited 2024 Mar];101(36):e30514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36086702/>
71. Baki Yıldırım S, Bezirganoglu Altuntas N, Tekin BY. Monocyte-to-lymphocyte ratio in the early second trimester is a predictor of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2024 Jan ;37(1).

13. ANEXOS.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

MAESTRIA EN ANÁLISIS CLÍNICOS



Ciudad Valles, S.L.P., a 2 de mayo de 2025

QFB. Krystal Izulema González Álvarez
Alumno (a) de la Maestría en Análisis Clínicos
Presente

En relación con la solicitud de registro de tema de tesis y la conformación del Comité Tutorial le comunico que el Comité Académico del PMAC el día 29/04/2025, aprobó:

1. Su propuesta del tema de tesis:

"Comparación de los niveles de células inflamatorias circulantes, relación monocitos- linfocitos (MLR) y la relación neutrófiloslinfocitos (NLR) en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional y mujeres que cursan un embarazo sano"

2. Su propuesta del Comité Tutorial conformado por:

Director: M en E Juan Del Toro Herrera
Codirector: Dra. Renata Patricia Saucedo García
Asesor: Dra. María Eugenia Sánchez Briones

Sin otro particular por el momento, le envié un saludo cordial.

Atentamente



M.E. Juan del Toro Herrera
Coordinador de la Maestría en Análisis Clínicos

c.c.p. Dra. Gabriela Pérez Flores-- Jefa de Posgrado
c.c.p. Comité Tutorial aprobado
c.c.p. Archivo