

Relación de adipocinas con marcadores de función hepática en diabetes gestacional y embarazo normoglucémico

Relation of adipokines with markers of hepatic function in gestational diabetes and normoglycemic pregnancy

Renata Saucedo¹, María Isabel Peña-Cano², Yolanda García¹, Rebeca González Reynoso¹, Mary Flor Díaz-Velázquez³, *Jorge Valencia-Ortega⁴

¹Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México, CP 06720. Teléfono 55 5627 6900, ext. 21479. sgrenata@yahoo.com, ygplt@yahoo.com.mx, alexaitzelrebeca@gmail.com.

<https://orcid.org/0000-0001-5167-6156>, <https://orcid.org/0000-0002-2294-2459>, <https://orcid.org/0000-0002-1503-5594>.

²Hospital de Gineco Obstetricia No. 221, Instituto Mexicano del Seguro Social.

isabelpenacano@hotmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4458-2826>

³Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, CMN La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

dramaryflordiaz@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3227-4383>

⁴Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología – Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. j.valencia.o@hotmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1832-8341>.

*Autor de correspondencia

Resumen

El presente estudio es transversal analítico cuyo objetivo fue evaluar la relación de adipocinas con marcadores de función hepática en 100 pacientes con diabetes mellitus gestacional (DMG) y 100 controles. Se realizó una regresión lineal multivariada para cada marcador hepático ajustada por edad, características antropométricas, paridad y antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. En DMG, la resistina y la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) correlacionaron con lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la leptina con la bilirrubina indirecta. En controles, la NGAL correlacionó con triglicéridos, con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y con la bilirrubina directa, mientras que la leptina correlacionó con diversas fracciones de bilirrubinas; por último, la proteína C reactiva correlacionó con lipoproteínas de alta densidad (HDL), aspartato aminotransferasa (AST), albúmina y proteínas totales. En conclusión, los resultados sugieren una interacción fisiológica entre el tejido adiposo y el hígado durante el embarazo, independientemente de la presencia o no de DMG.

Palabras clave: Adipocinas; pruebas de función hepática; diabetes gestacional; embarazo.

Abstract

This is an analytical cross-sectional study whose objective was to evaluate the relation of adipokines with markers of hepatic function in 100 patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and 100 controls. Multivariate lineal regression was performed for each hepatic marker, adjusted by age, anthropometric characteristics, parity, and family history of type 2 diabetes mellitus. In GDM, resistin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlated with low-density lipoproteins (LDL) and leptin with indirect bilirubin. In controls, NGAL correlated with triglycerides, with very low-density lipoproteins (VLDL), and with direct bilirubin, leptin correlated with various fractions of bilirubin, and lastly, C-reactive protein correlated with high-density lipoproteins (HDL), aspartate aminotransferase (AST), albumin, and total proteins. In conclusion, results suggest a physiological interaction between adipose tissue and the liver during pregnancy, regardless of the presence or absence of GDM.

Keywords: Adipokines; liver function tests; gestational diabetes; pregnancy.

Recibido: 04 de octubre de 2022

Aceptado: 30 de marzo de 2023

Publicado: 26 de julio de 2023

Cómo citar: Saucedo, R., Peña-Cano, M. I., García, Y., González Reynoso, R., Díaz-Velázquez, M. F., & Valencia-Ortega, J. (2023). Relación de adipocinas con marcadores de función hepática en diabetes gestacional y embarazo normoglucémico. *Acta Universitaria* 33, e3711 doi: <http://doi.org/10.15174. au.2023.3711>

Introducción

Durante el embarazo ocurren una serie de cambios fisiológicos adaptativos dirigidos a mantener en buenas condiciones a la madre y al feto. Uno de los órganos que modifica su funcionalidad es el hígado. Las pruebas que evalúan la función hepática, como son la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), no se modifican, aunque pueden estar levemente reducidas debido al efecto de hemodilución del embarazo, ocasionado por el incremento del volumen plasmático. No obstante, durante el tercer trimestre se eleva la fosfatasa alcalina (FA) debido a que la placenta la sintetiza. Además, la bilirrubina directa (BD) e indirecta (BI), así como la albúmina, pueden estar ligeramente disminuidas. En contraste, el hígado incrementa la síntesis de colesterol, triglicéridos, fibrinógeno y de los factores de coagulación V, VII y VIII (Mufti & Reau, 2012).

El hígado es un órgano clave de la acción de la insulina junto con el músculo y el tejido adiposo. La insulina estimula la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno e inhibe la gluconeogénesis hepática, ayudando a mantener la homeostasis de glucosa. En la gestación, uno de los cambios metabólicos más notorios es la resistencia a la insulina (RI), la cual inicia cerca de la mitad del embarazo y progresa hasta el tercer trimestre; la sensibilidad corporal total a la insulina disminuye 45%-70% con respecto a las cifras fuera de la gestación (Catalano *et al.*, 1999). Este periodo se caracteriza por una menor utilización de glucosa por la madre y una mayor producción de glucosa y ácidos grasos por el hígado. En respuesta a la RI, el páncreas con una adecuada reserva de células beta incrementa la secreción de insulina. Cuando la capacidad secretora pancreática no es suficiente, se presenta la diabetes gestacional (DMG), la cual se define como la diabetes que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo y que claramente no era una diabetes preexistente (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2022). La mujer mexicana pertenece a un grupo étnico de alto riesgo, su prevalencia va de 6.9% a 30.1% y se asocia a resultados perinatales adversos y a un posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (López-de la Peña *et al.*, 1997; Reyes-Muñoz *et al.*, 2012).

Por otro lado, algunos marcadores de importancia como las enzimas hepáticas se asocian con la RI hepática (Vojarova *et al.*, 2002). Estudios han mostrado que los niveles de estas enzimas antes del embarazo se relacionan de forma independiente con el desarrollo de DMG, que sorpresivamente la incidencia de este padecimiento es mayor en aquellas mujeres que cursan el primer trimestre de embarazo sin disfunción hepática, pero con niveles en circulación de ALT y GGT cercanos al límite superior normal, en comparación con mujeres con niveles menores (Kim *et al.*, 2021; Leng *et al.*, 2016). Por otra parte, se ha descrito que tanto la GGT como ALT tienen asociación con la DMG que requiere insulina para su control (Kim *et al.*, 2021).

Del mismo modo, la obesidad se relaciona con un riesgo elevado de DMG (Zhang & Ning, 2011). Diversas hormonas producidas por los adipocitos (adipocinas), como leptina, adiponectina, resistina y citocinas sintetizadas por los macrófagos infiltrados en la fracción del estroma vascular del tejido adiposo como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , abreviatura del inglés *tumor necrosis factor alpha*), se asocian con la RI del embarazo y la DMG (Fasshauer *et al.*, 2014; Valencia-Ortega *et al.*, 2022). A su vez, estudios realizados en sujetos con obesidad han demostrado que la desregulación de adipocinas, ocasionada por el exceso de peso, afecta la función del hígado (Jarrar *et al.*, 2008; Kamada *et al.*, 2008). Asimismo, la elevación de los marcadores de función hepática y el exceso de peso tienen un efecto sinérgico en el incremento de riesgo de DMG. Por ello, es relevante identificar si las adipocinas se asocian con los marcadores de función hepática en DMG y embarazo normoglucémico.

El objetivo del estudio fue evaluar la relación de las adipocinas: adiponectina, leptina, resistina, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL, por sus siglas en inglés), adiposina, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1, abreviatura del inglés *monocyte chemoattractant protein-1*) y TNF- α con los marcadores de función hepática: colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ALT, AST, lactato deshidrogenasa (DHL), FA, bilirrubina total (BT), BD, BI, albúmina, globulinas, relación albúmina/globulina (A/G) y proteínas totales (PT) en DMG y embarazo normoglucémico.

Materiales y métodos

El estudio fue autorizado por el Comité Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (R-2018-785-026). Es importante mencionar que todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

El trabajo se realizó de enero de 2019 a diciembre de 2019 en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, CMN La Raza, IMSS (Ciudad de México) y en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 221, IMSS (Toluca, Estado de México). Los criterios de inclusión fueron: las mujeres atendidas para la realización de una cesárea electiva a término (37 a 41 semanas de gestación, las indicaciones para la cesárea fueron presentación pélvica o cesárea previa), con embarazos únicos, edad materna mayor a 18 años. Se excluyeron del estudio las mujeres con diabetes o hipertensión pregestacional, enfermedades autoinmunes, hepáticas, inmunosupresoras, renales, cardíacas, infecciosas o con hábitos de tabaquismo y alcoholismo y embarazos complicados por anomalías fetales.

El diseño del estudio fue transversal analítico e incluyó a 100 mujeres con tolerancia normal a la glucosa (grupo control) y 100 mujeres con DMG. La edad gestacional se estimó mediante el último periodo menstrual y se confirmó mediante mediciones ecográficas en el primer trimestre. Todas las mujeres fueron evaluadas para DMG a las 24-28 semanas de gestación, y las mujeres que participaron en el grupo control tuvieron una prueba negativa. Las mujeres con DMG fueron diagnosticadas de acuerdo con los criterios de la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio del Embarazo por uno o más valores de glucosa anormales durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT), con niveles en ayunas > 92 mg/dL, 1 h > 180 mg/dL o 2 h > 153 mg/dL. El manejo después del diagnóstico de DMG se inició con terapia nutricional médica (1600-1800 kcal/día con restricción de carbohidratos al 40%-45%) y actividad física moderada (30 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada al menos cinco días a la semana) y posterior evaluación del control glucémico con glucosa en ayunas y glucosa en sangre posprandial a las 2 h después de las comidas a intervalos de 2-4 semanas. Las mujeres que no lograron el control glucémico con la dieta (niveles de glucosa en ayunas < 95 mg/dL y valores de glucosa en sangre posprandial < 120 mg/dL a las 2 h) recibieron terapia con insulina (0.7-1.0 unidades/kg de peso corporal al día) o con metformina (500 mg/día-850 mg/día). Entre todos los casos de DMG, el 36% fueron tratados con dieta y actividad física moderada, mientras que el 22% recibió terapia adicional con insulina para lograr el control glucémico y el 42% recibió metformina.

La información sobre el embarazo en curso y anteriores se recopiló en un cuestionario. Las características demográficas incluyeron edad materna, antecedentes de DMG e historia familiar de DM2. El índice de masa corporal (IMC) materno previo al embarazo se calculó a partir del peso antes del embarazo y la altura medida durante la primera visita de gestación. El IMC se volvió a calcular en el momento del parto.

Análisis bioquímico

Las muestras de sangre materna en ayunas para el análisis bioquímico se obtuvieron por venopunción junto con las muestras para las pruebas de laboratorio realizadas de forma rutinaria el día de la cesárea programada. Las muestras se dejaron coagular durante al menos 30 min antes de la centrifugación a 1.000 g, que se continuó durante 15 min. Las alícuotas de suero para la medición de las adipocinas se congelaron a -70 °C hasta su análisis. Se midieron los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos, HDL, VLDL, ALT, AST, DHL, FA, BT, BD, BI, albúmina y globulinas en muestras frescas en un analizador de química clínica ARCHITECT Plus c4000 (Abbot Diagnostics, Abbott Park, IL, EE. UU.) Se calcularon la relación A/G, las PT y los niveles de LDL, estos últimos con el uso de la fórmula de Friedewald. Los niveles de adiponectina, leptina, resistina, NGAL, adiposina, MCP-1, TNF- α e insulina se midieron a través del inmunoensayo multiplex utilizando el sistema Magpix (Milliplex Map, Billerica, MA, EE. UU.) También se evaluó a la molécula inflamatoria proteína C reactiva (PCR) a través de un inmunoensayo turbidimétrico mejorado con partículas (kit MULTIGENT CRP Vario; Sentinel CH, Milán, Italia) en el analizador de química clínica ARCHITECT Plus c4000 (Abbot Diagnostics, Abbott Park, IL, EE. UU.) Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron menores al 10% en cada uno de los ensayos.

La RI se calculó mediante el método de evaluación del modelo de homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA-IR), donde $HOMA-IR = (\text{concentración de insulina en ayunas } [\mu\text{UI/ml}] \times \text{concentración de glucosa en ayunas } [\text{mmol/L}]) / 22.5$ (Matthews *et al.*, 1985).

Análisis estadístico

Se evaluó el tipo de distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos cualitativos se expresaron con n y % y los cuantitativos con la media \pm desviación estándar ($M \pm DE$) o mediana y rangos intercuartílicos. Para evaluar diferencias de variables cualitativas entre los dos grupos de estudio se empleó la prueba de chi cuadrada. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba t de student o análisis de varianza cuando se cumplieron los principios de normalidad, y la prueba U de Mann-Whitney o de Kruskal Wallis cuando no se cumplieron. Para establecer las diferencias de los grupos controlando por peso y edad de las participantes se utilizó un análisis de covarianza. La correlación entre las adipocinas y los marcadores de función hepática se analizó con la prueba de Spearman, por la distribución no paramétrica de los datos. Por último, para la determinación de predictores de DMG se realizó una regresión logística, para determinar los predictores de los marcadores de función hepática se transformaron las variables mediante el uso de logaritmos y se realizó una regresión múltiple ajustada por edad, peso, IMC, ganancia de peso, paridad y antecedentes familiares de DM2. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) y se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

Resultados

La Tabla 1 resume las principales características demográficas, antropométricas y reproductivas de la población de estudio. En comparación con el grupo control, las mujeres con DMG presentaron mayor edad materna, peso e IMC previo al embarazo y al final de la gestación, así como mayor multiparidad y antecedente heredo familiar de DM2. El 49.3% de mujeres con DMG tenía obesidad al inicio del embarazo, y en el grupo control este porcentaje fue de 11.0%. Por otra parte, la edad gestacional al nacimiento y la ganancia de peso fue menor en DMG que en embarazo normoglucémico.

Tabla 1. Comparación de variables clínicas por grupo de estudio.

Variable	Control	DMG	p
Edad (años)	27.0 ± 5.3	32.6 ± 4.8	0.001
Peso antes del embarazo (kg)	61.0 ± 10.2	75.3 ± 15.7	0.001
IMC previo al embarazo (kg/m ²)	25.2 ± 3.9	30.3 ± 5.6	0.001
Edad gestacional al nacimiento (SDG)	38.7 ± 1.23	37.8 ± 1.6	0.001
Peso al final de la gestación (kg)	71.2 ± 9.8	84.1 ± 16.0	0.001
IMC al final de la gestación (kg/m ²)	29.3 ± 4.5	33.7 ± 5.5	0.001
Ganancia de peso durante el embarazo (kg)	10.2 ± 5.0	8.6 ± 7.3	0.011
Paridad n (%)			
Primíparas	32 (34.2)	20 (15.8)	0.021
Multiparas	68 (65.8)	80 (84.2)	
Historia familiar de DM2 n (%)			
Si	14 (18.4)	51 (47.3)	0.001
No	86 (81.6)	49 (52.7)	

DMG: diabetes mellitus gestacional; IMC: índice de masa corporal; SDG: semanas de gestación; DM2: diabetes mellitus tipo 2.
Fuente: Elaboración propia.

En la Tabla 2 se describen las características metabólicas de las mujeres evaluadas. Las mujeres con DMG presentaron concentraciones significativamente más altas de glucosa, triglicéridos, VLDL, DHL, adiposina y MCP-1, mientras que tuvieron menor nivel de HDL y FA en comparación con el grupo control. Al controlar por el peso y la edad de las participantes, persistió la diferencia en los niveles de glucosa, triglicéridos, HDL y DHL. Asimismo, la ALT fue mayor en mujeres con DMG bajo tratamiento con metformina (12.4 U/L [8.3-14.6]) e insulina (13.1 U/L [8.7-19.4]) en comparación con las controladas con dieta y ejercicio (9.3 U/L [7.1-11.3]) ($p = 0.026$). Las adipocinas no mostraron diferencia en relación al grupo de tratamiento.

Tabla 2. Variables bioquímicas en los dos grupos de estudio.

Parámetros	Control	DMG	p
Glucosa (mg/dL)	75.1 (67.0-85.7)	85.3 (74.6-99.8)	0.001
Colesterol (mg/dL)	228.2 (196.3-264.6)	214.1 (195.3-257.5)	0.494
Triglicéridos (mg/dL)	252.7 (200.1-315.7)	283.0 (219.5-349.9)	0.009
HDL (mg/dL)	96.3 (80.2-121.7)	87.7 (63.2-106.7)	0.007
LDL (mg/dL)	77.4 (53.8-99.0)	73.0 (41.2-122.4)	0.538
VLDL (mg/dL)	50.6 (40.2-63.8)	56.1 (43.6-69.8)	0.019
ALT (U/L)	9.1 (7.4-12.3)	11.5 (8.3-14.7)	0.014
AST (U/L)	18.6 (16.4-22.2)	19.7 (15.3-23.4)	0.99
BD (mg/dL)	0.17 (0.14-0.21)	0.2 (0.15-0.25)	0.077
BI (mg/dL)	0.23 (0.14-0.33)	0.21 (0.13-0.36)	0.991
BT (mg/dL)	0.40 (0.29-0.57)	0.41 (0.30-0.61)	0.421
DHL (U/L)	161.3 (142.8-185.7)	172.7 (146.2-213.8)	0.012
FA (U/L)	178.3 (140.8-214.4)	159.2 (124.4-186.6)	0.005
Albúmina (g/dL)	3.4 (3.3-3.6)	3.3 (3.1-3.6)	0.28
Globulinas (g/dL)	2.8 (2.5-3.1)	2.8 (2.5-3.1)	0.408
A/G	1.2 (1.1-1.3)	1.2 (1.1-1.3)	0.406
PT (g/dL)	6.3 (5.9-6.7)	6.1 (5.7-6.6)	0.302
Insulina (UI/mL)	8.1 (5.4-11.9)	8.7 (6.2-11.8)	0.43
HOMA-IR	1.4 (0.9-2.3)	1.6 (1.3-2.3)	0.51
Adiponectina (pg/mL)	170.6 (35.9-748.4)	69.0 (34.9-107.1)	0.114
Leptina (pg/mL)	6.4 (3.6-9.6)	7.6 (4.0-14.7)	0.268
Resistina (pg/mL)	62.1 (43.7-80.9)	51.8 (37.5-64.5)	0.104
NGAL (pg/mL)	137.6 (102.9-187.4)	176.0 (111.4-288.7)	0.151
Adipsina (pg/mL)	2.1 (1.8-2.8)	2.9 (2.4-3.4)	0.001
PCR (mg/L)	0.73 (0.41-1.3)	0.88 (0.44-1.9)	0.552
MCP-1 (pg/mL)	83.5 (62.8-116.7)	108.5 (85.3-154.4)	0.011
TNF- α (pg/mL)	2.9 (2.3-3.3)	3.3 (2.6-4.2)	0.078

DMG: diabetes mellitus gestacional; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; DHL: lactato deshidrogenasa; FA: fosfatasa alcalina; A/G: relación albúmina/globulina; PT: proteínas totales; HOMA-IR: modelo de homeostasis para resistencia a la insulina; NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; PCR: proteína C reactiva; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1; TNF- α : marcador de necrosis tumoral alfa.

Fuente: Elaboración propia.

En el análisis multivariado, las variables predictoras de DMG fueron la edad ($\beta = 1.190$, IC95% 1.104-1.283), el IMC previo al embarazo ($\beta = 1.264$, IC95% 1.149-1.389) y la DHL ($\beta = 1.009$, IC95% 1.001-1.018).

En relación al estudio bivariado de las correlaciones, en DMG diversas mediciones se correlacionaron con el IMC previo al embarazo como ALT ($\rho = 0.282$, $p = 0.005$), leptina ($\rho = 0.456$, $p = 0.025$), NGAL ($\rho = 0.485$, $p = 0.016$), resistina ($\rho = 0.542$, $p = 0.006$) y adiposina ($\rho = 0.514$, $p = 0.010$), así como con el IMC al final del embarazo como resistina ($\rho = 0.530$, $p = 0.006$), adiposina ($\rho = 0.417$, $p = 0.038$), NGAL ($\rho = 0.468$, $p = 0.018$) y leptina ($\rho = 0.523$, $p = 0.007$).

En el grupo control, la edad se correlacionó con FA ($\rho = -0.283$, $p = 0.001$) y el IMC previo al embarazo con ALT ($\rho = 0.219$, $p = 0.007$), leptina ($\rho = 0.524$, $p = 0.001$), MCP-1 ($\rho = 0.510$, $p = 0.001$) y TNF- α ($\rho = 0.381$, $p = 0.018$). Asimismo, ALT se correlacionó con insulina ($\rho = 0.298$, $p = 0.036$) y HOMA-IR ($\rho = 0.333$, $p = 0.019$), mientras que leptina se correlacionó con HOMA-IR ($\rho = 0.406$, $p = 0.032$). Los niveles de triglicéridos y de VLDL se correlacionaron con la ganancia de peso durante el embarazo ($\rho = 0.289$, $p = 0.001$; $\rho = 0.281$, $p = 0.001$, respectivamente). Finalmente, con el IMC al final del embarazo se correlacionaron: ALT ($\rho = 0.166$, $p = 0.041$), PCR ($\rho = 0.191$, $p = 0.019$), leptina ($\rho = 0.512$, $p = 0.001$), MCP-1 ($\rho = 0.567$, $p = 0.001$) y TNF- α ($\rho = 0.424$, $p = 0.008$).

En cuanto a la evaluación de la relación de las adipocinas con los marcadores de función hepática, se encontró que en mujeres con DMG, resistina y NGAL correlacionaron con el colesterol y con LDL; TNF- α correlacionó con BT, MCP-1, BD, leptina, BI, y FA; MCP-1 correlacionó con globulinas y A/G; PCR correlacionó con A/G.

En el grupo control, NGAL y adiposina se correlacionaron con los triglicéridos; PCR correlacionó con HDL; NGAL y adiposina con VLDL; TNF- α con ALT; PCR con AST; leptina, resistina, NGAL, adiposina y PCR correlacionó con BD; leptina y adiponectina correlacionó con BI; leptina con BT y PCR correlacionó con albúmina, A/G y PT (Tabla 3).

Tabla 3. Coeficientes de correlación de las adipocinas y los marcadores de

	Leptina		Adiponectina		Resistina		NGAL		Adipsina		MCP-1		TNF- α		PCR	
	Control	DMG	Control	DMG	Control	DMG	Control	DMG	Control	DMG	Control	DMG	Control	DMG	Control	DMG
Colesterol	-0.096	-0.124	-0.184	0.039	-0.066	0.394	0.135	0.376	0.078	0.17	-0.102	-0.045	0.107	0.085	-0.159	0.005
	0.565	0.545	0.495	0.901	0.696	0.046*	0.418	0.05*	0.639	0.405	0.541	0.827	0.521	0.679	0.052	0.96
Triglicéridos	-0.194	-0.282	-0.109	0.093	0.29	-0.021	0.43	-0.019	0.368	0.221	0.042	-0.162	0.141	0.21	-0.08	-0.037
	0.242	0.163	0.688	0.762	0.077	0.92	0.007*	0.925	0.023*	0.277	0.789	0.429	0.398	0.303	0.329	0.711
HDL	0.137	0.375	0.344	0.388	0.049	0.003	0.12	-0.039	-0.275	0.03	-0.054	-0.016	-0.143	-0.325	-0.325	0.083
	0.411	0.059	0.192	0.19	0.772	0.989	0.474	0.85	0.094	0.883	0.747	0.939	0.393	0.106	0.001*	0.411
LDL	-0.039	-0.179	-0.306	0.082	-0.27	0.393	-0.115	0.422	0.055	0.002	-0.06	0.145	0.177	0.21	0.085	0.071
	0.817	0.382	0.249	0.789	0.101	0.047*	0.493	0.032*	0.741	0.993	0.722	0.479	0.289	0.303	0.301	0.478
VLDL	-0.194	-0.282	-0.109	0.093	0.29	-0.021	0.43	-0.019	0.368	0.221	0.045	-0.162	0.141	0.21	-0.08	-0.007
	0.242	0.163	0.688	0.762	0.077	0.92	0.007*	0.925	0.023*	0.277	0.789	0.429	0.398	0.303	0.329	0.943
ALT	0.212	0.082	-0.114	0.304	-0.225	0.321	-0.136	0.076	0.005	0.196	0.108	-0.048	0.365	0.155	0.118	0.103
	0.202	0.692	0.673	0.312	0.174	0.109	0.417	0.711	0.977	0.337	0.517	0.817	0.024*	0.448	0.105	0.303
AST	-0.104	-0.173	-0.403	0.365	0.215	0.114	0.26	-0.019	0.258	0.149	-0.1	-0.225	0.091	0.053	0.175	0.14
	0.535	0.399	0.122	0.219	0.195	0.579	0.114	0.926	0.118	0.469	0.551	0.27	0.587	0.795	0.033*	0.163
BD	-0.38	-0.24	-0.149	0.354	0.332	0.327	0.367	0.307	0.309	0.098	-0.086	0.402	0.097	0.561	0.188	0.05
	0.019*	0.238	0.582	0.235	0.042*	0.103	0.024*	0.127	0.05*	0.633	0.609	0.042*	0.563	0.003*	0.022*	0.622
BI	-0.365	-0.477	-0.559	0.156	0.236	0.153	0.245	0.142	0.105	0.26	-0.121	0.117	-0.024	0.502	0.153	-0.047
	0.024*	0.022*	0.024*	0.611	0.154	0.456	0.138	0.488	0.532	0.199	0.468	0.568	0.885	0.009*	0.061	0.642
BT	-0.36	-0.357	-0.396	0.284	0.282	0.247	0.286	0.23	0.168	0.172	-0.111	0.256	-0.013	0.573	0.175	-0.042
	0.027*	0.074	0.129	0.347	0.087	0.224	0.082	0.258	0.314	0.402	0.507	0.207	0.938	0.002*	0.232	0.678
DHL	0.061	-0.054	-0.287	0.258	0.027	0.1	-0.071	0.09	0.265	0.144	-0.126	-0.006	0.107	0.044	0.131	0.176
	0.718	0.793	0.281	0.394	0.874	0.625	0.672	0.661	0.107	0.484	0.451	0.976	0.522	0.832	0.11	0.079
FA	-0.179	-0.022	-0.141	0.225	-0.192	0.32	-0.176	0.242	0.014	0.2	-0.133	0.024	0.017	0.389	-0.112	0.075
	0.283	0.915	0.602	0.459	0.248	0.111	0.289	0.233	0.936	0.327	0.427	0.908	0.919	0.05*	0.172	0.457
Albumina	0.238	0.088	0.197	0.168	-0.129	0.302	-0.108	0.173	-0.24	0.174	-0.04	0.033	-0.175	-0.072	-0.38	0.03
	0.149	0.667	0.465	0.583	0.44	0.134	0.517	0.397	0.147	0.396	0.811	0.874	0.294	0.725	0.001*	0.77
Globulinas	0.119	0.015	-0.155	0.463	0.198	0.302	0.037	0.278	0.193	0.179	-0.07	0.391	0.163	0.099	-0.081	0.177
	0.478	0.94	0.567	0.111	0.234	0.134	0.825	0.17	0.245	0.382	0.674	0.048*	0.327	0.629	0.324	0.079
A/G	-0.009	-0.085	0.252	0.421	-0.258	-0.193	-0.111	-0.206	-0.196	0.177	0.099	-0.468	-0.164	-0.1	-0.195	-0.229
	0.957	0.68	0.346	0.152	0.118	0.345	0.508	0.313	0.237	0.387	0.553	0.016*	0.324	0.628	0.017*	0.022*
PT	0.29	0.055	-0.083	0.463	0.059	0.353	-0.065	0.267	0.067	0.191	-0.024	0.316	0.013	0.053	-0.231	0.135
	0.078	0.789	0.76	0.111	0.727	0.077	0.698	0.188	0.688	0.35	0.886	0.116	0.937	0.798	0.004*	0.178

Los valores superiores de cada celda corresponden a los coeficientes de correlación de Spearman y los inferiores al valor de p.
*p < 0.05

Abreviaturas. DMG: diabetes mellitus gestacional; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BD: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; DHL: lactato deshidrogenasa; FA: fosfatasa alcalina; A/G: relación albúmina/globulina; PT: proteínas totales; NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; PCR: proteína C reactiva; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos-1; TNF- α : marcador de necrosis tumoral alfa.

Fuente: Elaboración propia

Asimismo, al controlar por edad, peso, IMC, ganancia de peso, paridad y antecedentes familiares de DM2, en las mujeres con DMG la resistina y NGAL correlacionaron con LDL ($\beta = 0.650$, $p = 0.017$; $\beta = 0.674$, $p = 0.015$, respectivamente) y la leptina con la BI ($\beta = -0.520$, $p = 0.046$). En controles, NGAL correlacionó con triglicéridos, VLDL y BD ($\beta = 0.332$, $p = 0.046$; $\beta = 0.329$, $p = 0.041$; $\beta = 0.371$, $p = 0.020$, respectivamente), la leptina con BD y BT ($\beta = -0.489$, $p = 0.006$; $\beta = -0.418$, $p = 0.015$; respectivamente) y, por último, la PCR con HDL, AST, albúmina y PT ($\beta = -0.236$, $p = 0.014$; $\beta = 0.201$, $p = 0.038$; $\beta = -0.409$, $p = 0.001$; $\beta = -0.339$, $p = 0.001$, respectivamente).

Discusión

La obesidad es un factor de riesgo de DMG. En México, la obesidad se ha incrementado en los últimos años y en la actualidad la padecen el 38.5% de las mujeres en edad reproductiva (Shamah-Levy *et al.*, 2020). Recientemente, se ha destacado que tanto la obesidad como la DMG se asocian con una alteración en la función hepática y se han propuesto varios mecanismos para tratar de explicar esta relación, entre los que se encuentran la RI, el proceso inflamatorio y las adipocinas.

En la DMG hay diversas alteraciones en el metabolismo hepático. La insulinoresistencia exacerbada es el mecanismo responsable de una mayor producción de glucosa y de triglicéridos. En este estudio las mujeres con DMG tuvieron mayor nivel de glucosa, triglicéridos y VLDL, estas últimas pueden reflejar una mayor síntesis de triglicéridos en los hepatocitos, ya que son las encargadas de transportarlos al tejido adiposo para su almacenamiento. Por otra parte, HDL estuvo disminuida. La elevación de triglicéridos causa frecuentemente bajos niveles de esta lipoproteína o regulan su remodelación, por lo cual se han relacionado de manera causal (Ferriols *et al.*, 2016).

Por otra parte, la producción de enzimas hepáticas también puede verse modificada en la DMG. La acumulación de ácidos grasos libres, característica del estado de RI, tiene consecuencias directas en esta mayor síntesis, de tal manera que ALT, AST y GGT pueden reflejar el contenido de grasa hepática y se han relacionado con el diagnóstico de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) (Martín *et al.*, 2013). En este estudio los niveles de ALT fueron mayores en DMG y se relacionaron con el IMC previo al embarazo en los dos grupos de estudio y con la insulina y RI en el grupo control, así como con el IMC al término de la gestación en el grupo control. Además, se encontraron más elevados en aquellas mujeres con DMG que requirieron un tratamiento farmacológico adicional al médico nutricional para un adecuado control metabólico. De acuerdo con nuestro conocimiento, no existen estudios que determinen el efecto del tratamiento farmacológico en DMG sobre los niveles de ALT. Algunos estudios realizados en pacientes con EHGNA han identificado que el uso de metformina disminuye los valores de ALT; sin embargo, otros estudios no muestran ningún efecto (Huang *et al.*, 2022). En relación al uso de insulina, no se ha identificado un cambio de ALT en ese tipo de pacientes (Hamed *et al.*, 2018).

De manera interesante, la identificación de EHGNA en el embarazo temprano predice el desarrollo de DMG, sugiriendo que la esteatosis precede a la disglucemia gestacional (De Souza *et al.*, 2016). A su vez, las mujeres con el antecedente de DMG tienen una prevalencia incrementada de EHGNA, la cual se relaciona con resistencia a la insulina y con un riesgo incrementado de prediabetes y diabetes (Mehmood *et al.*, 2018). Así, en este estudio es plausible suponer que la elevación de ALT en mujeres con tratamiento farmacológico se debe a que tenían una DMG más severa. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estas mediciones séricas se realizaron al final de la gestación y se desconoce cómo se encontraban al inicio del embarazo.

De la misma forma, otra enzima que se encontró aumentada en DMG de manera independiente a la obesidad fue la DHL. Esta enzima intracelular del metabolismo de la glucólisis anaerobia se encuentra en todos los tejidos del organismo, especialmente en corazón, riñón, músculo esquelético, cerebro, pulmón e hígado. Sus niveles se incrementan con la glucólisis vigorosa y en necrosis celular. Asimismo, se ha sugerido que la DHL se incrementa con la RI debido a una alteración en la capacidad oxidativa celular que induce una mayor producción de lactato a través de su acción (Wu *et al.*, 2016).

Por el contrario, la FA se encontró disminuida en DMG; sin embargo, al controlar el análisis por la edad y peso de las participantes, la diferencia no permaneció. Esta enzima está presente principalmente en el hígado, vías biliares, huesos y placenta. Sus niveles, además de incrementarse en presencia de enfermedades hepáticas, tumores óseos y fracturas, también aumentan ante cambios fisiológicos como el crecimiento o el embarazo y disminuye paulatinamente con la edad (Schiele *et al.*, 1983), por lo que es probable que en nuestro estudio la mayor edad en mujeres con DMG haya influido en la diferencia observada en un inicio.

Aunado a lo anterior, se ha observado que la obesidad a través de la producción de adipocinas puede modificar la función hepática. Las adipocinas son hormonas secretadas por el tejido adiposo que se comunican con varios tejidos, incluido el hígado, y que participan en la homeostasis del organismo modulando la acción de la insulina y la inflamación (Sánchez-Muñoz *et al.*, 2005). En este trabajo encontramos mayor nivel de adiposina y MCP-1 en DMG. La adiposina o factor de complemento D forma una proteína estimulante de acilación que regula la acumulación de lípidos en el tejido adiposo (Yasruel *et al.*, 1991). En este estudio la adiposina se relacionó con el IMC previo al embarazo en DMG y con triglicéridos en el grupo control. Este resultado concuerda con un estudio donde se menciona la participación de esta adipocina en la síntesis de triglicéridos (Baldo *et al.*, 1993). En relación con MCP-1, esta es una quimiocina secretada por diversas células como monocitos, macrófagos linfocitos, células endoteliales y placenta. Algunos autores han identificado un mayor nivel en circulación de MCP-1 en personas obesas, debido a una mayor infiltración de macrófagos en el tejido adiposo visceral (Lumeng & Saltiel, 2011), mientras que en este estudio se relacionó con el exceso de peso tanto al inicio como al final del embarazo en el grupo control. De la misma forma, otras moléculas inflamatorias como PCR y TNF- α se asociaron con el IMC al final del embarazo en el grupo control. Estos hallazgos se asemejan a lo descrito en otros estudios, los cuales sugieren que el tejido adiposo pudiera ser una fuente importante de producción de citocinas proinflamatorias (Saucedo *et al.*, 2021).

En humanos se ha visto que las adipocinas pueden desencadenar a nivel hepático diversas alteraciones como esteatosis, inflamación, fibrogenesis o carcinogenesis (Kamada *et al.*, 2008). En el presente estudio, tomando en cuenta un gran número de variables, se encontró que varias adipocinas se relacionaron con diversos parámetros de función hepática como lípidos, proteínas y bilirrubinas en los dos grupos de estudio.

La resistina es una hormona relacionada con RI y DM2, sintetizada en el tejido adiposo, placenta, páncreas, músculo e hígado. El exceso de tejido adiposo es responsable de su mayor síntesis, en este estudio se relacionó con el IMC al inicio y final del embarazo en DMG. Esta adipocina actúa principalmente en el hígado, inhibiendo la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), incrementando la expresión de ciertos genes involucrados en la lipogénesis (Al-Suhaimi & Shehzad, 2013). En este trabajo se relacionó de forma positiva con LDL en DMG.

Otra adipocina que se relacionó directamente con un perfil lipídico adverso al asociarse con triglicéridos, LDL y VLDL fue NGAL. Además, se relacionó con el IMC al principio y final del embarazo en DMG. Esta adipocina también se conoce como lipocalina-2 y se sintetiza en los neutrófilos, macrófagos, hígado, pulmón, riñón y tejido adiposo. Se ha implicado en la inmunidad innata y en la apoptosis, y se le ha descrito un papel en el metabolismo de lípidos (Bhusal *et al.*, 2019).

A diferencia de las asociaciones descritas anteriormente, la leptina se asoció inversamente con las distintas fracciones de bilirrubinas en el grupo control y con la BI en DMG. Este resultado concuerda con un estudio donde se menciona que la bilirrubina probablemente participa en la regulación del receptor de la leptina (Dong *et al.*, 2014). La expresión de esta adipocina se incrementa en la obesidad y se asocia con RI; en este estudio se relacionó con el IMC antes y al final del embarazo en los dos grupos analizados y con la RI en el grupo control. A su vez, este resultado corresponde con un estudio donde se demostró un aumento en los niveles de leptina en embarazadas sanas con un IMC mayor a 26 kg/m² en comparación con las de menor IMC (Misra & Trudeau, 2011).

Por otra parte, la bilirrubina es un producto natural del catabolismo hemo cuyos niveles elevados indican alteraciones hepatobiliares. Recientemente, se ha descrito que tiene una función antioxidante y se ha relacionado inversamente con riesgo de enfermedad cardiovascular y con el síndrome metabólico y sus componentes (Choi *et al.*, 2013; Yoshino *et al.*, 2011). Asimismo, se le ha involucrado en la cascada de señalización de insulina, y sus niveles disminuidos se han asociado con una alteración en la señalización, desencadenando RI (Kapitulnik & Maines, 2009).

En relación con las proteínas totales y la albúmina, que constituye el 50% de las proteínas plasmáticas, estas se asociaron inversamente con la PCR en el grupo con embarazo normoglucémico. Ambas son proteínas de fase aguda; sin embargo, la albúmina es un reactante negativo de fase aguda y la PCR es un reactante positivo. La PCR actúa como un promotor y regulador de la inflamación y a su vez diversos mediadores inflamatorios reprimen la transcripción de albúmina y, por ende, su producción (Urquiza *et al.*, 2019). Otros marcadores hepáticos que se asociaron con la PCR fueron HDL y AST. Estos datos denotan la interrelación de la inflamación con la alteración del metabolismo hepático.

En cuanto a las limitaciones del estudio, se incluye su diseño, ya que no permite establecer inferencias causales, así como la carencia de la determinación del contenido de grasa hepática y de la distribución de la grasa corporal, lo cual hubiese permitido establecer la relación de la grasa visceral con la hepática a través de la producción de adipocinas.

Conclusiones

En conclusión, las adipocinas se asociaron con los marcadores de función hepática tanto en DMG como en embarazo normoglucémico, sugiriendo que la acumulación de tejido adiposo durante el embarazo conduce a una modificación en la función del hígado.

Agradecimientos

Al Dr. Juan Ocadiz Vieyra y al Dr. Luis Manuel Ruíz Carapia, del HGO 221, IMSS por las facilidades otorgadas para el desarrollo del estudio. RGR es becaria de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud, Secretaría de Salud, México. JVO recibe una beca posdoctoral por parte de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Referencias

- Al-Suhaimi, E. A., & Shehzad, A. (2013). Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *European Journal of Medical Research*, 18(12). doi: <https://doi.org/10.1186/2047-783X-18-12>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*, 45(1), 60–82. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>
- Baldo, A., Sniderman, A. D., St-Luce, S., Avramoglu, R. K., Maslowska, M., Hoang, B., Monge, J. C., Bell, A., Mulay, S., & Cianflone, K. (1993). The adipin-acylation stimulating protein system and regulation of intracellular triglyceride synthesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 92(3), 1543–1547. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI116733>
- Bhusal, A., Rahman, M. H., Lee, W., Chul, Y., Lee, I., & Suk, K. (2019). Paradoxical role of lipocalin-2 in metabolic disorders and neurological complications. *Biochemical Pharmacology*, 169, 113626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113626>
- Catalano, P. M., Huston, L., Amini, S. B., & Kalhan, S. C. (1999). Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(4), 903–916. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70662-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70662-9)
- Choi, S. H., Yun, K. E., & Choi, H. J. (2013). Relationship between serum total bilirubin levels and metabolic syndrome in Korean adults. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases (NMCD)*, 23(1), 31–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.03.001>
- De Souza, L. R., Berger, H., Retnakaran, R., Vlachou, A., Maguire, J. L., Nathens, A. B., Connelly, P. W., & Ray, J. G. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease in early pregnancy predicts dysglycemia in mid-pregnancy: prospective study. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(5), 665–670. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.43>
- Dong, H., Huang, H., Yun, X., Kim, D., Yue, Y., Wu, H., Sutter, A., Chavin, K. D., Otterbein, L. E., Adams, D. B., Kim, Y. B., & Wang, H. (2014). Bilirubin increases insulin sensitivity in leptin-receptor deficient and diet-induced obese mice through suppression of ER stress and chronic inflammation. *Endocrinology*, 155(3), 818–828. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1667>
- Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488–499. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70176-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70176-1)
- Ferriols, E., Rueda, C., Gamero, R., Vidal, M., Payá, A., Carreras, R., Flores-le Roux, J. A., & Pedro-Botet, J. (2016). Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 28(5), 232–244. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.04.003>
- Hamed, A. E., Elsahar, M., Elwan, N. M., El-Nakeep, S., Naguib, M., Soliman, H. H., Ahmed Aoubakr, A., AbdelMaqsood, A., Sedrak, H., Assaad, S. N., Elwakil, R., Esmat, G., Salh, S., Mostafa, T., Mogawer, S., Sadek, S. E., Saber, M. M., Ezelarab, H., Mahmoud, A. A., Sultan, S., & Moussa, S. (2018). Managing diabetes and liver disease association. *Arab Journal of Gastroenterology*, 19(4), 166–179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2018.08.003>
- Huang, Y., Wang, X., Yan, C., Li, C., Zhang, L., Zhang, L., Liang, E., Liu, T., & Mao, J. (2022). Effect of metformin on nonalcoholic fatty liver based on meta-analysis and network pharmacology. *Medicine*, 101(43), e31437. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031437>
- Jarrar, M. H., Baranova, A., Collantes, R., Ranard, B., Stepanova, M., Bennett, C., Fang, Y., Elariny, H., Goodman, Z., Chandhoke, V., & Younossi, Z. M. (2008). Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27(5), 412–421. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x>

- Kamada, Y., Takehara, T., & Hayashi, N. (2008). Adipocytokines and liver disease. *Journal of Gastroenterology*, *43*, 811–822. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2213-6>
- Kapitulnik, J., & Maines, M. D. (2009). Pleiotropic functions of biliverdin reductase: cellular signaling and generation of cytoprotective and cytotoxic bilirubin. *Trends in Pharmacological Sciences*, *30*(3), 129–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.12.003>
- Kim, W. J., Chung, Y., Park, J., Park, J. Y., Han, K., Park, Y., Park, I. Y., & Ko, H. S. (2021). Influences of pregravid liver enzyme levels on the development of gestational diabetes mellitus. *Liver International*, *41*(4), 743–753. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14759>
- Leng, J., Zhang, C., Wang, P., Li, N., Li, W., Liu, H., Zhang, S., Hu, G., Yu, Z., Ma, R. C., Chan, J. C., & Yang, X. (2016). Plasma levels of alanine aminotransferase in the first trimester identify high risk chinese women for gestational diabetes. *Scientific Reports*, *6*, 27291. doi: <https://doi.org/10.1038/srep27291>
- López-de la Peña, X. A., Cájero, J. J., & De León, L. F. (1997). Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican Institute of Social Security in Aguascalientes, Mexico. *Archives of Medical Research*, *28*(2), 281–284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204622/>
- Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(6), 2111–2117. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57132>
- Martín, V., González, R., Mendoza, J., García, L., & Moreno-Otero, R. (2013). Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *105*(7), 409–420. https://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, *28*, 412–419. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
- Mehmood, S., Margolis, M., Ye, C., Maple-Brown, L., Hanley, A. J., Connelly, P. W., Sermer, M., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2018). Hepatic fat and glucose tolerance in women with recent gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, *6*(1), e000549. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000549>
- Misra, V. K., & Trudeau, S. (2011). The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity*, *19*(2), 416–421. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.172>
- Mufti, A. R., & Reau, N. (2012). Liver disease in pregnancy. *Clinics in Liver Disease*, *16*(2), 247–69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.011>
- Reyes-Muñoz, E., Parra, A., Castillo-Mora, A., & Ortega-González, C. (2012). Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocrine Practice*, *18*(2), 146–151. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11167.OR>
- Sánchez-Muñoz, F., García-Macedo, R., Alarcón-Aguilar, F., & Cruz, M. (2005). Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gaceta Médica de México*, *141*(6), 505–512. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132005000600009
- Saucedo, R., Valencia, J., Moreno-González, L. E., Peña-Cano, M. I., Aranda-Martínez, A., García, Y., Díaz-Velázquez, M. F., & Hernández-Valencia, M. (2021). Maternal serum adipokines and inflammatory markers at late gestation and newborn weight in mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Ginekologia Polska*, *93*(2), 126–133. doi: <https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0083>
- Schiele, F., Henny, J., Hitz, J., Pelitderc, C., Guquen R., & Siest G. (1983). Total bone and fiver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits. *Clinical Chemistry*, *29*(4), 634–641. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.582.7316&rep=rep1&type=pdf>
- Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., Heredia-Hernández, O., Romero-Martínez, M., Mojica-Cuevas, J., Cuevas-Nasu, L., Santaella-Castell, J. A., & Rivera-Dommarco, J. (2020). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-9: Resultados Nacionales. Secretaría de Salud (Salud). https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_informe_final.pdf
- Urquiza, G., Arteaga, R., & Chacón, P. (2019). Utilidad de los reactantes de fase aguda en el diagnóstico clínico. *Revista Médica La Paz*, *25*(2), 91–98. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582019000200013

- Valencia-Ortega, J., González-Reynoso, R., Ramos-Martínez, E. G., Ferreira-Hermosillo, A., Peña-Cano, M. I., Morales-Ávila, E., & Saucedo, R. (2022). New insights into adipokines in gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6279. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23116279>
- Vojarova, B., Stefan, N., Lindsay, R. S., Saremi, A., Pratley, R. E., Bogardus, C., & Tataranni, P. A. (2002). High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 51(6), 1889–1895. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1889>
- Wu, Y., Dong, Y., Atefi, M., Liu, Y., Elshimali, Y., & Vadgama, J. V. (2016). Lactate, a neglected factor for diabetes and cancer interaction. *Mediators of Inflammation*, 2016, 6456018. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/6456018>
- Yasrael, Z., Cianflone, K., Sniderman, A. D., Rosenbloom, M., Walsh, M., & Rodriguez, M. A. (1991). Effect of acylation stimulating protein on the triacylglycerol synthetic pathway of human adipose tissue. *Lipids*, 26(7), 495–499. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02536592>
- Yoshino, S., Hamasaki, S., Ishida, S., Kataoka, T., Yoshikawa, A., Oketani, N., Saihara, K., Okui, H., Shinsato, T., Ichiki, H., Kubozono, T., Kuwahata, S., Fujita, S., Kanda, D., Nakazaki, M., Miyata, M., & Tei, C. (2011). Relationship between bilirubin concentration, coronary endothelial function, and inflammatory stress in overweight patients. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(5), 403–412. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.6346>
- Zhang, C., & Ning, Y. (2011). Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(6), 1975–1979. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001032>