



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD BIOQUÍMICA CLÍNICA

**ANÁLISIS DE LA PLASTICIDAD METABÓLICA A LO LARGO DEL EMBARAZO
CON DIFERENTES IMC PREGESTACIONAL**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

JAIME AGUSTÍN DELGADILLO VELÁZQUEZ

TUTOR: DRA. BERENICE PALACIOS GONZÁLEZ

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD

Ciudad de México, Febrero 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

Introducción Durante el embarazo normal, ocurren cambios metabólicos para proporcionar sustratos al feto para su crecimiento y desarrollo. Tener un peso excesivo durante el embarazo aumenta de manera significativa el riesgo de complicaciones perinatales, por lo tanto, debe existir una plasticidad metabólica que permita a la madre adaptarse correctamente a la sobrecarga metabólica del embarazo, para evitar resultados adversos como la diabetes gestacional. *Hipótesis* Las mujeres con sobrepeso pregestacional presentarán durante su embarazo una menor plasticidad metabólica que aquellas sin sobrepeso pregestacional. *Objetivo* Caracterizar la plasticidad metabólica durante el embarazo en mujeres con normopeso y sobrepeso pregestacional (pg). *Métodos* Se realizó calorimetría indirecta en ayuno de 8 hrs y posterior a la ingesta de un desayuno estandarizado alto en carbohidratos (PP; postprandial). Además, se obtuvieron datos antropométricos, y determinaron parámetros bioquímicos y hormonales en ayuno y PP en cada trimestre de la gestación. *Análisis estadístico* Descriptivo de datos por medio de frecuencias y porcentajes. Comparación de medias y medianas entre grupos mediante la prueba U-Mann Whitney, comparación de ayuno vs PP por la prueba de Wilcoxon y a lo largo de los trimestres por la prueba Kruskal-Wallis. Se utilizaron modelos multivariados para analizar las asociaciones entre las variables del estudio y coeficientes de correlación de Pearson para establecer la relación entre las variables. Se utilizó un nivel alfa de 0.05. *Resultados* Se contó con 21 mujeres gestantes, las cuales fueron clasificadas de acuerdo a su IMCpg: 11 mujeres con normopeso (N) y 10 con sobrepeso (SP). Respecto al glucagon, el grupo SP presentó mayores concentraciones tanto en ayuno como en PP que el grupo N ($p < 0.05$), además el grupo SP presentó mayor resistencia a la insulina en el tejido adiposo (ADIPO-IR index), en el 1° trimestre que el grupo N ($p < 0.05$). El % de oxidación de grasa fue menor en el 3° trimestre en ambos grupos comparado con el 2° en ayuno y en PP, el Δ del cociente respiratorio (RQ) identificó flexibilidad metabólica (FM) en 83% v/s 30% para N y SP respectivamente en el 1°. El promedio de $\Delta RQ \geq 0.049$ de los tres trimestres definió plasticidad metabólica (PM) en un 71% de la población y el Δ en las concentraciones de los parámetros bioquímicos a lo largo del embarazo identificó al ácido úrico, C6DC y C3 como potenciales biomarcadores de PM ($p < 0.05$). *Conclusión* Los cambios en el RQ fueron afectados por el IMCpg a lo largo de la gestación, en tanto que la plasticidad metabólica del embarazo presenta una huella metabólica exclusiva involucrada en el metabolismo de Arginina y Ornitina independientemente del IMCpg.

ÍNDICE GENERAL

Contenido

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
Embarazo	4
Obesidad y embarazo	8
Obesidad	11
Resistencia a la insulina	12
Plasticidad metabólica	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	22
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
DIAGRAMA DE FLUJO	23
METODOLOGÍA	23
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	24
ASPECTOS ÉTICOS	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	49
REFERENCIAS	50
ANEXO 1. ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM	57
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	59
ANEXO 3. COMPOSICIÓN NUTRIMENTAL DEL DESAYUNO	61
TABLA S1. - Concentraciones de aminoácidos, carnitina y acil-carnitinas en ayuno y postprandio	62

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICAS Y TABLAS

Figura 1. Cambios longitudinales en la masa grasa y sensibilidad a la insulina en mujeres delgadas y con obesidad.....	10
Figura 2. Sobrecarga de BCAAs y dieta alta en grasa.....	17
Figura 3. Flexibilidad metabólica.....	19
Gráfica 1. Gasto energético durante el embarazo.....	34
Gráfica 2. Cociente respiratorio durante el embarazo.....	35
Gráfica 3 Oxidación ácidos grasos en ayuno y postprandio durante el embarazo.....	35
Gráfica 4 Δ RQ (Δ RQ = RQ postprandio – RQ ayuno) en el embarazo.....	36
Gráfica 5 Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales de Flexibilidad metabólica vs Inflexibilidad metabólica.....	37
Gráfica 6 VIP score de FM/IM.....	38
Gráfica 7 Correlación de analitos con el Δ RQ (Δ RQ = RQ postprandio – RQ ayuno).....	38
Gráfica 8 Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales que distingue a Plasticidad metabólica.....	39
Gráfica 9 VIP score de potenciales biomarcadores de Plasticidad metabólica.....	40
Gráfica 10 Correlación de analitos con el Δ RQ de promedio de todo el embarazo.....	41
Gráfica 11 Metabolismo de D-Arginina y D-Ornitina implicado con Plasticidad metabólica.....	42
Tabla 1 Composición nutrimental del reto metabólico.....	25
Tabla 2 Características clínicas y antropométricas de las participantes.....	29
Tabla 3 Parámetros bioquímicos y hormonales en ayuno y postprandio.....	32
Tabla 4 Índices y cocientes en ayuno y postprandio.....	33
Tabla 5 Prevalencia de Flexibilidad metabólica según IMC _p g durante el embarazo.....	36
Tabla 6 Prevalencia de Plasticidad metabólica del embarazo.....	39

INTRODUCCIÓN

En la mujer embarazada ocurren cambios metabólicos que permiten coordinar el crecimiento y desarrollo del producto con el mantenimiento de la salud de la madre. Durante la primera mitad del embarazo se produce una etapa “anabólica”, la cual se caracteriza por una mayor sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos maternos. Esto favorece la lipogénesis materna, la expansión de los depósitos de glucógeno y la síntesis proteica, con el fin de proveer de reservas energéticas a la mujer, que le serán útiles en etapas posteriores cuando las demandas energéticas del feto se incrementen. Durante la segunda mitad del embarazo se presenta una etapa “catabólica”, en la cual se produce, resistencia a la insulina fisiológica, lo que ocasiona el incremento en las concentraciones plasmáticas de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y glicerol, que sirven como sustratos energéticos para permitir el crecimiento del feto.

Diversos estudios han demostrado que la presencia de sobrepeso u obesidad durante el embarazo compromete la salud tanto del feto como de la madre. Se ha observado que, tener un peso excesivo durante el embarazo aumenta de manera significativa el riesgo de complicaciones perinatales, e incrementa la susceptibilidad de presentar resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión en la vida adulta de la descendencia.

Por otro lado, estudios recientes han demostrado que, durante la obesidad y/o resistencia a la insulina, el organismo es incapaz de responder o cambiar de sustrato energético en diferentes estados fisiológicos (ayuno/postprandio), a esta incapacidad se le ha denominado inflexibilidad metabólica. Como resultado de esta inflexibilidad, se observan distintos perfiles metabólicos, que en ayuno se caracterizan por el incremento en la concentración de acil-carnitinas de cadena corta y de aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs por sus siglas en inglés), lo cual ha sido asociado a la oxidación incompleta de los ácidos grasos, y durante el postprandio se observa incremento en las concentraciones de BCAAs, aminoácidos gluconeogénicos y de acil-carnitinas, lo que indica una alteración en el uso de sustratos energéticos durante el postprandio ocasionada por la presencia de resistencia a la insulina.

En este mismo sentido el embarazo ocasionaría una inflexibilidad metabólica en la madre, que a diferencia de la obesidad, este fenómeno se presentaría con el fin de mantener una homeostasis metabólica entre la madre y el feto, permitiendo la correcta evolución del embarazo, de tal forma que debe de existir cierta plasticidad metabólica, la cual permita a

la mujer adaptarse de forma correcta a la carga metabólica que impone el embarazo y que al no existir dicha plasticidad en el metabolismo se presentarían complicaciones perinatales, tales como la diabetes gestacional o la preeclampsia.

MARCO TEÓRICO

Embarazo

El embarazo se define como el periodo que transcurre entre la implantación del cigoto en el útero hasta el momento del parto (FIGO 2007), durante el cual, suceden diversas adaptaciones metabólicas, con el fin de proveer al feto de sustratos energéticos para el desarrollo adecuado del mismo y a su vez permitir el aumento en los depósitos energéticos maternos en las primeras etapas del embarazo (Constantine, M.M., et al, 2014). Dichas adaptaciones fisiológicas se pueden clasificar de acuerdo con dos etapas de gestación: anabólica y catabólica.

Etapas anabólica

Esta fase ocurre en los dos primeros trimestres de la gestación y tiene como finalidad el aumento en el depósito de lípidos en tejidos maternos, esto se lleva a cabo gracias a diversos mecanismos, uno de ellos es mediante la hiperfagia materna, la cual se incrementa progresivamente a lo largo de la gestación, con el objetivo de aumentar la disponibilidad de sustratos energéticos. Otro mecanismo, que contribuye al anabolismo en la gestación es la estimulación de la lipogénesis *de novo*. Se ha sugerido que, durante la gestación temprana, existe mayor actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), lo que ocasiona la captación por parte de los tejidos extrahepáticos de los ácidos grasos libres no esterificados (NEFAs) y del glicerol, provenientes de la hidrólisis de los triacilglicéridos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Zeng et al, 2017). Así mismo, durante la gestación se observa mayor síntesis de glicerol-3-fosfato en el tejido adiposo proveniente de glucosa y de glicerol, lo cual favorece la síntesis de triacilglicéridos (Soma-Pillay, P., et al, 2016).

De igual forma, el aumento en las concentraciones de estrógenos y de progesterona, estimula a las células beta del páncreas, para incrementar la síntesis y secreción de insulina (Lain KY & Catalano PM, 2007).

En este punto, la sensibilidad a la insulina se incrementa alrededor del 60%, debido a que en los adipocitos aumentan el número de receptores de insulina que promueven la lipogénesis, reducen la oxidación de ácidos grasos y la lipólisis, lo que resulta en almacenamiento de grasa (Zeng et al, 2017).

Aunado al incremento de la masa grasa se observa mayor concentración de las adipocinas adiponectina y leptina. La adiponectina, es una proteína que ejerce efectos metabólicos favorables tales como; aumentar la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, inhibir la inflamación y la aterogénesis (Noureldeen et al, 2014; Retnakaran, 2017). La adiponectina está compuesta por 244 aminoácidos, la expresión del ARNm depende de su localización, siendo más baja en el tejido adiposo (TA) visceral con respecto al subcutáneo. Bajos niveles circulantes de esta hormona se asocian con un mayor crecimiento fetal, ya que estimula la reducción de la disponibilidad de nutrientes para la transferencia placentaria, impidiendo la absorción de aminoácidos estimulada por la insulina en las células trofoblásticas (Aye et al, 2013).

Con respecto a la leptina, es producto del gen Ob, es una proteína de 16 kDa, cuya principal función consiste en la regulación de la homeostasis energética, circula en plasma en una concentración proporcional al volumen de grasa corporal. Dicha hormona atraviesa la barrera hematoencefálica para actuar como una señal indicadora de las reservas energéticas interactuando con su receptor específico a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo (Pérez-Pérez et al, 2018). La leptina, es también secretada por la placenta, durante el embarazo existe un aumento significativo en las concentraciones maternas de esta hormona con un pico máximo en el segundo trimestre, permaneciendo estable hasta el parto. Las concentraciones séricas altas de leptina han sido asociadas con las patologías propias del embarazo como diabetes gestacional, preeclampsia y retardo de crecimiento intrauterino (Miehle K, et al, 2012). Diversos estudios asocian a esta hormona durante el embarazo con el crecimiento y desarrollo fetal, viéndose implicada en el transporte de nutrientes placentarios (Miehle, et al, 2012; Tessier et al, 2013; Misra et al, 2013). La alteración de la capacidad de señalización de la leptina asociada con la obesidad y se considera como un factor de riesgo potencial que conduce a complicaciones durante el embarazo (Gar et al, 2017; Paz-Filho et al, 2012).

Respecto al metabolismo de aminoácidos y de proteínas durante la fase anabólica, el contenido total de proteínas en suero disminuye aproximadamente en 1g/dL, al compararlo

con mujeres no embarazadas. Así, por ejemplo, la concentración de albúmina sérica cae de 46 a 38 g/l, lo que reduce la presión oncótica del plasma y predispone al desarrollo de edema.

Respecto a los aminoácidos, aunque son requeridos tanto por la madre como por el feto para la obtención de energía y permitir el adecuado crecimiento de la unidad feto-placentaria, en la mayoría de los casos se observa hipoaminoacidemia materna en ayuno (Hadden et al, 2009, Van den Akker et al, 2009), y en específico en las concentraciones de aminoácidos gluconeogénicos, tales como: alanina, serina, treonina, glutamina y glutamato, y en estado postprandial, los niveles de aminoácidos aumentan, sin embargo, no se incrementan lo suficiente como si ocurre en mujeres no embarazadas (Delplancke et al, 2018; Lindsay et al, 2015).

En lo que refiere al metabolismo de la glucosa durante la fase anabólica, como se mencionó anteriormente, se presenta incremento en la secreción de insulina, lo que ocasiona; disminución de la glucemia en ayuno y en la gluconeogénesis hepática, aumento en los depósitos de glucógeno e incremento en el uso de la glucosa por tejidos periféricos favoreciendo principalmente la lipogénesis materna.

Etapa catabólica

El cambio de la etapa anabólica a la etapa catabólica se presenta en el tercer trimestre de la gestación. En esta etapa del embarazo, el lactógeno placentario, la progesterona, la prolactina y el cortisol antagonizan la acción de la insulina lo que favorece el desarrollo de resistencia periférica a la insulina en tejidos maternos, como consecuencia a la resistencia en esta etapa se promueve la lipólisis en el tejido adiposo y la beta oxidación de ácidos grasos es exacerbada. Estudios realizados en la gestación tardía demuestran mayor expresión y actividad de la lipasa sensible a hormonas (HSL) en el tejido adiposo, por otro lado, se ha observado a diferencia de la etapa anabólica, menor actividad de la LPL en el tejido adiposo durante la gestación tardía, lo que disminuye el depósito de lípidos en los adipocitos, y así los NEFAs y el glicerol se convierten en el hígado en acil-CoA y glicerol-3-fosfato, respectivamente, para posteriormente ser re-esterificados. Los triacilglicéridos hepáticos se transfieren a las lipoproteínas VLDL y posteriormente se liberan en la circulación materna. Por lo que en ésta última etapa del embarazo, las concentraciones de triacilglicéridos se duplican o cuadruplican, y posterior al nacimiento estos niveles se normalizan (Hadden et al, 2009).

Alternativamente, el glicerol podría ser utilizado como sustrato gluconeogénico, mientras que los NEFAs podrían ingresar a la beta oxidación para la producción de energía o la síntesis de cuerpos cetónicos. El uso del glicerol como sustrato gluconeogénico adquiere relevancia durante los períodos de ayuno, debido a que el principal sustrato energético del feto es la glucosa. Se ha calculado que en el tercer trimestre se requieren aproximadamente 150g de glucosa al día, para cubrir las necesidades energéticas de la unidad feto-placentaria (Herrera & Ortega-Senovilla, 2014). Los NEFAs son el principal sustrato energético para los tejidos maternos, el uso casi exclusivo de estos sustratos energéticos permite que otros sustratos como la glucosa, los aminoácidos y los ácidos grasos esenciales sean utilizados en los tejidos feto-placentarios (Metzger et al, 1982). Respecto a la oxidación de los NEFAs durante estados de resistencia a la insulina como la que se presenta en la gestación tardía, se promueve una exacerbada oxidación de estos lo que genera un aumento en la concentración de cuerpos cetónicos. Por otra parte, la captación de cuerpos cetónicos por la placenta es altamente eficiente durante los períodos de ayuno, lo que permite al feto utilizarlos como sustratos energéticos.

Con lo que respecta al metabolismo de aminoácidos en esta etapa, se acentúa la hip aminoacidemia como resultado del incremento en la gluconeogénesis hepática, además del aumento en la transferencia de aminoácidos de la placenta hacia el feto para permitir el crecimiento (Zeng et al, 2017). Respecto al metabolismo proteico, conforme avanza el embarazo el balance de nitrógeno es positivo, ocasionado mayor retención de nitrógeno, en promedio de 1.3g/dl de N entre las semanas 20 y 40 lo que se ve reflejado en la ganancia de masa magra placentaria y fetal. Se ha estimado que en la semana 27 de gestación, la madre retiene 0.9 Kg de nitrógeno mientras que el feto retiene 0.5 Kg. El incremento en la retención de nitrógeno se lleva a cabo gracias a una disminución en la excreción urinaria de nitrógeno. Se ha calculado que las mujeres en las últimas etapas de embarazo excretan 1.5 gramos menos, al día de nitrógeno, que en etapas tempranas. La disminución en la excreción de nitrógeno esta mediada por una disminución, tanto en la síntesis como en la excreción, de urea (Stephens et al, 2015). Kalhan reporta que la síntesis de urea disminuye un 30% en etapas tempranas de gestación y un 45% en las últimas etapas de embarazo, esto comparado con mujeres no embarazadas (Kalhan,S.C., 2000).

De forma interesante, se ha observado una disminución en los aminoácidos plasmáticos involucrados en el ciclo de la urea (ornitina, citrulina y arginina). La excreción de otros compuestos nitrogenados (amonio, creatinina y ácido úrico) se incrementa durante el

embarazo y para la etapa final de éste, el aumento es aún más notorio por lo que la tasa de filtración glomerular también se eleva. Al incrementar la tasa de filtración glomerular, no se presentan alteraciones en la producción de creatinina y urea, aunque sus concentraciones en plasma disminuyen. Todas estas alteraciones permiten la retención del nitrógeno para su conservación.

A medida que transcurre el embarazo, se observa aumento progresivo en las concentraciones de insulina basal y postprandial, de tal manera que, en el tercer trimestre, las concentraciones totales de insulina pueden duplicar los valores observados en el primer trimestre. En última instancia, estos eventos conducen a una disminución en la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos maternos para garantizar este sustrato para el uso fetal. Estas adaptaciones son importantes debido a que la unidad feto-placentaria en la gestación tardía utiliza alrededor del 30 al 50% de la glucosa materna (Eriksson, Löf, Olausson, & Forsum, 2010), debido a que en las últimas semanas del embarazo se lleva a cabo más del 90% del crecimiento fetal (Şengül & Dede, 2013). Estas vías son esenciales para el desarrollo del feto porque durante la última etapa de gestación, los requisitos para los sustratos metabólicos se incrementan en gran medida.

En resumen, el aumento de la sensibilidad a la insulina en los primeros meses del embarazo conlleva al aumento del depósito adiposo materno el cual se mantendrá como reserva de energía. En fases más avanzadas del embarazo, la insulinoresistencia, aumenta la lipólisis lo cual permite a la madre utilizar los depósitos grasos como fuente de energía (ácidos grasos libres, triacilglicéridos y cuerpos cetónicos), preservar toda la glucosa disponible y los aminoácidos (principalmente alanina) para el feto y disminuir el catabolismo proteico (Hadden et al, 2009).

Obesidad y embarazo

La obesidad durante el embarazo tiene consecuencias adversas a corto y largo plazo tanto para la madre como para el feto, dentro de las complicaciones más comunes se encuentran; aborto espontáneo, anomalías congénitas fetales, tromboembolismo, preeclampsia, hemorragia posparto, muerte fetal intrauterina y muerte neonatal. Dentro de las complicaciones neonatales se incluye un mayor riesgo de macrosomía fetal (peso al nacer superior a 4.500 g), aumento de la adiposidad fetal, resistencia a la insulina fetal y distocia del hombro (Leddy et al., 2008; Catalano et al, 2014).

Asimismo, la obesidad aumenta el riesgo de parto por cesárea y complicaciones por infección de la herida, complicaciones postoperatorias (complicaciones de la anestesia, pérdida excesiva de sangre, endometritis posparto, infección de la herida y tromboflebitis posparto) y un mayor riesgo de tromboembolismo y síndrome metabólico postparto (Catalano, 2015). Con respecto a la ganancia de peso durante el embarazo, únicamente 1/3 parte de las mujeres obesas tiene una ganancia dentro de lo recomendado por el IOM (Moll et al, 2017), particularmente en México esta cifra en el grupo de sobrepeso y obesidad alcanzó el 50% (Hernández-Higareda et al, 2017).

También, las mujeres con obesidad pregestacional tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional (DG) comparado con mujeres con normopeso (Wahabi et al, 2017; Hernández-Higareda et al, 2017). La prevalencia de DG afecta del 10 al 17.7% de nacimientos vivos en nuestro país (Rojas-Martínez, R., et al, 2018; Font-López, KC, & Gutiérrez-Castañeda, MR., 2017), y si no se controla conduce al incremento en el riesgo de eclampsia, macrosomía, defectos congénitos fetales, muerte fetal e hipoglicemia neonatal. Además, las mujeres con antecedente heredofamiliar de DG tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 durante su vida, aunado a un alto riesgo de obesidad infantil en su descendencia (ADA, 2015).

Por otro lado, los ovocitos provenientes de mujeres con obesidad pregestacional tienen menor transporte de proteínas, aumento en el contenido de lípidos y en la producción de especies de oxígeno reactivas ocasionadas por la disfunción mitocondrial (Wu, Norman & Robker, 2012). Estas alteraciones en el metabolismo del ovocito se manifiestan como defectos meióticos y alteraciones epigenéticas, las cuales afectan la calidad de los ovocitos y el potencial reproductivo, lo cual podría contribuir a la disminución del potencial reproductivo en las mujeres con obesidad (Mitchell & Collins, 2016). Por otro lado, estudios realizados en hepatocitos, demuestran que la exposición a la obesidad materna incrementa la expresión de citocinas proinflamatorias, así como alteraciones en la expresión de genes mitocondriales (Silvestris et al, 2018).

Con lo que respecta a la resistencia a la insulina, las mujeres con obesidad pregestacional se vuelven aún más resistentes a la insulina en comparación con las mujeres con normopeso pregestacional (**Figura 1**).

Como se mencionó anteriormente, la etapa anabólica que se presenta en la gestación temprana está asociada principalmente a favorecer la lipogénesis, mientras que durante la gestación tardía se favorece principalmente la lipólisis. Por el contrario, en las mujeres con obesidad pregestacional, ambas etapas se asocian principalmente con lipólisis y exceso de glucosa, lo que sugiere que el feto en desarrollo está expuesto a altos niveles de ácidos grasos libres y de glucosa en todas las etapas del desarrollo intrauterino (Catalano, P.M. & Shankar, K., 2017; Zambrano, E., et al, 2016).

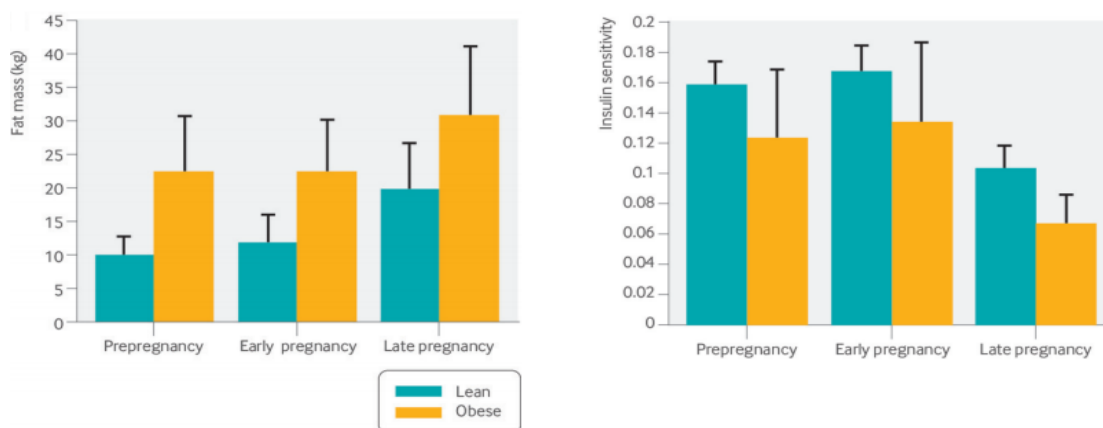


Figura 1. Cambios longitudinales en la masa grasa y sensibilidad a la insulina en mujeres con normopeso y obesidad pregestacional, durante el embarazo. Las mujeres con obesidad pregestacional tienen menor sensibilidad a la insulina comparadas con mujeres normopeso durante el embarazo. **Tomada de Catalano PM & Shankar K. BMJ 2017;356-377.**

La placenta posee funciones críticas que permiten el crecimiento y desarrollo del feto, dentro de sus funciones se encuentra el transporte de nutrimentos, la producción de hormonas y la función de la barrera inmunológica. Diversos estudios sugieren que la presencia de hipoxia, estrés, obesidad y diabetes pueden influir en la estructura y función de la placenta, alterando el suministro de nutrimentos y oxígeno, de donadores de grupo metilo, la secreción de hormonas y la liberación de otras moléculas de señalización en la circulación fetal (O'Tierney-Ginn et al, 2015; Lassance et al, 2016). Por ejemplo, las hormonas maternas como la insulina, la leptina regulan positivamente el transporte de aminoácidos placentarios, mientras que el cortisol materno inhibe el transporte de aminoácidos placentarios. Varios estudios en humanos indican que el Sistema A para el transporte de aminoácidos no esenciales se encuentra aumentado en la placenta de niños macrosómicos provenientes de mujeres con obesidad (Dimasuay, K. G., 2016), además existe una asociación entre la obesidad materna y el aumento en el transportador de glucosa GLUT-1 en la placenta de niños macrosómicos (Acosta et al, 2015).

Debido a que la retención de peso posparto aumenta el riesgo cardiometabólico en la madre, así como en el neonato, varios estudios muestran que en los recién nacidos de mujeres con obesidad se incrementa la grasa corporal, lo que aumenta el riesgo de obesidad y síndrome metabólico infantil (Starling et al, 2015; Stubert, J., 2018).

Obesidad

La obesidad es una enfermedad multifactorial (edad, sexo, actividad física, genética y dieta) en el cual existe exceso de tejido adiposo en relación con el valor esperado según el sexo, la talla y la edad (OMS, 2016).

El adipocito, es la principal célula del tejido adiposo y está especializado en almacenar el exceso de energía en forma de triacilglicéridos (siendo la única célula que no puede sufrir lipotoxicidad), y liberarlos en situaciones de necesidad energética. Otra función de los adipocitos es la endocrina secretando un gran número de proteínas llamadas adipocinas y péptidos involucrados en la homeostasis de energía y la regulación de funciones neuroendocrinas e inmunológicas (Ahima, R.S., 2006). Las adipocinas, actúan de forma autocrina, paracrina o endocrina para controlar varias funciones metabólicas, y han sido involucradas en la patogénesis de la resistencia a la insulina (Vernini, J. M., 2016).

Como se mencionó anteriormente, entre estas adipocinas se encuentra la leptina, con relación a esto se sabe que la deficiencia de leptina ocasiona hiperfagia y obesidad severa en modelos murinos (D'souza, A.M, et al, 2014). Por otro lado, en humanos, al existir un exceso de tejido adiposo, se presenta una secreción elevada de leptina lo que ocasiona que se desarrolle resistencia a la hormona, esta resistencia esta mediada por una supresión en la transducción de señal de leptina ocasionada por la proteína supresora de las señales de citoquinas 3 (SOCS3) (Zhou, Y. & Rui, L., 2013).

La respuesta inadecuada a la leptina provoca alteraciones en la ingesta y la regulación energética puesto que no existe una respuesta de saciedad y disminuye la sensibilidad a la insulina debido a que hay una menor producción de melanocortinas, las cuales pueden aumentar la acción periférica de la insulina. Se ha sugerido que la leptina mejora la sensibilidad a la insulina haciendo que los ácidos grasos acumulados en tejidos periféricos se oxiden y se exporten al tejido adiposo (Osegbe, I., et al, 2016). Sin embargo, se ha descrito que la leptina puede contribuir a la resistencia a la insulina, sobretodo en TA blanco

a través de una inhibición de la MAPK y la glucógeno sintasa cinasa, así como una inhibición de la fosforilación del receptor de la insulina. (Harris R., 2013).

Resistencia a la insulina

Una de las alteraciones metabólicas que está presente en la mayoría de los sujetos con obesidad es la resistencia a la insulina, esta ocasiona que se modifique el metabolismo de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos puesto que, por mecanismos adaptativos, se irrumpe la acción de la insulina en tejidos extrahepáticos y se promueve el catabolismo como respuesta para el estado lipotóxico (Gutierrez-Rodelo et al, 2017).

La insulina inicia su acción uniéndose a su receptor (IR). El receptor de la insulina pertenece a una familia de receptores de factores de crecimiento, todos ellos con una actividad tirosina cinasa endógena. El receptor de la insulina es una glucoproteína heterotetramérica de membrana que se compone de dos subunidades α y dos subunidades β . La insulina se une a la subunidad α extracelular e induce un cambio conformacional que provoca un acercamiento de las dos subunidades α . Esto conduce a la autofosforilación del receptor en diversos residuos de tirosina. La fosforilación de la tirosina 960 (Tyr 960) crea un sitio de reconocimiento para el dominio de unión a fosfotirosinas de los sustratos del receptor de la insulina o IRSs. Los IRSs unidos al receptor de la insulina pueden ser fosforilados por éste en diversas tirosinas, creando a su vez nuevos lugares de interacción para otras proteínas (Boron, W. & Boulpaep, E., 2017).

Una de estas proteínas es la PI3K. Esta proteína es una cinasa lipídica heterodimérica con una gran variedad de funciones celulares. La PI3K está compuesta por una subunidad reguladora (p85) que contiene dos dominios SH2 responsables de la unión al IRS y una subunidad catalítica (p110). Existen como mínimo ocho isoformas de la p85 codificadas por tres genes distintos. La proteína activa cataliza la fosforilación de los fosfoinositoles para formar fosfoinositol-3-fosfato, especialmente fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato a partir de fosfatidilinositol-4,5-difosfato. Esta molécula se comporta como un segundo mensajero que puede activar a diversas proteínas, como la PDK o algunas isoformas de PKC. La PDK es responsable de la activación de la Akt/PKB por fosforilación en las Ser473 y la Thr308 (Murray R, Granner D, Mayes P & Rodwell V, 2016). Existen tres isoformas de Akt/PKB: Akt1, Akt2 y Akt3, todas ellas expresadas ubicuamente. Akt1 y Akt2 están involucradas en la transducción de la señal de la insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético. La Akt

fosforilada es activa y es la encargada de dirigir la señal de la insulina hacia el transporte de glucosa y la síntesis de glucógeno (Schiaffino, S. & Mammucari, C., 2011).

Por otro lado, diversos estudios realizados en personas con obesidad han hecho hincapié en la asociación que existe entre el desarrollo de resistencia a la insulina (RI), diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares con un perfil metabólico, el cual forma parte de las etapas subclínicas de la obesidad y constituye una huella funcional de la respuesta presente y futura de estos individuos a la carga metabólica que impone el exceso de grasa corporal (Newgard, C.B., et al, 2009; Mihalik, S.J., et al, 2010; McCoin, C. S., Knotts, T. A., & Adams, S. H., 2015).

Con respecto al metabolismo de glucosa, la insulina es la hormona encargada de disminuir la glucemia mediante la supresión de la producción de glucosa hepática inhibiendo la gluconeogénesis, así mismo, aumenta la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético y el tejido adiposo, a través de la vía de señalización que se explicó anteriormente. Como consecuencia, la resistencia a la insulina conduce a una disminución en el transporte de glucosa al interior de las células por lo que se presenta hiperglucemia. Es importante mencionar que el músculo esquelético en reposo es el responsable del 30% del metabolismo de glucosa, pero bajo condiciones estimuladas por insulina es el responsable de la captación de glucosa en 80% (Boron, W. & Boulpaep, E., 2017). En pacientes diabéticos, la glucosa captada en respuesta a insulina es 30 a 40% menor que en individuos sin diabetes, y un 90% de esta disminución es debida a la menor captación por tejidos periféricos, principalmente el músculo esquelético (Ndisang et al, 2017). Lo anterior, resalta la relevancia del músculo esquelético en la resistencia a la insulina. Frente a la RI, el páncreas aumenta la secreción de insulina produciendo un estado hiperinsulinémico compensatorio y, por consiguiente, durante estimulación por insulina como el postprandio, la oxidación de AGL no se interrumpe y la oxidación de hidratos de carbono no es llevada a cabo de forma preferente lo que ocasiona un incremento crónico en ayuno/postprandio de las concentraciones de glucagón y glucosa en sangre (Kasper, D., et al, 2015).

En cuanto a los aminoácidos, la resistencia a la insulina ocasiona que exista un aumento en la proteólisis y degradación de aminoácidos a partir del músculo esquelético, especialmente de los aminoácidos ramificados puesto que son los más abundantes en este tejido (Adeba et al, 2012). Newgard y cols. revelaron que durante la obesidad aumentan

las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos gluconeogénicos y ramificados circulantes, las concentraciones aumentadas de BCAAs, constituyen los más fuertes predictores metabólicos resistencia a la insulina (Newgard, C.B., et al, 2012).

Sin embargo, no son las concentraciones de BCAAs las que contribuyen a la diabetes tipo 2 sino las concentraciones de los productos de la degradación de BCAAs, es decir los α -cetoácidos. Esta degradación incrementa la concentración de α -hidroxibutirato que actualmente es considerado un metabolito predictor en términos de resistencia a la insulina. En este contexto, las concentraciones aumentadas de BCAAs sobrecargan las rutas catabólicas en hígado y músculo esquelético, aumentando la producción de los catabolitos succinil-CoA y propionil-CoA reduciendo la β -oxidación de ácidos grasos y el catabolismo de la glucosa (Koves, TR., et al, 2008; Newgard, CB., et al, 2009). La pérdida de eficiencia en las rutas metabólicas oxidativas amplifica la oxidación de productos parcialmente oxidados, que incrementa el estrés mitocondrial, reduce la sensibilidad a la insulina y altera la regulación de las concentraciones circulantes de glucosa (Newgard, CB., et al, 2012; Scholtens, DM., et al, 2014).

Respecto al metabolismo de ácidos grasos, la resistencia a la insulina ocasiona diversas alteraciones que se caracterizan por hipertrigliceridemia. Esta condición ocasiona que se acelere la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a nivel hepático para aumentar el transporte de lípidos hacia tejidos extrahepáticos para su utilización como sustratos energéticos, así mismo existe una disminución en la hidrólisis de los quilomicrones debido a que se inhibe la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y a su vez aumenta la actividad de la lipasa sensible a hormonas (HSL) ocasionando una liberación constante de triacilglicéridos desde el tejido adiposo. De la misma manera, los ácidos grasos se acumulan en tejidos no adiposos, en consecuencia, a la facilidad en el transporte de lípidos lo que ocasiona una mayor resistencia a la insulina reflejando lipotoxicidad (Ormazabal, V., et al, 2018; Yazıcı D. & Sezer H., 2017).

La primera evidencia de la participación de los ácidos grasos en la menor captación de glucosa en músculo fue propuesta por Randle y cols (Randle et al, 1963). Ellos propusieron una conexión entre la RI en músculo esquelético y concentraciones elevadas de ácidos grasos, lo cual hizo evidente el papel que desempeña la acumulación de lípidos en el músculo esquelético sobre la aparición de la resistencia a la insulina. La implicación de los lípidos intramiocelulares en la RI se apoya incluso en ausencia de concentraciones

elevadas de ácidos grasos en plasma. Una vez captados al interior celular por medio de proteínas transportadoras (FABP_{PM}), FAT/CD36 y FATP₍₁₋₆₎, principalmente, actúan mediante su activación hacia aciles-Coa de cadena larga y sus derivados, diacilglicerol (DAG), ceramidas y acil-carnitinas (Muoio, DM., et al, 2014; Yazıcı D. & Sezer H., 2017).

Los aciles-CoA de cadena larga (LCACoA, por sus siglas en inglés) son las formas intracelulares activadas de los ácidos grasos, producidos por la acción de las aciles-CoA sintetetasas (ACS). Estas son moléculas señalizadoras que pueden afectar a una gran variedad de procesos celulares y pueden influir en la acción de la insulina en el músculo esquelético a través de varios mecanismos.

Los LCACoAs inhiben a la hexocinasa, la primera enzima de la glucólisis, de una manera dependiente de la concentración en el músculo esquelético, que también puede ser una ruta alternativa por el cual pueden regular directamente el metabolismo de la glucosa y alterar la estimulación por la insulina de la captación de glucosa. Aunque los LCACoA intramusculares en niveles elevados están correlacionados con la resistencia a la insulina, éstos se acompañan de niveles aumentados de DAG y ceramidas, y no es claro si ellos interfieren con la señalización de la insulina, ya que actúan como precursores de la síntesis de DAG y ceramida (Muoio, DM., 2012; Ndisang et al, 2017).

El DAG y ceramida, son intermediarios del metabolismo de los triacilglicéridos y fosfolípidos respectivamente, en el caso de DAG, puede sintetizarse de novo a partir de la esterificación de un LCACoA y glicerol-3-fosfato o mediante la hidrólisis de fosfolípidos, principalmente fosfatidilinositol-3,4-difosfato y fosfatidilcolina, mediante la acción de las fosfolipasas C y D respectivamente. El DAG actúa como segundo mensajero importante involucrado en la señalización intracelular y ejerce sus acciones negativas en la señalización de la insulina a través de la activación de PKCs, más concretamente a través de la PKC θ 56. Esta serina cinasa sería la responsable de la fosforilación en serinas del IRS-1 interfiriendo con su capacidad para reclutar y activar a la PI3K. Para el caso de las ceramidas, éstas actúan sobre Akt/PKB, y lo mantienen desfosforilado. Por lo tanto, el efecto de ambas moléculas lipídicas conlleva una pérdida del estímulo para la traslocación de GLUT 4 a la membrana plasmática y con ello una menor captación de glucosa en respuesta a insulina (Schiaffino & Mammucari, 2011; Yazıcı D. & Sezer H., 2017).

Además de los LCACoAs, DAG y ceramidas, otras especies relacionadas con la resistencia a la insulina en músculo esquelético, son las acil-carnitinas(AC) de cadena larga ACC14,

ACC16 y ACC18, que ocasionan lipotoxicidad intracelular (Koves, TR., et al, 2008; Newgard, CB., et al, 2009; Mihalik, SJ., et al, 2010; Horakova, O., et al, 2016), cuando comienzan a salir de la mitocondria, a causa del incremento en la β -oxidación, que sobrepasa la tasa del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, la cual es excedida debido a que los intermediarios de este ciclo se depletan, esto conlleva a β -oxidación incompleta, que ocasiona que las acil-carnitinas se generen por medio de la conjugación de diferentes residuos acil- con carnitina, produciendo diferentes especies de acilcarnitinas, liberando CoA libre para la activación de otro acil-de cadena larga (Koves, TR., et al, 2008; Muoio, DM & Neuffer, PD., 2012).

Las acil-carnitinas salen de la mitocondria a través de una proteína llamada CAT (carnitin acyl-carnitine transferase) y atraviesan la membrana plasmática por medio del OCTN₂ (organic cation transporter novel 2) para encontrarse en circulación sanguínea (Longo, N., et al, 2016).

Al mismo tiempo, en hígado, a causa del estado crónico de lipotoxicidad, junto con el exceso de nutrimentos dado por una dieta rica en grasa y proteína, característica de personas con obesidad, y ya que más del 20% de ésta proteína la integran BCAAs, se llega a un punto en el que, en vez de activar factores de crecimiento (IGF-1) propios de los aminoácidos que estimulan mTOR, el exceso de éstos últimos, activan cinasas serina que contribuyen a la resistencia a la insulina, por consecuencia, se activan vías catabólicas de los BCAAs hasta generar sus α -cetoácidos correspondientes y así formar acil-carnitinas de cadena corta (ACC3 y ACC5) y por la resistencia a la insulina generada, también se activan vías metabólicas de síntesis de glucosa (gluconeogénesis) a partir de aminoácidos glucogénicos principalmente alanina, aunado a la exacerbada y continua oxidación de ácidos grasos se originan cuerpos cetónicos que proveen de β -hidroxibutirato para la síntesis de hidroxibutiril carnitina (ACC4: OH) (Newgard, CB., 2012; Muoio, DM., 2014) **(Figura 2)**.

Ya originadas las acil-carnitinas de cadena corta, salen de la mitocondria, a través de una proteína llamada CrAT (carnitin acyl-carnitine transferase) específica para acil-carnitinas de cadena corta, a circulación para encontrarse elevadas en personas con obesidad y/o por

exposición a dietas altas en grasa y ricas en proteína (Newgard, CB., et al, 2009; Schooneman, MG., et al, 2012; Muoio, DM., et al, 2012).

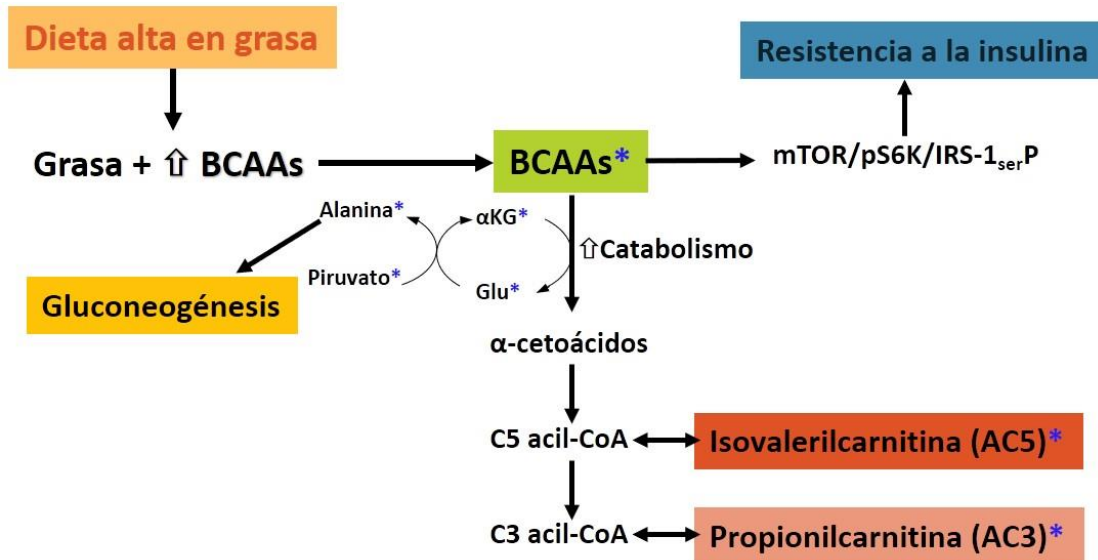


Figura 2. Sobrecarga de BCAAs y dieta alta en grasa. Durante la obesidad, la concentración de aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) se incrementa, lo que lleva a un aumento del flujo de estos aminoácidos a través de sus vías catabólicas. Dando como resultado, mayor concentración en varios de los metabolitos intermedios de la vía catabólica de los BCAAs (indicados con el símbolo*). La consecuencia del aumento de la concentración de los BCAAs, es la activación de la vía mTOR/S6K1 y la fosforilación de IRS-1 en múltiples serinas, lo que contribuye a la resistencia a la insulina. Además, el aumento del flujo catabólico de los BCAAs puede contribuir al aumento de la gluconeogénesis y la intolerancia a la glucosa a través de la transaminación con glutamato a la alanina. **Tomada de Newgard CB et al. Cell Metab. 2009 Apr; 9(4): 311–326.**

En resumen, los cambios metabólicos que conlleva la obesidad en el tejido adiposo alteran la expresión de ciertas proteínas con función endocrina. Esta expresión alterada provoca que estas proteínas ejerzan acciones perjudiciales en los tejidos periféricos sensibles a la insulina, induciendo o contribuyendo al desarrollo de la RI que está asociada con inflexibilidad metabólica (Schooneman, MG., et al, 2012; Muio, DM., 2014; Newgard, CB., 2017).

Flexibilidad metabólica

Para adaptarse a las distintas situaciones fisiológicas que regulan la glucemia y la disposición de sustratos energéticos, el organismo posee una serie de mecanismos que mantienen los niveles de todos ellos en el margen fisiológico. De acuerdo con el ciclo de Randle, durante el ayuno, la elevada tasa de oxidación de los AG compite e inhibe la oxidación de hidratos de carbono en el músculo esquelético, y en condiciones estimuladas

por insulina, la concentración de ácidos grasos libres (AGL) disminuyen y se estimula la oxidación de hidratos de carbono (Randle, P.J., 1998).

Tras una ingesta de alimento, se produce un rápido incremento de la concentración de glucosa en sangre, lo que estimula la liberación de insulina por las células β del páncreas. La cual promueve: la captura de glucosa en los tejidos periféricos sensibles a la misma, el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el músculo esquelético y en forma de triacilglicéridos (TAG) en el tejido adiposo, e inhibe la gluconeogénesis hepática, a fin de mantener la glucemia en niveles normales (Boron, W. & Boulpaep, E., 2017).

Por el contrario, en el estado de ayuno, es fundamental la acción del glucagón el cual promueve; la movilización de la glucosa almacenada en el hígado en forma de glucógeno, la gluconeogénesis, así como la lipólisis en el tejido adiposo a fin de suministrar sustratos energéticos al organismo (Lieberman, M. & Marks, A., 2013). Por consiguiente, la capacidad de adaptación metabólica del organismo ante la perturbación de la homeostasis interna está determinada por una serie de procesos fisiológicos y moleculares interconectados, desarrollados en diferentes órganos y tejidos.

Recientemente, se describió un fenómeno llamado “flexibilidad metabólica” (FM), en la cual el organismo es capaz de responder o cambiar de sustrato energético en diferentes estados fisiológicos (Kelley, DE & Mandarino, L.J., 2000). Cuando el organismo pierde esta capacidad se le conoce como inflexibilidad metabólica (IM), la cual ha sido asociada con la presencia de resistencia a la insulina (Muio, DM., 2014; Galgani, JE., et al, 2008) (**Figura 3**).

Para evaluar el fenotipo de FM, se utiliza la calorimetría indirecta, que es una técnica que ha sido ampliamente utilizada para conocer el gasto energético en reposo (ayuno) o durante ejercicio, y nos indica el tipo de sustrato utilizado para la obtención de energía (Lam, Y. Y., & Ravussin, E., 2017). Esta técnica se basa en el principio de que no existen reservas considerables de oxígeno en el organismo, así el consumo de oxígeno refleja la oxidación de nutrientes, debido a que toda la energía química de los alimentos proviene a partir de la oxidación de carbohidratos, grasas y proteínas (Matarese, LE., 1997).

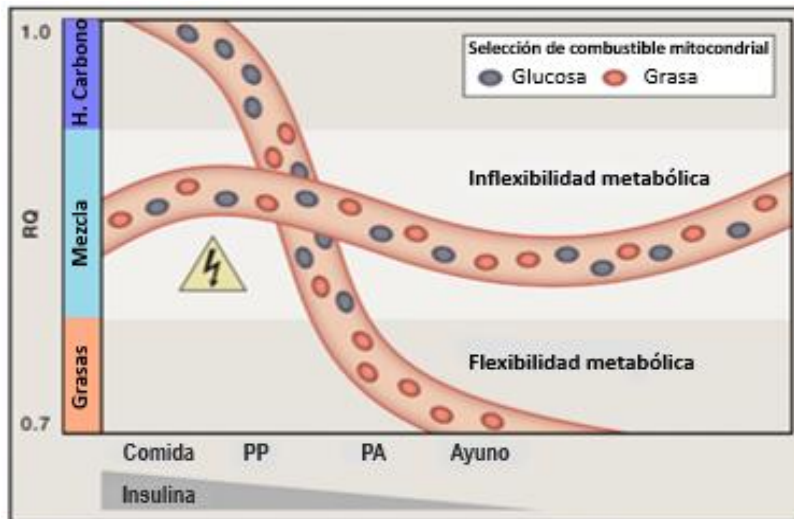
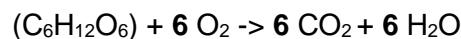


Figura 3. Flexibilidad metabólica. El consumo de una comida alta en hidratos de carbono (CHO) ocasiona aumento en el cociente respiratorio, indicativo de un cambio en la oxidación del sustrato energético. Durante las horas postprandiales (PP) siguientes a una comida, las mitocondrias consumen una mezcla de ácidos grasos e hidratos de carbono. La progresión hacia el estado postabsorptivo (PA) y el ayuno prolongado se acompañan de una mayor oxidación de ácidos grasos y una disminución correspondiente en el RQ. **Tomada de Muoio DM. Cell; 2014;6 (159) 1253-1262.**

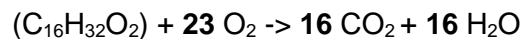
El índice de consumo de oxígeno (O_2) y producción de dióxido de carbono (CO_2) se representa como Cociente Respiratorio (RQ, por sus siglas en inglés Respiratory Quotient) = Volumen máximo CO_2 / Volumen máximo de O_2) y su valor depende del sustrato utilizado ya que la cantidad de oxígeno necesario para oxidar una molécula depende de la cantidad de carbonos que posea.

En la oxidación de glucosa se utilizan 6 moléculas de oxígeno para producir 6 moléculas de dióxido de carbono y 6 de agua.



Entonces el RQ: $6CO_2/6 O_2 = 1.0$.

En el caso de las grasas, por ejemplo, para el ácido palmítico se utilizan 23 moléculas de oxígeno para producir 16 moléculas de dióxido, 16 de agua.



Entonces el RQ: $16CO_2/23 O_2 = 0.69$.

Variando entonces entre 0.7, si sólo se oxidan grasas y 1.0, si sólo se oxidan carbohidratos.

En general se consume una dieta mixta y los valores de RQ oscilan entre 0.78 a 0.83 en ayuno, aumentando a valores cercanos 1.0 en condiciones estimuladas por la insulina.

Existen valores superiores a 1.0 que indican síntesis de lípidos (lipogénesis), por otro lado, pueden encontrarse valores entre 0.67 a 0.69 en períodos de cetosis prolongada.

A causa de la oxidación incompleta de AG en músculo esquelético, en personas con obesidad, el RQ en ayuno se encuentra más elevado que en personas normopeso (Mihalik, SJ., et al, 2010; Lopaschuk, GD., 2016).

Un mayor RQ en ayuno está asociado con una mayor tasa de ganancia de peso e hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa (Ferro, Y., et al, 2013). De igual forma, las complicaciones cardiometabólicas asociadas a la obesidad son reconocidas como desórdenes involucrados con la inflexibilidad metabólica, en etapas tempranas (Sparks, LM., et al, 2009; Pujia, A., et al, 2016; Serra, D., et al, 2013).

Por el contrario, en personas entrenadas físicamente, en estado de ayuno oxidan mayor cantidad de AG representado con un menor RQ y en estado postprandial alcanzan el valor de 1 en el RQ (Dubé et al, 2015; Goodpaster et al, 2017), representando claramente el switch metabólico de ayuno a postprandio característico en la flexibilidad metabólica.

Plasticidad metabólica

En condiciones fisiológicas, existe una adaptación en el organismo capaz de regular los cambios en la temperatura, el pH y el estado energético entre otros. La plasticidad metabólica se define como la adaptación en el metabolismo en respuesta a la exposición de determinadas condiciones (West-Eberhard, MJ., 2003). Esta capacidad de respuesta determina en qué medida el individuo puede reaccionar adecuadamente a estímulos externos de diversa naturaleza, y por lo tanto determinar el estado de salud y la predisposición del individuo a la enfermedad, la aparición de muchas enfermedades metabólicas crónicas, son el resultado del deterioro o incluso pérdida de flexibilidad en las partes del sistema regulador (Rynders, CA., et al, 2018).

La plasticidad metabólica materna durante el embarazo puede permitir la protección del feto, es decir, durante periodos de nutrimentos limitados las mujeres delgadas presentan una ganancia ponderal de peso durante el embarazo por debajo de las recomendaciones (IOM, 2009), aun cuando el peso promedio al nacer resulta normal, para el inicio del embarazo, tienen una disminución en la tasa metabólica basal por debajo de su tasa pregestacional, incluso a finales del tercer trimestre. Por lo tanto, en un ambiente en el cual la ingesta de alimento no puede ser incrementada, la embarazada tiene la plasticidad

metabólica para adaptarse a fin de conservar energía, para el desarrollo del feto. Por el contrario, un ambiente con exceso de nutrimentos resulta en un balance positivo de energía durante el embarazo. En este caso, las mujeres mantienen una tasa metabólica basal elevada durante el embarazo. Lo que sugiere que las demandas energéticas incrementadas del embarazo pueden ser cubiertas por muchos medios, tales como una ingesta incrementada, menor actividad y disminución del almacenamiento de grasa (Donangelo, C. M., & Bezerra, F. F., 2015; Abeysekera, MV., et al, 2016; Bugatto, F., et al, 2017).

Las adaptaciones fisiológicas que ocurren en el embarazo proporcionan energía y sustratos adecuados para el crecimiento del feto y preparan a la madre para la carga incrementada del embarazo y la lactancia. La resistencia a la insulina es progresiva a lo largo de la gestación y el incremento compensatorio en la secreción de insulina mantiene los niveles de glucosa en plasma dentro de una ventana relativamente estrecha, por lo que debe existir dicha plasticidad metabólica que permita ajustar el metabolismo materno a los cambios propios del embarazo, que, de lo contrario se presentarían complicaciones perinatales como DG y otras comorbilidades (Sonagra, AD., et al, 2014; Wahabi, H., et al, 2017).

Sin embargo, cantidades excesivas de adiposidad antes del embarazo o la ganancia excesiva de peso durante el mismo puede tener efectos negativos en la acción de la insulina y la tolerancia a la glucosa (Catalano, P.M. & Shankar, K., 2017). Los límites de cantidad de masa grasa, ganancia de peso ideal o el grado máximo de resistencia a la insulina requeridos para el crecimiento fetal normal son poco claros y requieren de más estudios que aborden esa investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El embarazo es una condición en la cual suceden diversas adaptaciones en el metabolismo de glucosa, lípidos y aminoácidos, con el fin de proveer al feto de sustratos energéticos para el desarrollo adecuado del mismo y a su vez permitir el aumento en los depósitos energéticos maternos dirigidos a sustentar el embarazo, el parto y la lactancia. Una de estas adaptaciones es el desarrollo de resistencia a la insulina durante la gestación tardía.

Por otro lado, la inflexibilidad metabólica se ha asociado al desarrollo de resistencia a la insulina presente en la obesidad. En este mismo sentido el embarazo ocasionaría una inflexibilidad metabólica en la madre y a diferencia de la obesidad, este fenómeno se

presentaría con el fin de mantener homeostasis metabólica entre la madre y el feto, permitiendo la correcta divergencia de sustratos energéticos hacia el feto. Es por ello esperable, que en la mujer embarazada deba exhibir cierta plasticidad metabólica, que le permita adaptarse de forma correcta a la carga metabólica que impone el embarazo, con el fin de no desarrollar complicaciones perinatales, sin embargo, a la fecha no existen estudios que evalúen el fenotipo de flexibilidad metabólica durante la gestación.

JUSTIFICACIÓN

En México, tres de cada cuatro mujeres en edad reproductiva presentan sobrepeso u obesidad, lo que convierte a estas patologías en un problema de salud pública. Diversos estudios indican que la salud metabólica de la madre tiene grandes implicaciones en la salud del producto, se ha demostrado que los hijos provenientes de mujeres que cursaron su embarazo con sobrepeso u obesidad presentan mayor riesgo de desarrollar hipertensión, dislipidemias y resistencia a la insulina en la adultez. Por otro lado, se ha observado que el tener un peso excesivo durante el embarazo aumenta de manera significativa el riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

Sin embargo, no todas las mujeres con sobrepeso u obesidad desarrollan diabetes gestacional, por lo que resulta interesante evaluar los límites fisiológicos de la plasticidad metabólica durante el embarazo y para ello se propone explorar el comportamiento clínico asociado a los cambios metabólicos en mujeres con diferentes IMC pregestacional, haciendo uso de la calorimetría indirecta en ayuno y en postprandio, con la finalidad de evaluar con una técnica no invasiva el tipo de sustratos utilizados en diferentes estados fisiológicos y evaluar la flexibilidad metabólica.

HIPÓTESIS

Las mujeres con sobrepeso pregestacional presentarán durante su embarazo una menor plasticidad metabólica que aquellas con normopeso pregestacional.

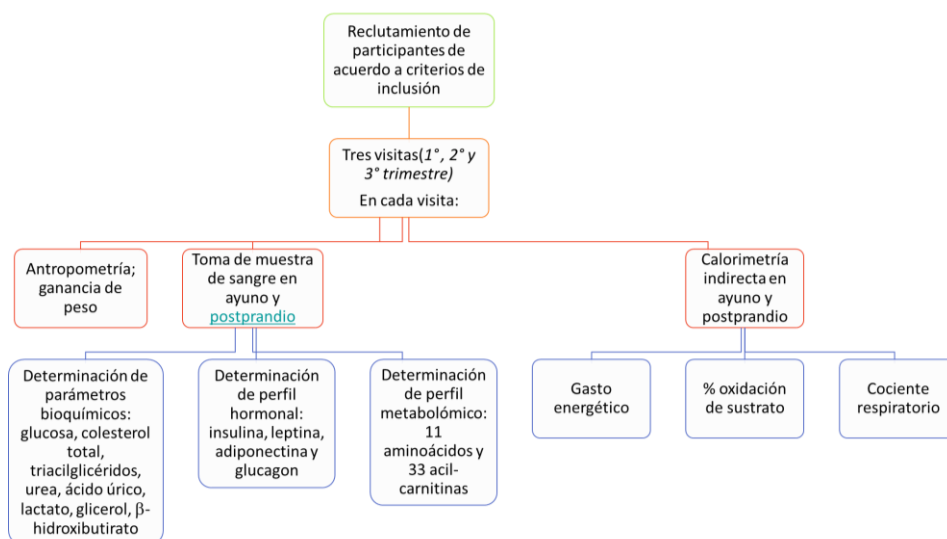
OBJETIVO GENERAL

Caracterizar la plasticidad metabólica durante el embarazo de mujeres con normopeso y con sobrepeso pregestacional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar durante el embarazo de mujeres con un IMC pregestacional normal o sobrepeso el perfil metabólico y hormonal en ayuno y postprandio.
2. Determinar mediante calorimetría indirecta el fenotipo de flexibilidad metabólica durante el embarazo de mujeres con IMC pregestacional normal o sobrepeso.
3. Analizar la plasticidad metabólica en mujeres con un IMC pregestacional normal o sobrepeso.
4. Correlacionar la plasticidad metabólica con el perfil metabólico y hormonal.

DIAGRAMA DE FLUJO



METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Tipo de Investigación: Estudio de cohorte.

Características del Estudio: Analítico, comparativo, longitudinal y prospectivo.

El tamaño de muestra se calculó con base en un estudio piloto (Aguilar-Lozano AG et al, 2014). Se consideró un poder estadístico de $(1-\beta)$ de 0.95 y un error α de 5% para determinar a 25 participantes por cada grupo: normal (18.5 a 24.9 Kg/m²) y sobrepeso (25 a 29.9 Kg/m²).

$$n_A = (\sigma_A^2 + \sigma_B^2 / \kappa) \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B} \right)^2$$

Donde:

$$\kappa = nA/nB$$

σA = Desviación estándar del grupo A / σB = Desviación estándar del grupo B

μA = Media del grupo A / μB = Media del grupo B

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas mayores de 18 años con producto único vivo, que vivan dentro del área metropolitana y conurbada de la Ciudad de México sin importar el número de gestas previas, antecedentes heredofamiliares de primer grado y antecedente de diabetes gestacional en embarazo(s) previos.
- Mujeres con edad gestacional ≤ 14 semanas obtenida por fecha de última menstruación (FUM) y confirmada con ultrasonido.
- Que acepten participar libremente en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres que cursen con alguna patología subyacente al embarazo, que requiera medicación o tratamiento especial, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades autoinmunes, tiroideas, virales activas (VIH, TORCH), VDRL positivo, renales, neurológicas y cáncer.
- Mujeres embarazadas con hábito activo de tabaquismo, alcoholismo y/o toxicomanías.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Mujeres embarazadas que retiren su consentimiento informado.
- Mujeres embarazadas que desarrollen aborto o muerte fetal temprana.

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Se invitaron a participar a mujeres embarazadas mayores de edad con residencia en la Ciudad de México, a través de anuncios.

Las mujeres que fueron reclutadas desde el primer trimestre fueron citadas en tres ocasiones: 1° Trimestre (<14 sdg), 2° Trimestre (17 a 21 sdg) y 3° Trimestre (30-34 sdg). Las mujeres que no fueron reclutadas en el primer trimestre fueron citadas, ya sea en el segundo y/o tercer trimestre con las semanas de gestación indicadas anteriormente, (según fuera el caso). Todas las participantes que fueron evaluadas acudieron en estado ayuno de 8-10hrs y sin haber realizado ejercicio 24hrs previas a cada visita.

Como lo muestra el diagrama de flujo arriba mencionado, en cada visita se realizaron mediciones antropométricas, medición de signos vitales, recordatorio de 24 horas y se tomaron 5 ml de sangre venosa: en ayuno y 90min postprandial. Las muestras de sangre venosa fueron recolectadas mediante el sistema Vacutainer en tubos de tapa roja con acelerador de coágulo y centrifugadas en un lapso menor a 30 minutos después de su recolección a 3000rpm por 10 minutos. Las muestras fueron almacenadas a -80°C hasta ser utilizadas.

Además, en cada visita se realizó una calorimetría indirecta en ayuno, la cual tuvo duración de 15 minutos. Al finalizar la calorimetría, la paciente consumió el reto metabólico en un lapso no mayor de 10 minutos. Después de 20 minutos de reposo, se realizó una calorimetría indirecta en postprandio, la cual tuvo duración de 60 minutos. Al finalizar esta calorimetría se tomó una segunda muestra de sangre venosa postprandial (90 min).

RETO METABÓLICO

El reto metabólico contenía 100 gramos de hidratos de carbono (**Tabla 1**), los cuales fueron proporcionados mediante un desayuno estandarizado conformado por los siguientes alimentos: 2 piezas de Hot- Cakes (Eggo, Kellogg's®), 100 gramos de mango (San Lázaro®), 350 ml de néctar de durazno (Jumex®) y 2 cucharadas (30 gramos) de mermelada de fresa (McCormick®).

Tabla 1 Composición nutrimental del reto metabólico.

Nutrimento	Gramos	%	kcal
Hidratos de carbono	109	83.4	436
Proteína	6	4.6	24
Lípidos	7	12	63
Total	122	100	523

MÉTODOS

- **Medidas antropométricas:** Peso. Se colocó a la participante en el centro de la báscula con ropa ligera y sin calzado, los talones juntos y las puntas ligeramente separadas con la mirada al frente y los brazos colgados paralelos al eje del cuerpo. Se utilizó una báscula marca SECA y se registró el peso en kilogramos. Con esta evaluación del peso se registró la ganancia de peso ponderal y total del embarazo. Estatura. Se pidió a la participante que se colocara de pie, descalzas en posición firme, con los talones juntos y las puntas separadas, se cuidó el plano de Frankfurt (línea imaginaria desde el extremo inferior de la órbita hasta el borde superior del conducto auditivo). Se utilizó un estadímetro marca SECA y se registró la estatura en centímetros. Índice de masa corporal (IMC). Se obtuvo a través de la fórmula de Quetelet, (división del peso en kilogramos entre la estatura en metros cuadrados). Se usó la clasificación propuesta por la Organización mundial de la salud para la población adulta. Pliegues cutáneos bicipital y tricipital, con vista anterior y posterior, respectivamente, por una nutrióloga estandarizada y de acuerdo a las normas internacionales de antropometría ISAK.
- **Determinación del gasto energético en ayuno y en postprandio (PP).** Mediante el uso de la técnica de calorimetría indirecta, siguiendo procedimientos estandarizados (Matarese, LE., 1997; Haugen, HA., et al, 2007; Gupta, RD., et al, 2017) en el equipo (Cardio Coach CO₂, Korr, Inc). Para evaluar la oxidación de sustrato se determinó el volumen de CO₂ y O₂, y el software del equipo calculó el cociente respiratorio (**RQ:** VmaxCO₂/VmaxO₂) y el gasto energético en ayuno y PP.
- **Parámetros bioquímicos.** Las concentraciones de glucosa, triacilglicéridos, colesterol total, lactato, urea y ácido úrico fueron determinadas mediante el autoanализador Miura 200 y los kits (Diagnostics Systems, DyaSys). Las concentraciones de β-hidroxibutirato, ácidos grasos libres y glicerol fueron determinadas mediante colorimetría con el uso del kit EnzyChrom Ketone Body Assay Kit, Free Fatty Acid Assay Kit y Caiman Glycerol Kit.
- **Parámetros hormonales.** Las concentraciones séricas de leptina e insulina fueron determinadas en la misma placa, por la técnica de Multiplex con el kit (xMAP, Milliplex Human Metabolic Magnetic Bead Panel, EMD Millipore) y adiponectina por el kit (xMAP, Milliplex Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1, EMD Millipore).
- **Concentraciones séricas de acil-carnitinas y de aminoácidos.** Se colocaron 20 µl de suero en un papel filtro (S&S, 903 TM), el cual se dejó secar por 24 horas a temperatura ambiente, posteriormente se perforaron los papeles filtro en discos de 3 mm de diámetro

y se colocaron en una placa de 96 pozos. Se agregaron 100 µl de los estándares de acilcarnitinas y aminoácidos (kit NeoBase PerkinElmer). Se incubó la placa de 96 pozos a 37° C en agitación suave durante 45 minutos. Posterior a la incubación, se inyectaron 40 µl de cada pozo a la bomba del HPLC para su ionización por medio de la técnica electrospray con nitrógeno. Los iones provenientes de la fuente de ionización pasan al primer analizador de masas (MS1), que tiene como función separarlos de acuerdo con su relación masa/carga (m/z).

Posteriormente, los iones de interés fueron fragmentados en la cámara de colisión, en donde se generaron diferentes fragmentos iónicos característicos de cada compuesto. Estos fragmentos fueron separados en el segundo analizador de masas (MS2) y finalmente el detector registró y amplificó la señal proveniente del analizador de masas y posteriormente se envió la señal al procesador de datos en donde esta información se registró en forma de espectro de masas, el cual es una representación gráfica de los iones separados por su valor m/z y ajustados de acuerdo con el porcentaje de especies más abundantes en la muestra dada (**ANEXO 1**).

ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto mantuvo un apego estricto con el “Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Investigación para la Salud” (DOF,1984) la Declaración de Helsinki (Pol Merkur Lekarski, 2014) y los lineamientos reportados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, 2002).

Los aspectos éticos de la investigación en seres humanos dispuestos en el Título Segundo del “Reglamento de la Ley General de la Salud en Materia de Investigación para la Salud”, nos permiten clasificar a este proyecto como de riesgo mínimo para los sujetos de investigación aquí mencionados, como se detalla en el artículo 17 índice II del Capítulo I. A su vez, los datos clínicos, bioquímicos y antropométricos recabados de las pacientes embarazadas también recaen en esta disposición del Capítulo IV en los artículos 42 al 56 del mismo reglamento (DOF,1984).

Las mujeres embarazadas participantes fueron informadas de manera verbal de los procedimientos realizados en este proyecto antes de su iniciación y consentimiento, para el cual, debieron de firmar una “Carta de Consentimiento Informado” (**ANEXO 2**) al momento de su aceptación de participación en el protocolo. Se utilizó un lenguaje claro y conciso con las participantes para la colecta de datos durante la participación de la participante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se evaluó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizaron los análisis no paramétricos. Las variables continuas fueron descritas obteniendo la distribución de frecuencia y sus porcentajes correspondientes.

Se realizó un análisis descriptivo para conocer las características generales de la muestra en cuanto a los parámetros bioquímicos, antropométricos maternos, metabólicos y gasto energético (ayuno y postprandio). La comparación de medias entre grupos se analizó mediante la prueba U-Mann Whitney y para comparar medias intragrupos fue la prueba de Wilcoxon.

Se utilizaron modelos multivariados para analizar las asociaciones entre las variables en estudio. Para las pruebas de hipótesis se utilizó un nivel alfa de 0.05. Todos los datos obtenidos fueron ajustados a la edad, ganancia de peso y a la edad gestacional. Se utilizaron los coeficientes de correlación de Pearson para establecer la relación entre las variables. Todos los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS, METABOANALYST y GraphPad Prism v. 7.

RESULTADOS

Para el desarrollo del presente trabajo se reclutaron un total de 21 participantes y se asignaron a 2 grupos de acuerdo con el índice de masa corporal pregestacional (IMCpg); 11 participantes con IMCpg normal (18.5 a 24.9 Kg/m²: **normopeso**) y 10 participantes con IMCpg sobrepeso (25-29.9 Kg/m²: **sobrepeso**) respectivamente. En el 1° trimestre(6-14sdg) fueron evaluadas; 6 y 10 participantes, en el 2° trimestre (17-21sdg); 7 y 6 participantes, y en el 3°trimestre; 6 y 6 participantes, para los grupos normopeso y sobrepeso, respectivamente.

Las características clínicas de las participantes se muestran en la **Tabla 2**. El peso e IMC en el grupo sobrepeso fue mayor que el normopeso a lo largo del embarazo, (p<0.05). Respecto a la edad, el número de gestas, ganancia ponderal de peso y pliegues cutáneos no se encontró diferencia significativa. La ganancia del peso se encontró dentro de lo recomendado (IOM, 2009) para ambos grupos.

Tabla 2. Características clínicas y antropométricas de las participantes.

Variable	Gpo.	6-14 sdg(10) n=16	17-21 sdg(20) n=13	30-34 sdg(32) n=12
Edad (años)	N	30 (25-35)	-	-
	SP	29 (23-38)	-	-
Número de Gestas previas	N	0 (0-1)	-	-
	SP	0 (0-3)	-	-
Estatura (cm)	N	159(159-161)	-	-
	SP	159(152-160)	-	-
Peso (kg)	N	59.7(56.7-61.1)	65.0(55.0-65.0) ***	70.8(66.3-73.4) **
	SP	68.0(65.6-74.4) +	74.0(67.0-87.5) +	75.9(70.0-84.2) **
IMC (kg/m ²)	N	23.9(20.0-24.6)	25.2(21.5-25.4) ***	27.3(25.2-28.4) **
	SP	28.4(27.1-29.2) +	29.9(29.2-33.8) +	32.2(31.3-34.8) **
Ganancia de peso Ponderal (kg)	N	1.8(0.22-2.0) *	3.4(2.0-5.6) **	7.8(6.1-8.9) ***+
	SP	1.8(1-2.5) *	3.0(1.5-3.9) **	5.5(5.0-9.7) ***
Pliegue tricípital (mm)	N	28.0(26.0-29.0)	27.0(26.0-30.0)	27.0(24.3-32.5)
	SP	31.0(21.5-34.0)	31.0(28.0-34.5)	29.0(29.0-31.0)
Pliegue bicipital (mm)	N	14.5(10.5-20.5)	18.0(14.0-28.0)	23.0(18.5-28.5) **
	SP	24.5(15.0-26.5)	26.5(19.5-28.0)	19.0(18.0-20.0)

Mediana (rango intercuartilar), sdg; semana de gestación (mediana sdg),

diferencia significativa durante embarazo mismo grupo: * 1°T v/s 2° T, **1° T v/s 3° T, ***2°T v/s 3°T), prueba Wilcoxon.

+ diferencia significativa sobrepeso v/s normopeso (intergrupar) durante embarazo, prueba U-Mann Whitney, p<0.05

Parámetros bioquímicos y hormonales.

Respecto a los parámetros bioquímicos (**Tabla 3**), la glucosa durante el ayuno y el postprandio, independientemente del IMCpg, no mostró diferencias significativas a lo largo del embarazo. Al comparar el estado de ayuno vs el postprandio, se observó cómo era esperado que la glucosa aumentó en el postprandio (p<0.05), sin embargo, este cambio fue independiente del IMCpg y del trimestre.

El colesterol total y los triacilglicéridos aumentaron a lo largo del embarazo en condiciones de ayuno y postprandio en ambos grupos. Para el caso de las concentraciones de triacilglicéridos en ayuno y en postprandio, estas fueron mayores en el primer trimestre y en el tercer trimestre respectivamente, en el grupo SP. Al comparar el estado de ayuno vs

el postprandio, se observó que la concentración de colesterol total no presentó cambios significativos en ninguno de los dos grupos, y como era esperado, los triacilglicéridos aumentaron en el postprandio, sin embargo, este cambio no fue significativo.

Respecto a las concentraciones de ácido úrico, urea y lactato no se observaron diferencias significativas, entre los grupos, así como tampoco al comparar el ayuno vs el postprandio. Para el caso de las concentraciones de β -hidroxibutirato (β -OH) en ayuno estas aumentaron progresivamente a lo largo del embarazo en el grupo N ($p < 0.05$) y en el grupo SP (n.s). Durante el postprandio, las concentraciones de β -OH disminuyó a lo largo del embarazo en ambos grupos, sin embargo, este cambio no fue significativo. Cuando se comparó el estado ayuno vs el postprandio se observó que el β -OH disminuyeron en el 3er trimestre en ambos grupos (n.s).

El glicerol en ayuno no presentó diferencia significativa a lo largo del embarazo de ambos grupos. El grupo SP presentó mayores concentraciones de glicerol en ayuno y en postprandio vs el grupo N (n.s). Al comparar el ayuno vs el postprandio se observaron mayores concentraciones de glicerol durante el postprandio en ambos grupos, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Respecto a las concentraciones de ácidos grasos libres, estas disminuyeron de forma significativa durante el postprandio en ambos grupos.

Respecto a los parámetros hormonales (**Tabla 3**). Se observó que de forma independiente del IMCpg las concentraciones de insulina en ayuno y en postprandio se incrementaron significativamente del 1er trimestre vs el 3er trimestre. En particular las concentraciones de insulina en ayuno fueron más elevadas en los primeros dos trimestres del grupo SP vs N ($p < 0.05$). Al comparar el estado de ayuno vs el postprandio, se observó cómo era esperado que la insulina aumento en el postprandio ($p < 0.05$), sin embargo, este cambio fue independiente del IMCpg y del trimestre. La concentración de leptina en estado de ayuno aumentó en el 3er trimestre ($p < 0.05$) en el grupo N. Cuando se comparó el estado ayuno vs el postprandio se observó que la leptina disminuyó en el 3er trimestre en ambos grupos, sin embargo, este cambio no fue significativo. Para el caso de la adiponectina en ambas condiciones, se observó que la concentración disminuyó a lo largo del embarazo, siendo significativa en el 3er trimestre para el grupo N ($p < 0.05$) y no significativa para el grupo SP.

Para evaluar la resistencia y sensibilidad a la insulina, se utilizaron diferentes índices y cocientes (**Tabla 4**). El índice HOMA-IR indica resistencia a la insulina sistémica, mientras que el índice ADIPO-IR refleja resistencia a la insulina en el tejido adiposo. El cociente

Leptina/Adiponectina (LAR) revela sensibilidad a la insulina. A lo largo del embarazo, el grupo SP presentó mayor resistencia a la insulina sistémica y en el tejido adiposo en estado ayuno, sin embargo, solo el índice ADIPO-IR en el 1er trimestre mostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo SP vs el grupo N. Al comparar el ayuno vs el postprandio, se observó que ambos índices se incrementaron durante todo el embarazo en los dos grupos ($p < 0.05$), sin embargo, únicamente en el grupo N, los valores se incrementaron al 3er trimestre vs el 2do y 1er trimestre ($p < 0.05$). Respecto al LAR en ayuno y en postprandio, independientemente del IMCpg, se observó incremento significativo de los valores del 1er trimestre vs el 3er trimestre. Sin embargo, el grupo SP en el 2do trimestre, mostró valores más elevados en ayuno y postprandio vs el grupo N ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias en ambos grupos comparando ayuno vs postprandio.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos y hormonales en ayuno y postprandio.

QS (mmol/l)	GPO	1°Trimestre		2°Trimestre		3°Trimestre	
		6-14 SDG AYUNO	6-14 SDG POSTPRANDIO	17-21 SDG AYUNO	17-21 SDG POSTPRANDIO	30-34 SDG AYUNO	30-34 SDG POSTPRANDIO
GLUCOSA	N	3.95(3.72-4.26) *	5.02(3.79-7.21)	4.28(3.98-4.56)	6.30(4.24-7.89) ^	4.25(3.85-4.65)	7.47(5.06-7.87) ^
	SP	4.10(3.77-4.72)	6.45(4.70-7.27) ^	3.78(3.68-3.99)	5.41(4.73-6.87) ^	4.43(4.00-4.90)	6.51(5.36-9.09) ^
TAG	N	1.05(0.83-1.34)	0.97(0.94-1.26) *	1.96(1.33-2.16)	2.11(1.62-2.33) ***	2.57(2.05-3.05) **	3.02(2.40-3.62) **
	SP	1.51(1.04-2.01) +	1.59(1.28-2.11) +	1.93(1.62-2.27)	2.03(1.71-2.45) ***	2.63(2.39-3.87) *	3.89(2.47-5.74) **
COLESTEROL-TOTAL	N	4.50(4.11-5.58)	4.55(4.11-5.38) *	6.73(5.53-7.67)	6.64(5.48-7.03)	7.37(6.08-7.84) **	7.32(6.33-8.20) **
	SP	5.04(4.44-5.22) +	4.79(4.49-5.21)	5.40(4.53-6.28)	5.34(4.20-5.23) ***	6.69(4.70-7.78) +	7.05(5.27-8.43) **
ÁCIDO ÚRICO (umol/l)	N	220.1(190.3-249.8)	231.9(190.3-255.8)	231.9(184.4-249.8)	231.9(196.3-255.8)	231.9(196.3-261.7)	231.9(214.1-279.5)
	SP	214.1(190.3-243.9)	220.1(196.3-261.7)	202.2(172.5-255.8)	208.2(172.5-249.8)	291.5(184.4-303.3)	333.1(196.3-392.6)
UREA	N	3.00(2.81-4.05)	3.03(2.81-3.57)	2.72(2.02-3.38)	2.52(1.90-3.47)	2.88(2.37-3.70)	2.37(2.12-3.52)
	SP	2.57(1.88-3.65)	2.35(1.85-3.21)	2.73(1.90-3.28)	2.55(1.88-3.48)	3.03(2.28-4.68)	3.10(2.15-5.57)
LACTATO	N	2.83(2.28-3.21)	2.90(2.42-3.49)	2.73(2.10-3.23)	2.70(2.29-3.70)	2.56(2.29-2.78)	2.77(2.77-3.54)
	SP	3.02(2.46-3.62)	2.83(2.12-3.20)	2.19(2.06-3.37)	2.21(2.09-2.92)	2.46(2.00-3.03)	3.22(1.57-4.81)
B-OH (MMOL/L)	N	6.5(6.0-6.7)	5.22(4.4-6.7)	5.9(2.3-6.9) ***	3.8(0.11-5.6)	8.5(5.8-8.9)	0.5(0.12-8.1)
	SP	4.6(0.2-7.7)	4.47(1.7-6.9)	7.8(0.2-9.1) +	5.0(0.12-9.6)	5.8(1.0-8.1)	0.2(0.15-3.2)
MARCADORES LIPÓLISIS							
GLICEROL (mmol/dl)	N	0.14(0.08-0.80)	0.61(0.13-0.83)	0.42(0.39-0.81) ***	0.51(0.13-0.71)	0.28(0.12-0.59)	0.33(0.33-0.37)
	SP	0.59(0.39-0.74)	0.79(0.34-0.92)	0.56(0.37-0.88)	0.84(0.55-0.97)	0.60(0.41-1.39)	1.05(0.50-1.20)
AGL (μmol/l)	N	267(252-280)	257.2(254.2-267.2)	271(266-295)	259(256-265) ^	277(269-293)	264(261-267) ^
	SP	268(260-279)	257.2(254.0-265.8)	277(271-302)	254(251-268) ^	272(263-310)	276(261-296)
HORMONAS							
INSULINA (mU/L)	N	4.47(2.6-10.8) *	36.7(23.4-56.7) ^	6.2(5.40-11.12) ***	49.2(28.5-112.1) ^	14.6(7.1-26.7) **	47.7(31.3-145.7) ^
	SP	12.1(9.7-19.7) +	47.8(36.6-80.6) ^	15.0(8.3-22.5) +	47.3(34.8-80.9) ^	18.2(9.4-25.2) **	44.9(25.7-79.1) ^
LEPTINA (ng/ml)	N	7.3(3.6-10.7)	7.9(2.9-9.4)	7.2(5.7-11.0) ***	6.0(4.9-9.5)	20.4(8.0-32.3) **	10.0(5.7-20.6)
	SP	14.8(8.7-24.2) +	18.4(9.4-21.4) +	22.2(9.6-27.2) +	20.6(7.4-28.3)	35.2(12.1-39.2)	23.0(9.3-28.3)
ADIPONECTINA (μg/dl)	N	2.89(1.67-7.66)	3.27(1.63-8.29)	5.11(3.67-7.34) ***	4.60(2.38-5.70)	1.6(1.1-3.2)	1.34(0.67-2.53)
	SP	3.19(2.24-4.98)	2.48(1.69-4.0)	2.6(1.9-3.9) +	1.96(1.03-3.08)	1.4(1.2-1.8)	1.57(1.16-1.83)

QS; química sanguínea, TAG; triacilglicéridos, CC; cuerpos cetónicos, 3-B-OH; 3-β-hidroxibutirato, AGL; ácidos grasos libres, gpo; grupo N =normopeso SP=sobrepeso, Mediana (rango intercuartil), SDG; semana de gestación; diferencia significativa durante embarazo mismo grupo: * 1°T v/s 2° T, **1° T v/s 3° T, ***2°T v/s 3°T), prueba Wilcoxon; ^ diferencia significativa durante el mismo trimestre (ayuno v/s Postprandio) del mismo grupo (intragrupo), prueba Wilcoxon; + diferencia significativa sobrepeso v/s normopeso (intergrupalo) durante el mismo trimestre, prueba U-Mann Whitney, p<0.05; 1°Trimestre; n=16, 2°Trimestre; n=13, 3°Trimestre; n=12.

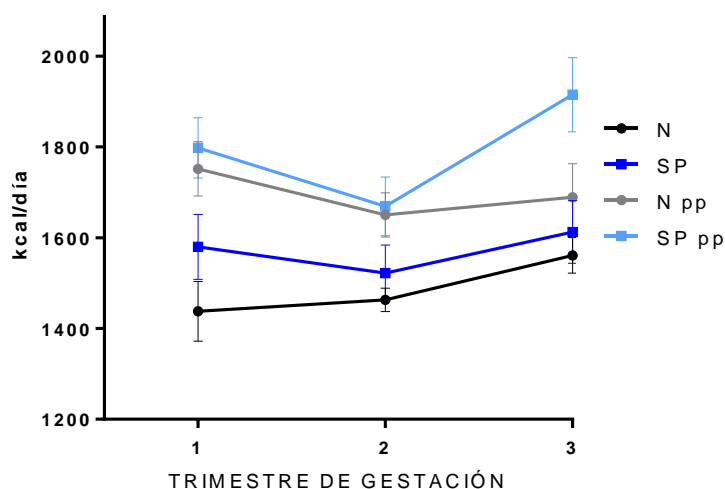
Tabla 4. Índices y cocientes en ayuno y postprandio.

ÍNDICE	GPO	1°Trimestre	1°Trimestre	2°Trimestre	2°Trimestre	3°Trimestre	3°Trimestre
		6-14 SDG AYUNO	6-14 SDG POSTPRANDIO	17-21 SDG AYUNO	17-21 SDG POSTPRANDIO	30-34 SDG AYUNO	30-34 SDG POSTPRANDIO
HOMA-IR	N	0.66(0.36-1.67)	2.70(2.20-14.75) ^	1.02(0.93-1.66) ***	17.33(8.34-19.28) ^	2.49(1.92-2.72) **	20.86(11.72-23.73) ^
	SP	1.75(1.38-2.61)	14.97(11.5-16.47) ^	2.33(2.06-2.75)	12.43(7.93-18.56) ^	3.45(2.60-3.67)	10.40(5.51-24.14) ^
ADIPO-IR	N	0.98(0.59-2.23)	9.19(6.70-11.69) ^	1.57(1.37-2.96) ***	14.62(9.29-18.30) ^	3.78(3.02-4.87) **	10.34(6.91-32.13) ^
	SP	2.74(2.35-4.19) +	13.66(10.92-15.41) ^	4.08(2.87-4.60)	11.86(7.82-16.55) ^	5.10(4.48-5.84)	10.78(6.10-18.15) ^
LEPTINA/ADIPOQ (LAR)	N	0.18(0.13-0.30)	0.14(0.09-0.64)	0.13(0.12-0.22) ***	0.15(0.12-0.20)	1.36(0.65-2.01) **	0.59(0.36-2.21)
	SP	0.50(0.07-0.87)	0.59(0.51-0.62) *	0.75(0.68-0.81) +***	1.16(0.82-1.27) +***	2.04(1.49-2.53) **	1.40(1.38-2.77) **

Mediana (rango intercuartil), SDG; semana de gestación, gpo; grupo N =normopeso SP=sobrepeso, HOMA-IR; homeostatic model assessment for Insulin resistance, ADIPO-IR; adipose tissue assessment for insulin resistance, Lp/AdipoQ; cociente Leptina-Adiponectina. diferencia significativa durante embarazo mismo grupo: * 1°T v/s 2° T, **1° T v/s 3° T, ***2°T v/s 3°T), prueba Wilcoxon. ^ diferencia significativa durante el mismo trimestre (ayuno v/s Postprandio) del mismo grupo (intragrupo), prueba: Wilcoxon; + diferencia significativa sobrepeso v/s normopeso (intergrupalo) durante el mismo trimestre, prueba U-Mann Whitney p<0.05; 1°Trimestre; n=16, 2°Trimestre; n=13, 3°Trimestre; n=12.

Calorimetría indirecta en ayuno y postprandio durante el embarazo.

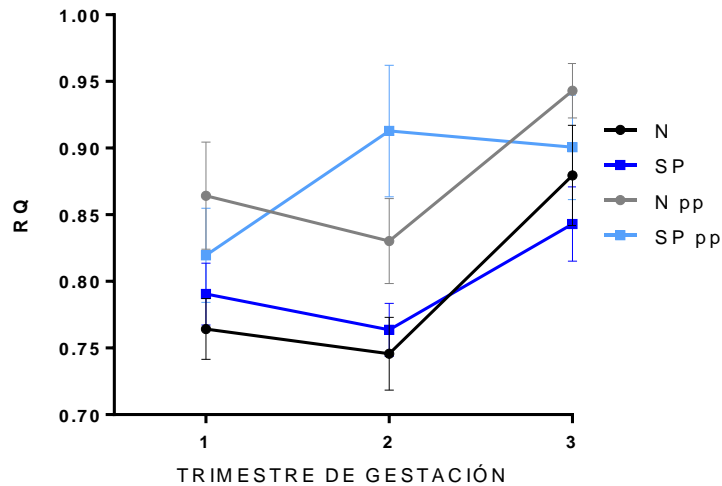
Se observó aumento del gasto energético en todos los trimestres de ambos grupos comparando el estado de ayuno vs el postprandio ($p < 0.05$) (**Gráfica 1**). No se observaron diferencias significativas en el gasto energético entre el grupo N y SP en los primeros dos trimestres, sin embargo, en el 3° trimestre el grupo normopeso (Npp) presentó menor gasto energético, durante el postprandio comparado con el grupo sobrepeso (SPpp) ($p < 0.05$).



Gráfica 1. Gasto energético durante el embarazo.

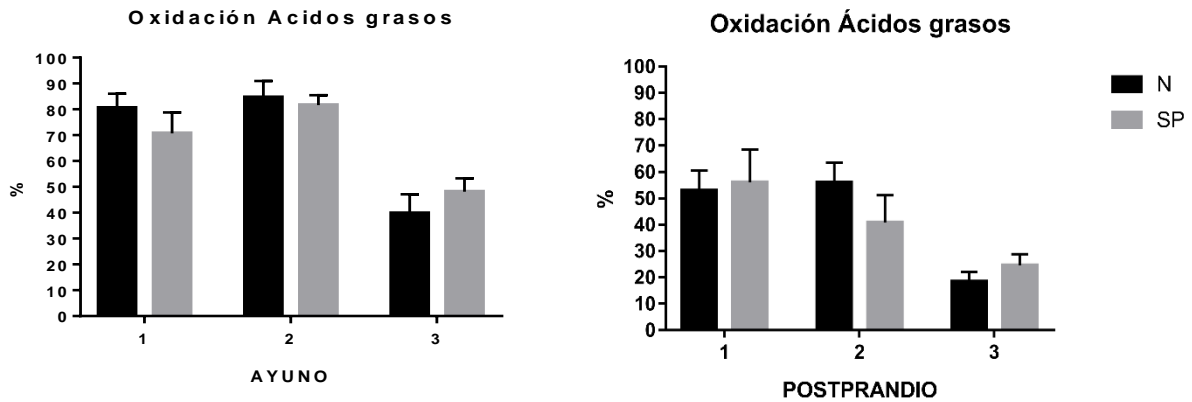
Datos no normalizados expresados en mediana y error estándar. Diferencia significativa durante todo el embarazo mismo grupo (intragrupos: postprandio vs ayuno) y 2° trimestre vs 3° trimestre, prueba Wilcoxon. Diferencia significativa sobrepeso vs normopeso (intergrupos) mayor al final del embarazo durante el postprandio, prueba U-Mann Whitney. $p < 0.05$. 1° Trimestre; $n = 16$, 2° Trimestre; $n = 13$, 3° Trimestre; $n = 12$. N (normopeso ayuno), SP (sobrepeso ayuno), Npp (normopeso postprandio) y SPpp (sobrepeso postprandio).

Respecto al cociente respiratorio (RQ), se observó incremento significativo al comparar el RQ durante el ayuno con el RQ postprandial de ambos grupos en cada trimestre ($p < 0.05$) (**Gráfica 2**). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos a lo largo del embarazo. En cuanto, al porcentaje de oxidación de sustrato durante el ayuno, no existieron diferencias significativas en el 1° y 2° trimestre en ambos grupos. No obstante, en el tercer trimestre, se observó que los dos grupos tuvieron menor oxidación de ácidos grasos en comparación con el 2° trimestre (39% vs 84.5% grupo normopeso, 46% vs 81% grupo sobrepeso) ($p < 0.05$) (**Gráfica 3**). En el postprandio, el grupo normopeso y el grupo sobrepeso tuvieron menor oxidación de ácidos grasos del 2° al 3° trimestre (55% vs 19%, 40% vs 25%) respectivamente) ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias significativas entre grupos respecto al porcentaje de oxidación de sustrato a lo largo del embarazo.



Gráfica 2 Cociente respiratorio durante el embarazo.

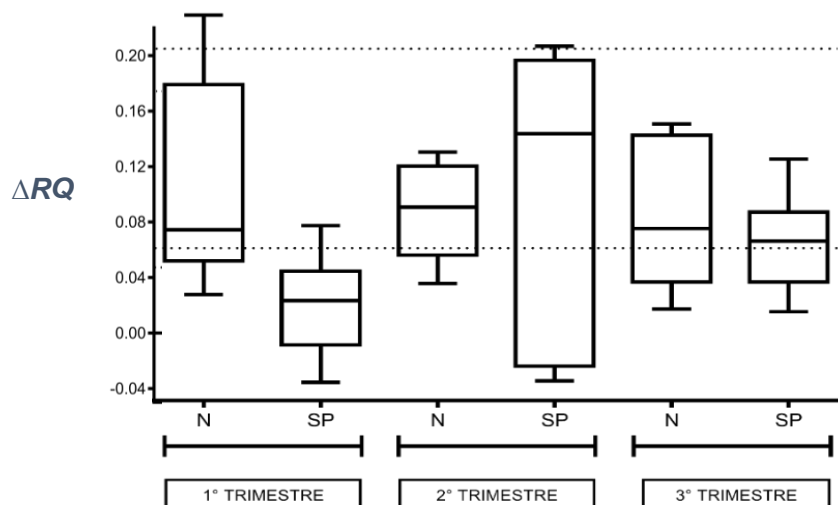
Datos no normalizados expresados en mediana y error estándar. Diferencia significativa durante todo el embarazo mismo grupo (intragrupa: postprandio vs ayuno) y 2°trimestre vs 3°trimestre, prueba Wilcoxon. $p < 0.05$. 1°Trimestre; $n=16$, 2°Trimestre; $n=13$, 3°Trimestre; $n=12$. N (normopeso ayuno), SP (sobrepeso ayuno), N pp (normopeso postprandio) y SP pp (sobrepeso postprandio).



Gráfica 3 Oxidación ácidos grasos en ayuno y postprandio durante el embarazo.

Datos expresados en porcentaje y error estándar. Diferencia significativa del 2°trimestre vs 3°trimestre de cada grupo, prueba Wilcoxon. (intragrupa) $p < 0.05$. 1°Trimestre; $n=16$, 2°Trimestre; $n=13$, 3°Trimestre; $n=12$. N (normopeso ayuno), SP (sobrepeso ayuno), N pp (normopeso postprandio) y SP pp (sobrepeso postprandio).

Posteriormente, se determinó la flexibilidad metabólica durante el embarazo (**Gráfica 4**). Se encontró que el ΔRQ fue menor en el 3° trimestre en ambos grupos, éste diferencial tiende a ser menor en el grupo sobrepeso vs normopeso al 1° trimestre (sin diferencia significativa).



Gráfica 4 ΔRQ ($\Delta RQ = RQ$ postprandio – RQ ayuno) en el embarazo.

N (normopeso) y SP (sobrepeso). Datos no normalizados expresados en mediana y rango. Diferencia significativa del 2° trimestre vs 3° trimestre de cada grupo, prueba Wilcoxon. (intragrupos) $p < 0.05$. 1° Trimestre; $n = 16$, 2° Trimestre; $n = 13$, 3° Trimestre; $n = 12$.

Al analizar el ΔRQ , se categorizó a la población de estudio en aquellas con Flexibilidad metabólica cuyo diferencial fue ≥ 0.061 e Inflexibilidad metabólica < 0.061 , como lo muestra la gráfica (línea punteada inferior). Al estratificar el fenotipo de metabólicamente flexibles según el IMCpg, el grupo sobrepeso mejoró su flexibilidad del 1° trimestre al 2° trimestre. En el 3° trimestre ambos grupos pierden dicha flexibilidad metabólica (intragrupos; $p < 0.05$) (intergrupos; ns) (**Tabla 5**).

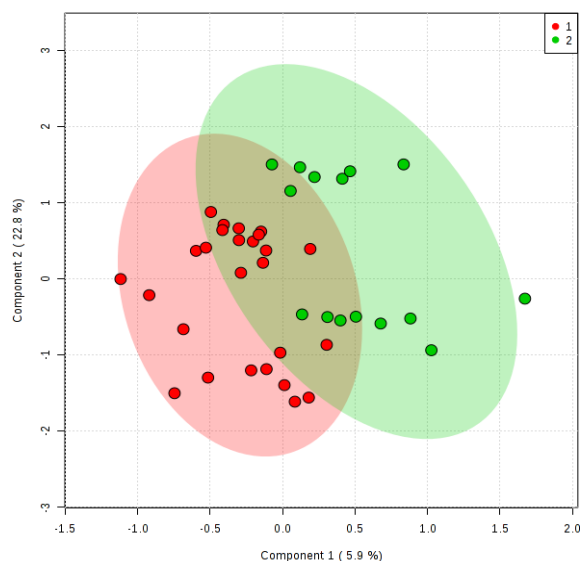
Tabla 5 Prevalencia de Flexibilidad metabólica según IMCpg durante el embarazo.

ΔRQ		1° Trimestre n (%)	2° Trimestre n (%)	3° Trimestre n (%)
≥ 0.061 FM	N	5(83)	6(85)	4(66)
	SP	3(30)	4(66)	3(50)
< 0.061 IM	N	1(17)	1(15)	2(34)
	SP	7(70)	2(34)	3(50)

FM (flexibilidad metabólica), IM (inflexibilidad metabólica), N (normopeso) y SP (sobrepeso). Datos expresados en n (%) de cada trimestre; 1° Trimestre; $n = 16$, 2° Trimestre; $n = 13$, 3° Trimestre; $n = 12$.

Flexibilidad metabólica durante el embarazo.

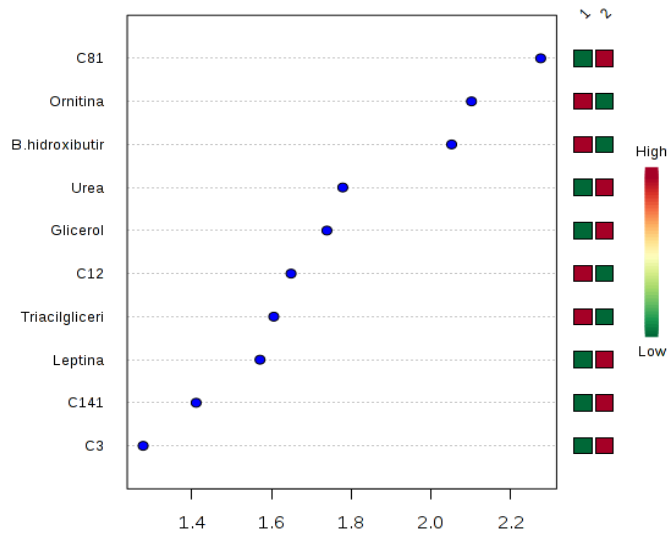
Se analizaron los cambios en el perfil metabólico y hormonal mediante el diferencial en las concentraciones de postprandio menos las concentraciones en ayuno de cada analito. Se realizó un análisis multivariado (**Gráfica 5**), el componente 1 explicó el 5.9% de la diferencia de los datos y se encontró integrado por el diferencial de glucosa, C18:1OH, prolina, ácido úrico, C18:2, C16:1OH y C16OH. Y el componente 2 explica el 22.8% de la diferencia de los datos y estuvo conformado por el diferencial de valina, leucina, fenilalanina, tirosina, leptina, ornitina, arginina, acil-carnitinas (C14:1, C12, C8:1, C3), triacilglicéridos, glicerol, beta-hidroxibutirato y urea.



Gráfica 5 Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales de Flexibilidad metabólica vs Inflexibilidad metabólica.

Círculos rojos (●) fenotipo de inflexibilidad metabólica, Círculos verdes (●) fenotipo de flexibilidad metabólica. Datos normalizados escala logarítmica, las elipses indican IC 95%.n=41.

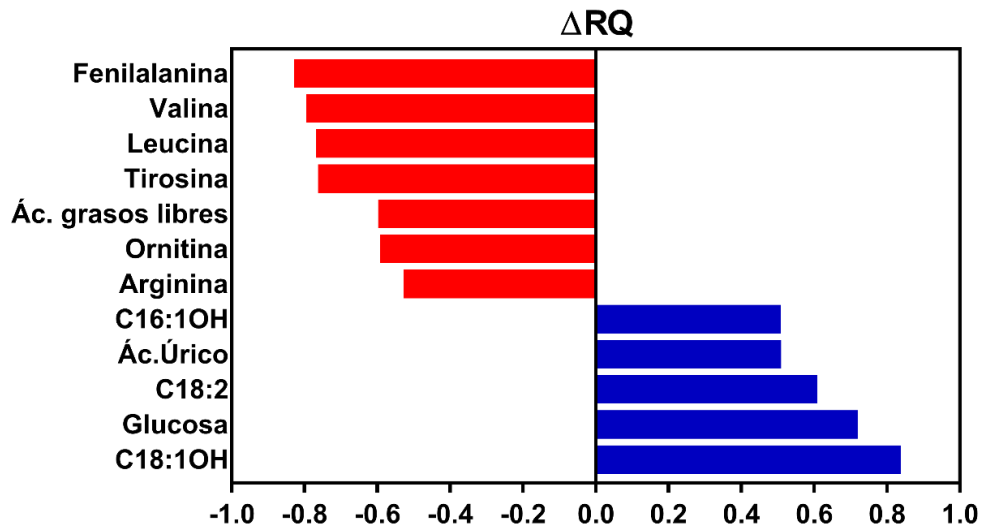
Para evaluar cuál de estos metabolitos tuvo mayor importancia se calculó la suma ponderada de las correlaciones al cuadrado entre los componentes y el modelo PLSDA y el puntaje VIP. Un valor del puntaje >1.5 es aquel que contribuye en mayor magnitud en la discriminación entre fenotipos (**Gráfica 6**), de acuerdo con el número de variables del estudio (<100). Estos resultados mostraron que el grupo de inflexibilidad metabólica presentó mayor concentración de β -hidroxibutirato y ornitina en el postprandio y menor concentración de octanoilcarnitina postprandial comparados con el grupo de flexibilidad metabólica.



Gráfica 6 VIP score de FM/IM.

Grupo 1 (Inflexibilidad Metabólica) Grupo 2 (Flexibilidad metabólica). El color rojo indica que las concentraciones aumentan en el postprandio. El color verde indica que las concentraciones disminuyen en el postprandio, n=41.

Para encontrar que otros analitos se correlacionaban con el fenotipo metabólico, se realizó un análisis de correlación múltiple con respecto al ΔRQ . Se utilizaron aquellos analitos cuyo coeficiente de correlación fue >0.5 , tanto positivo como negativo (**Gráfica 7**).



Gráfica 7 Correlación de analitos con el ΔRQ ($\Delta RQ = RQ$ postprandio – RQ ayuno).

El color rojo: indica correlación negativa, el color azul indica correlación positiva. Datos normalizados escala logarítmica y variables expresadas en coeficiente r Pearson $> (\pm)0.5$. $p < 0.05$. $n = 41$.

Al considerar que el fenotipo de flexibilidad/inflexibilidad evalúa un solo momento de la gestación, se requirió analizar todo el embarazo con un parámetro dicotómico, el cual se determinó con el promedio de ΔRQ de los 3 trimestres, de las 14 participantes que fueron

evaluadas en sus tres visitas. Un valor ≥ 0.049 indica aquella participante que presenta “**plasticidad metabólica**” (PM), por el contrario, valores por debajo del punto de corte obtenido mediante un análisis de distribución de toda la población de estudio al 90% del intervalo de confianza, se categorizó como “**rigidez metabólica**” (RM) (Tabla 6).

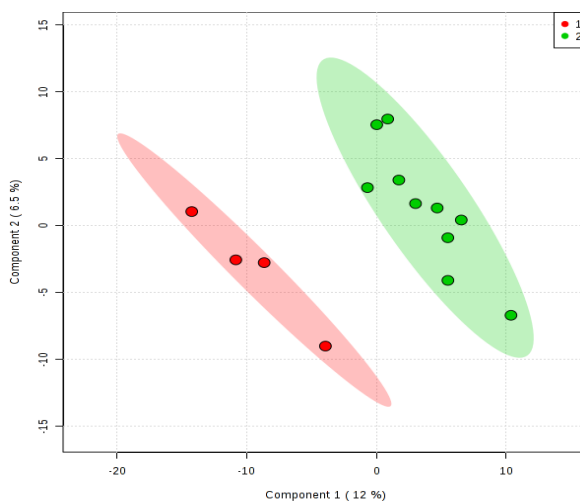
Tabla 6 Prevalencia de Plasticidad metabólica del embarazo.

Δ RQ promedio		n(%)	Normopeso	Sobrepeso
≥ 0.049	PM	10(71.4)	6(42.9)	4(28.6)
< 0.049	RM	4(28.6)	1(7.1)	3(21.4)

PM (plasticidad metabólica), RM (rigidez metabólica), N (normopeso) y SP (sobrepeso).
 Datos expresados en n (%) de cada trimestre. n=14.

Plasticidad metabólica durante el embarazo

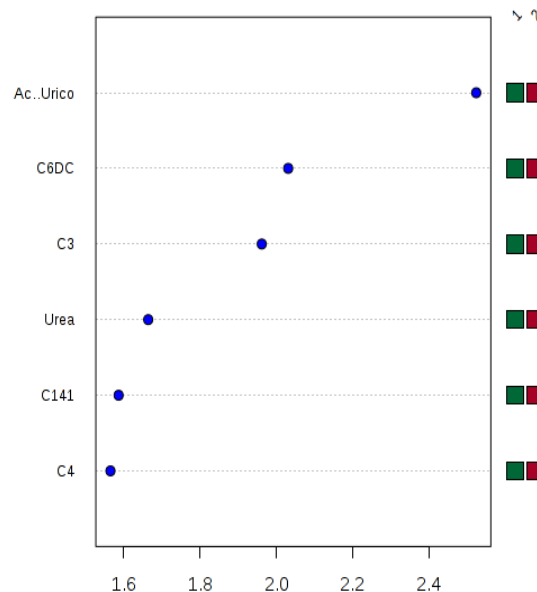
Para analizar diferencias en el perfil metabolómico durante todo el embarazo, en cada variable se calculó el promedio de su diferencial del postprandio vs el ayuno de cada trimestre. Esto con el objetivo de encontrar un grupo de metabolitos que durante todo el embarazo pudieran ayudar a distinguir al grupo de plasticidad metabólica respecto al grupo de rigidez metabólica. Se observó que independientemente del IMCpg, las acil-carnitinas de cadena corta (C3 y C4), el ácido úrico, la C6DC, la urea, la C14:1, la glucosa, los aminoácidos de cadena ramificada, la leptina, los ácidos grasos libres y la fenilalanina son característicos de la plasticidad metabólica (**Gráfica 8**).



Gráfica 8 Análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales que distingue a Plasticidad metabólica. Círculos rojos (●) fenotipo de rigidez metabólica, Círculos verdes (●) fenotipo de plasticidad metabólica. Datos normalizados escala logarítmica, las elipses indican IC 95%. n=14.

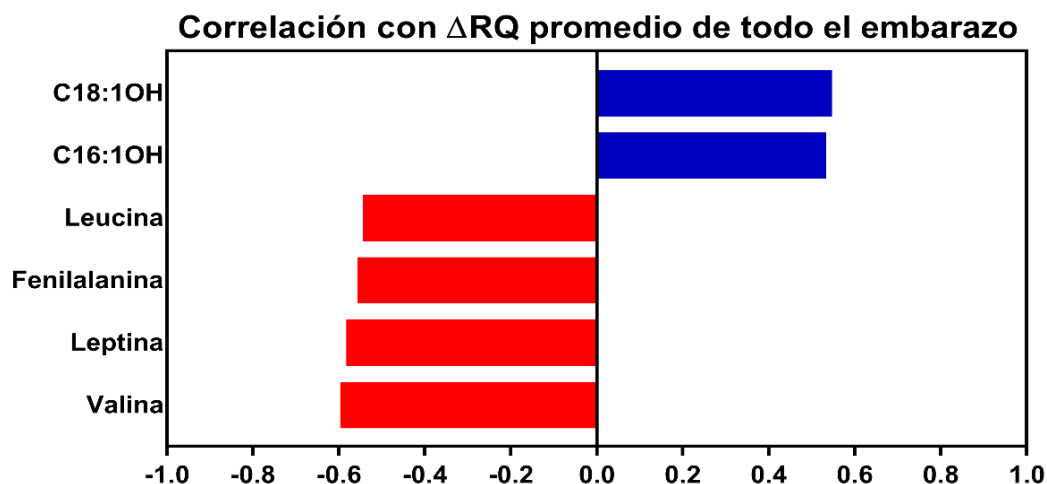
Para evaluar la contribución de estos analitos en la plasticidad metabólica se realizó un VIP score. Se observó que el ácido úrico y las acil-carnitinas (C3 y C6DC) se encuentran aumentadas en el postprandio del fenotipo de plasticidad metabólica (**Gráfica 9**).

Estos resultados mostraron que, en el grupo de plasticidad metabólica, las concentraciones del panel de analitos de la gráfica anterior aumentan en el postprandio a lo largo de todo el embarazo, resultando un valor positivo comparados con el grupo de rigidez metabólica. Para encontrar qué analitos se relacionan con el fenotipo metabólico, se realizó un análisis de correlación múltiple con respecto al promedio Δ RQ de todo el embarazo, para lo cual se tomaron aquellos analitos cuyo coeficiente de correlación fue >0.5 , tanto positivo como negativo (**Gráfica 10**). Los aminoácidos de cadena ramificada, la fenilalanina y la leptina se correlacionan negativamente con el Δ RQ durante todo el embarazo, es decir que a lo largo de la gestación las concentraciones disminuyen en el postprandio y que, por el contrario, las acil-carnitinas insaturadas de cadena larga hidroxiladas (C18:1OH y C16:1OH) aumentan durante todo el embarazo a medida que se incrementa el Δ RQ.



Gráfica 9 VIP score de potenciales biomarcadores de Plasticidad metabólica.

Grupo 1 (Rigidez Metabólica) Grupo 2 (Plasticidad metabólica). El color indica que las concentraciones aumentan en el postprandio. El color verde indica que las concentraciones disminuyen en el postprandio, n=14.



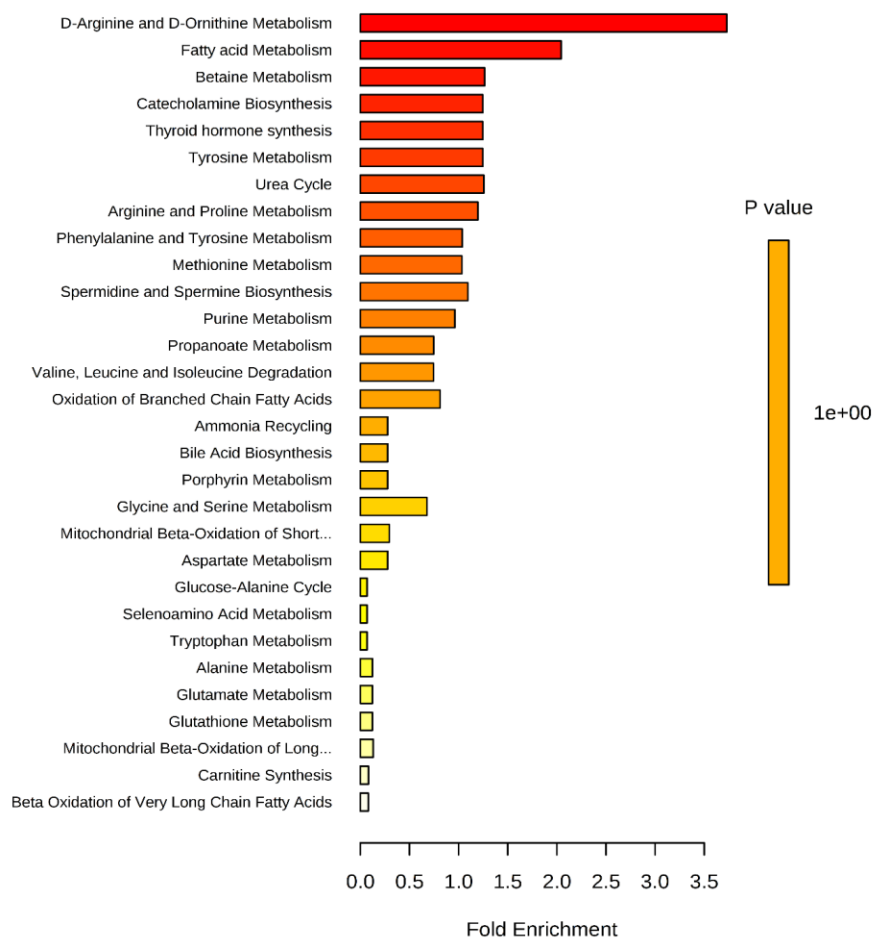
Gráfica 40 Correlación de analitos con el Δ RQ de promedio de todo el embarazo.

(Δ RQ = RQ_{postprandio} - RQ_{ayuno}). El color rojo: indica correlación negativa, el color azul indica correlación positiva. Datos normalizados escala logarítmica y variables expresadas en coeficiente r Pearson > (\pm)0.5. $p < 0.05$. $n = 14$.

MSEA (Metabolite Set Enrichment Analysis)

Por último, se determinaron los metabolitos que resultaron potenciales biomarcadores en las vías metabólicas en los que se encuentran implicados, para analizar su relación con plasticidad metabólica y entender cuál vía regula la concentración del perfil metabólico y su asociación con la adaptación que ocurre en la gestación, para lo cual se realizó un **MSEA**.

La Gráfica 11, muestra que el metabolismo de D-arginina y D-ornitina está vinculado significativamente ($p < 0.05$) con otro estudio conformado por un set de 11 analitos que de acuerdo con el análisis de enriquecimiento metabólico denota un patrón específico implicado con plasticidad metabólica.



Gráfica 11 Metabolismo de D-Arginina y D-Ornitina implicado con Plasticidad metabólica.

Panorama general del análisis de enriquecimiento de vías metabólicas. De acuerdo con las librerías de datos metabólicos relacionados al metabolismo de D-arginina y D-ornitina; Set de analitos significativamente enriquecido con un valor >3.5 (11 componentes detectados y 1 Hit) Datos normalizados por logaritmo. Color naranja fuerte (p<0.05) Color amarillo claro (no significativo). n=14

DISCUSIÓN

La gestación es un estado fisiológico que presenta diversas adaptaciones metabólicas con el fin de proveer al feto de sustratos energéticos para permitir el desarrollo adecuado del mismo. Aunque estas necesidades adicionales de nutrimentos pueden ser cubiertas por el aumento de la ingesta dietética, parte de estas demandas energéticas se cumple por ajustes fisiológicos y cambios en el metabolismo energético que evolucionan durante el embarazo.

Si bien, los ajustes metabólicos dependen de cada nutrimento estos también se encuentran influenciados por la edad materna, el número de gestas, la presencia de sobrepeso u obesidad pregestacional y la ganancia de peso durante el embarazo, incluso diversos autores señalan a estos factores como de riesgo para desarrollar complicaciones perinatales tales como diabetes gestacional, preeclampsia, parto pretérmino entre otras (Riffas-Shiman, S., et al, 2017). En el presente trabajo, la edad, el número de gestas y la ganancia de peso no estuvieron asociadas a la presencia de flexibilidad metabólica. Perichart-Perera et al, indica que la RI durante el embarazo está asociada a la edad y al número de gestas, sin embargo, cabe destacar que el grupo de sobrepeso pregestacional se analizaron en conjunto con el grupo de obesidad pregestacional (Perichart-Perera., et al, 2017).

Al evaluar el gasto energético y oxidación de sustrato durante el embarazo, observamos que el gasto energético aumenta de forma progresiva en ambos grupos, lo que concuerdan con lo reportado por Bugatto et al, (Bugatto, F., et al, 2016). Así mismo el cociente respiratorio (RQ, por sus siglas en inglés) se modificó significativamente del ayuno al PP, en ambos grupos. Y en ambos grupos el RQ postprandial disminuyó en el tercer trimestre, este cambio se debe a la presencia de RI que ocurre a partir del sexto mes de gestación, la cual es mayor en mujeres con un mayor IMCpg (Nagy, L. E., & King, J. C., 1984; Lager, S., & Powell, T. L., 2012; Herrera, E. & Ortega-Senovilla, H., 2014; Catalano, PM., et al, 2014). Con relación a nuestros resultados indican que en el tercer trimestre en ambos grupos el porcentaje de oxidación de AG disminuyó en ayuno y en PP alrededor del 50%, comparado con el segundo trimestre. No se observaron diferencias en el RQ en ayuno o en PP entre grupos, como se muestra en otros estudios (Mihalik, S.J., et al, 2010; Galgani, J., Moro, C., & Ravussin, E., 2008; Tentolouris, N., et al, 2011; Dube, JJ., et al, 2014; Lopaschuk, GD., 2016), no obstante, estos trabajos no se realizaron con la misma metodología que el presente estudio y/o en mujeres embarazadas, sin embargo se demostró que en la segunda etapa del embarazo se oxidan preferentemente hidratos de carbono.

Como se mencionó anteriormente, durante el embarazo debe existir cierta flexibilidad metabólica que le permita al metabolismo materno ajustarse a los cambios propios del embarazo, debido a que en varios sentidos, los cambios metabólicos asociados con el embarazo son similares a los que ocurren en la obesidad, sin embargo, a diferencia de esta enfermedad, estos cambios se producen para mantener la homeostasis metabólica entre la

madre y el feto, lo que permite la correcta evolución del embarazo. Este es el primer estudio realizado para el análisis de flexibilidad metabólica en mujeres embarazadas con distintos IMCpg, usando calorimetría indirecta, como técnica no invasiva que describe la respuesta fisiológica ante el consumo de un desayuno.

A la fecha, la flexibilidad metabólica no ha sido estudiada durante el embarazo, así como tampoco se cuenta con un índice cuantitativo para identificarla, ni se han propuesto valores normales o patológicos, por lo que, en la presente investigación se propuso con base a revisión bibliográfica el punto de corte >0.061 para identificar a las mujeres metabólicamente flexibles (Mihalik, S.J., et al, 2010; Galgani, J., Moro, C., & Ravussin, E., 2008; Tentolouris, N., et al, 2011; Dube, JJ., et al, 2014; Lopaschuk, GD., 2016).

Con lo que respecta a nuestros resultados, la flexibilidad metabólica y la sensibilidad a la insulina, fue menor en el grupo sobrepeso en el primer trimestre comparado con el grupo de normopeso. Esto coincide con lo que han reportado diversos autores que señalan que los sujetos con obesidad tienen un ΔRQ menor que los sujetos delgados (Mihalik, S.J., et al, 2010), lo que indica que los sujetos con obesidad durante el ayuno oxidan menos lípidos y que durante el postprandio la oxidación de glucosa no es capaz de suprimir la oxidación de AGL (Muio, DM., 2014), esto fenómeno se atribuye a la presencia de resistencia a la insulina. En nuestro estudio, el grupo de sobrepeso presentó mayor HOMA-IR y ADIPO-IR al inicio de la gestación. Recientemente, Reyes-Muñoz et al, analizó los puntos de corte del índice HOMA-IR para establecer el diagnóstico de RI, propone como puntos de corte en población embarazada mexicana normopeso en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación: >1.6 , >2.9 y >2.6 , respectivamente (Reyes-Muñoz et al, 2017), en nuestras participantes la mediana de los valores en los mismos trimestres fueron 0.66, 1.02 y 2.49 en el grupo normopeso y respecto al grupo sobrepeso fueron 1.75, 2.33 y 3.45 respectivamente, por lo tanto el grupo sobrepeso en el primer y tercer trimestre de gestación se diagnostican con IR. En el caso del índice ADIPO-IR, este cociente nos indica que la supresión de lipólisis por efecto de la insulina se encuentra alterada durante el embarazo, permitiendo que los productos lipolíticos se encuentran disponibles para mayor crecimiento y desarrollo fetal. Así, la presencia de RI en el primer trimestre del embarazo sugiere que el feto en desarrollo está expuesto a mayores concentraciones de ácidos grasos libres y de glucosa, que generaría un ambiente intrauterino obesogénico (Catalano, P.M. & Shankar, K., 2017; Zambrano, E., et al, 2016).

De forma interesante, durante el segundo trimestre de gestación, el grupo de sobrepeso

presentó mayor flexibilidad metabólica. Sin embargo, a pesar de la flexibilidad metabólica, este grupo tuvo una supresión deficiente de la lipólisis en presencia de niveles de insulina, debido a que las concentraciones de glicerol y ácidos grasos fueron mayores en el grupo de sobrepeso. El glicerol y los AGLs son productos de la lipólisis y concentraciones elevadas han sido asociadas con mayor RI en el tejido adiposo (Schweiger, M., et al, 2014; Jorge-Galarza et al, 2016, Hellmuth, C., et al, 2017). Lo anterior, podría indicar que los fetos de madres con sobrepeso tendrían una mayor disponibilidad de sustrato durante el segundo trimestre, lo que provocaría un aumento excesivo de grasa fetal (Segura, M.T., et al, 2017; Barbour, LA & Hernandez, TL, 2018; Sandler, V., et al, 2017).

Por otra parte, se han realizado varios estudios en el campo de la metabolómica y el embarazo. Estos estudios nos han permitido comprender las adaptaciones metabólicas que ocurren durante la gestación (Vassilios, F., et al, 2013; Lowe, WL., et al, 2017; Lindsay, KL., et al, 2015; Hellmuth, C., et al 2017). Hasta ahora, la mayoría de estos estudios se han realizado bajo condiciones de ayuno y no han explorado el efecto postprandial. Si bien los niveles de metabolitos en ayuno son informativos, la respuesta postprandial estaría relacionada con la acción de la insulina (Jacob, S., et al, 2017; Geidenstam, N, et al, 2014; Scholtens, DM., et al, 2016). Mediante el análisis discriminante de mínimos cuadrados parciales (PLS-DA) (Li, Q., et al, 2016; Zhang, H., et al, 2015; Li-Gao, R., et al, 2018; Delplancke, T.D.J., et al, 2018, Scholtens, DM., et al, 2016; Bentley-Lewis, R., et al, 2014), se identificó que las mujeres con inflexibilidad metabólica independientemente del IMCp , presentaban en el postprandio mayores concentraciones de B-OH y ornitina y menores concentraciones de octanoilcarnitina (C8:1).

Se ha observado que durante las curvas de tolerancia oral a la glucosa (OGTT por sus siglas en inglés) los sujetos con obesidad no suprimen de forma eficiente la oxidación de ácidos grasos (Geidenstam, N., et al, 2014; Speigel, P., et al, 2010; Ho, JE., et al, 2013; Krug, S., et al, 2012), lo que explica las concentraciones elevadas de BOH aún durante el postprandio. Este metabolito se encuentra implicado en el desarrollo cerebral del feto, así como sustrato energético materno-fetal (Zeng, F., et al, 2017) y ha sido relacionado con mayor grado de resistencia a la insulina (Newgard, CB., et al, 2009; Newgard, CB., 2017).

De la misma manera, la oxidación de aminoácidos persiste incrementado las concentraciones de ornitina y de esqueletos carbonados, para obtención de energía y para la síntesis de glucosa (Bentley-Lewis,R., et al, 2014). Con lo que respecta a la octanoilcarnitina, un estudio reciente determinó el perfil metabolómico durante la OGTT en

mujeres embarazadas y asoció las concentraciones elevadas en de AC's de cadena media y larga, AGL y B-OH con mayor adiposidad neonatal (Scholtens, DM., et al, 2016).

Después de evaluar la flexibilidad metabólica en el embarazo, se evaluó la presencia de plasticidad metabólica como la capacidad de adaptación del organismo frente a un estímulo progresivo. De acuerdo con los resultados obtenidos se observó que la prevalencia de plasticidad metabólica en embarazo fue de 71.4% (n=10). Con estos resultados, se realizó el análisis multivariado comparando PM vs RM, mediante un PLS-DA para identificar un grupo de analitos que, durante todo el embarazo, pudieran discriminar al grupo de plasticidad metabólica respecto al de rigidez metabólica. De acuerdo con eso, el análisis VIP arrojó al ácido úrico, propionil carnitina (C3) y a la hexanoil carnitina-dicarboxílica (C6DC) como potenciales biomarcadores que a continuación se abordan.

Resulta muy interesante que la producción y aumento de ácido úrico después de consumir el alimento posiblemente se deba al alto contenido en fructosa, ya que el metabolismo de este hidrato de carbono comienza con la fosforilación de tal monosacárido en fructosa 1-fosfato, esto mediante la enzima fructocinasa, posteriormente, la enzima aldolasa B rompe la fructosa en dihidroxiacetona 1-fosfato (DHAP) y D-gliceraldehído. Cuando la ingesta de fructosa es alta, la fosforilación de la fructosa en fructosa 1-fosfato es rápida, pero la reacción con aldolasa es lenta. Por lo tanto, la fructosa 1-fosfato se acumula, y concentraciones inorgánicas de fosfato intracelular también disminuyen. Resultando en una baja formación de ATP (ADP + Pi), las concentraciones de ADP o AMP resultantes de dicho metabolismo conducen a hiperuricemia (Harvey, RA. & Ferrier, DR., 2011). Probablemente en las participantes con plasticidad metabólica, aumentaron los valores de ácido úrico debido al contenido de fructosa en el reto metabólico, y por otro lado aquellas con rigidez metabólica se incrementó la lipogénesis *de novo* debido al exceso de fructosa, en vez de sintetizar más ácido úrico, debido a que cuando existe un exceso de fructosa, el hígado junto con el tejido adiposo lo convierten en glicerol y luego sintetizan TAG para amortiguar el exceso de glucosa, las enzimas encargadas de la previa conversión a glicerol se encuentran aumentadas en personas con obesidad (Feinman, R. D., & Fine, E. J., 2013; Hannou et al, 2018; Pereira, R., 2017).

La hiperglicemia materna ha sido históricamente asociada con desenlaces adversos, sin embargo, la hiperglicemia postprandial es de particular importancia durante el embarazo, debido a que la presencia de hiperglicemia durante el postprandio se ha asociado a la

presencia de estrés oxidativo, inflamación y el desarrollo de disfunción endotelial. Existen diversos estudios que en la búsqueda de disminuir el estrés oxidativo ocasionado durante la hiperglicemia postprandial han utilizado distintas moléculas con efecto antioxidante, una de estas moléculas es la propionil carnitina.

La propionil-L-carnitina (PLC) es un éster de L-carnitina, requerido para el transporte de ácidos grasos hacia la mitocondria y se ha documentado que puede ser usado como un agente antioxidante, protegiendo a los tejidos del daño oxidativo. En particular, la PLC es capaz de reducir la peroxidación lipídica de la membrana en cardiomiocitos y la disfunción endotelial en enfermedades inflamatorias del intestino. Recientemente, Scioli MG., et al, demostró que el PLC tiene además de actividad vasodilatadora, efectos sobre la cicatrización y la angiogénesis (Scioli MG., et al, 2015). Nuestro estudio señala que las mujeres con el fenotipo de plasticidad metabólica presentan mayores concentraciones de propionil-carnitina durante el postprandio. Lo anterior podría indicar que estas mujeres tienen menor riesgo de desarrollar disfunción endotelial, la cual a sido asociada al desarrollo de preeclampsia.

Con respecto a la C6DC, este tipo de lípidos se originan en los peroxisomas, que no solo pueden realizar β -oxidación sino también α -oxidación de ácidos grasos (AG). En este proceso, después de la hidroxilación del acil-CoA, la cadena de acilo se desprende en el carbono α que genera un aldehído, que se convierte inmediatamente en un AG con un número impar de carbonos. Aunque α -oxidación se creía exclusivamente para la utilización de AG de cadena ramificada, como el ácido fitánico, posteriormente se demostró que el AG de cadena lineal también puede oxidarse por esta vía (Jansen, GA, & Wanders RJ., 2006; Wanders, RJ, Komen, J & Ferdinandusse, S., 2011). El acil-CoA de numeración impar generado a través de la α -oxidación puede someterse posteriormente a β -oxidación y convertirse en acil-CoA de cadena media de número impar y las respectivas especies de acil-carnitina. La ω -oxidación de AG tiene lugar en los microsomas, donde el grupo metilo terminal de un AG se oxida mediante una oxidasa de función mixta, como Cyp4a10, y después de otras dos reacciones oxidativas, se introduce una segunda función carboxílica al final de la cadena de acilo. El AG di carboxílico, cuando se activa con hasta dos moléculas de CoA, puede degradarse a través de la β -oxidación en los peroxisomas. La importancia de estos organelos en la β -oxidación de AG dicarboxílicos denota una ruta de solvencia de exceso de AGL en el músculo esquelético y cardiaco, que a su vez en hígado se metabolizan para aminorar el estrés lipotóxico y prevenir un mayor grado de RI ocasionada

por AC y/o productos de los lípidos, que a la fecha no se ha estudiado su papel en el metabolismo PP en humanos (R.J., Komen, J., & Ferdinandusse, S., 2011). En nuestro estudio, la concentración de la C6DC se incrementó en el PP en mujeres con PM, lo que indica un aumento de ω -oxidación de AG, con el fin de evitar un mayor estrés mitocondrial, y activar vías proinflamatorias por medio de ACs de cadena larga (Rutkowsky, J. M, et al, 2014), que pudieran ocasionar mayor RI.

Por último, se realizó un análisis de enriquecimiento de un grupo de metabolitos (MSEA) para encontrar con respecto a otros estudios las vías metabólicas asociadas a la plasticidad metabólica. De acuerdo con nuestros resultados se encontró que la vía metabólica de D-Arginina y D-Ornitina se encuentran enriquecidas. La vía de Arginina está involucrada en la síntesis de ciertos componentes, como urea, poliaminas, colágeno, proteínas y creatina, probablemente cada componente antes mencionado afecte o participe de manera importante en el desarrollo del embarazo normoevolutivo, diversos estudios relacionan a esta vía metabólica con capacidad antioxidante, disminución en el riesgo cardiovascular, mayor generación de ATP, regeneración de matriz extracelular y regulación metabólica. Por lo que es necesario abordar el embarazo girando la mirada hacia estos componentes en particular.

El presente estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar, el número de sujetos estudiados fue relativamente pequeño. Por lo tanto, se debe tener cuidado en la aplicación de nuestros hallazgos a poblaciones más grandes. En segundo lugar, los sujetos incluidos no representaban una muestra aleatoria de la población embarazada de México, por lo que se requiere precaución para generalizar los resultados de este estudio en toda la población.

No obstante, dentro de las fortalezas del presente estudio se encuentran que es el primer estudio en analizar la flexibilidad metabólica durante el embarazo, en proponer un punto de corte para su identificación, y lo que creemos relevante es indicar que es el primer estudio en definir plasticidad metabólica durante el embarazo, como la capacidad de adaptación metabólica de la madre para proveer de sustratos energéticos hacia feto y adecuarse correctamente a dichos cambios, lo que conlleva a que el feto reciba lo necesario para su crecimiento y desarrollo, y que la madre, por otra parte, soporte la presencia de resistencia a la insulina fisiológica, sin desarrollar complicaciones como diabetes gestacional.

CONCLUSIONES

En el presente estudio encontramos que a mayor IMCpg, se presentan mayores concentraciones de insulina y leptina durante el embarazo, lo que en definitiva significa un mayor aporte de nutrimentos hacia feto, lo que se traduce en mayor adiposidad e incremento en el riesgo de enfermedades metabólicas neonatales o en la vida adulta.

La presencia de flexibilidad metabólica en cada trimestre estuvo caracterizada por menor resistencia a la insulina.

La “persistencia” de la flexibilidad metabólica, vista como una mejor adaptación a los cambios metabólicos que ocurren a lo largo del embarazo, la cual fue definida en este estudio como plasticidad metabólica, se caracterizó por el incremento en las concentraciones de ácido úrico, C3 y C6DC durante el postprandio independientemente del IMCpg.

REFERENCIAS

- Abeysekera MV., Morris, JA., Davis, GK. & O'Sullivan, AJ. (2016). Alterations in energy homeostasis to favour adipose tissue gain: A longitudinal study in healthy pregnant women *Obstetrics & Gynaecology*, 56(1), 42-48.
- Acosta, O., Ramirez, V. I., Lager, S., Gaccioli, F., Dudley, D. J., Powell, T. L., & Jansson, T. (2015). Increased glucose and placental GLUT-1 in large infants of obese nondiabetic mothers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(2), 227.e1-227.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.009>
- Adeva, MM., Calviño, J., Souto, G. & Donapetry, C. (2012). Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino acids in humans. *Amino Acids*;43(1):171-81. doi: 10.1007/s00726-011-1088-7.
- Ahima, R. S. (2006). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity*, 14: 242S-249S. doi:10.1038/oby.2006.317 American Diabetes Association. Strategies for improving care sec 1. In: Standards of medical care in diabetes (2015). *Diabetes Care* 2015;38:55-57.
- Aye, I. L. M. H., Powell, T. L., & Jansson, T. (2013). Review: Adiponectin – The Missing Link between Maternal Adiposity, Placental transport and Fetal Growth? *Placenta*, 34 Suppl, S40–S45. <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.024>
- Barbour LA & Hernandez TL. (2018). Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther*;40(10):1638-1647. doi:10.1016/j.clinthera.2018.08.007
- Bentley-Lewis, R., Powe, C., Ankers, E., Wenger, J., Ecker, J., & Thadhani, R. (2014). Effect of race/ethnicity on hypertension risk subsequent to gestational diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 113(8), 1364-70.
- Boron, W & Boulpaep, E. (2017). *Fisiología Médica*. Ed. Elsevier.
- Bugatto, F., Quintero-Prado, R., Vilar-Sánchez, J. M., Perdomo, G., Torrejón, R., & Bartha, J. L. (2017). Prepregnancy body mass index influences lipid oxidation rate during pregnancy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(2), 207–215. <https://doi.org/10.1111/aogs.13058>
- Catalano, P. M., Hoegh, M., Minium, J., Huston-Presley, L., Bernard, S., Kalhan, S., & Hauguel-De Mouzon, S. (2006). Adiponectin in human pregnancy: Implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia*, 49(7), 1677–1685. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0264-x>
- Catalano, P. M., Mele, L., Landon, M. B., Ramin, S. M., Reddy, U. M., Casey, B., Tolosa, J. E. (2014). Inadequate weight gain in overweight and obese pregnant women: what is the effect on fetal growth? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(2), 137.e1–137.e7. <http://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.004>
- Catalano, P., & deMouzon, S. (2015). Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *International Journal of Obesity* (2005), 39(4), 642–649. <http://doi.org/10.1038/ijo.2015.15>
- Catalano, P.M. & Shankar, K. (2017) Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*, 356-377.
- Costantine, M. M. (2014). Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 65. <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00065>
- Council for International Organizations of Medical S. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics* 2002:17-23.
- D'souza, A.M., Asadi, A., Johnson, J.D., Covey, S.D., Kieffer, T.J. (2014). Leptin Deficiency in Rats Results in Hyperinsulinemia and Impaired Glucose Homeostasis, *Endocrinology*, Volume 155, Issue 4, Pages 1268–1279, <https://doi.org/10.1210/en.2013-1523>
- Delplanck, T. D. J., De Seymour, J. V., Tong, C., Sulek, K., Xia, Y., Zhang, H., ... Baker, P. N. (2018). Analysis of sequential hair segments reflects changes in the metabolome across the trimesters of pregnancy. *Scientific Reports*, 8, 36. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-18317-7>
- D.O.F. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. In: *Diario Oficial de la Federación*; 7 de febrero de 1984.
- Dimasuy, K. G., Boeuf, P., Powell, T. L., & Jansson, T. (2016). Placental responses to changes in the maternal environment determine fetal growth. *Frontiers in Physiology*, 7(JAN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00012>
- Donangelo, C. M., & Bezerra, F. F. (2015). Pregnancy: Metabolic Adaptations and Nutritional Requirements. *Encyclopedia of Food and health* (1st ed., Vol. 4). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00565-1>
- Dube JJ, Sitnick MT, Schoiswohl G, Wills RC, Basantani MK, Cai L, Pulinilkunnil T, Kershaw EE. (2015). Adipose triglyceride lipase deletion from adipocytes, but not skeletal myocytes, impairs acute exercise performance in mice. *American journal of physiology. endocrinology and metabolism*; 308:E879–890.
- Dubé, JJ., Coen, PM., DiStefano, G., Chacon, AC., Helbling, NL., Desimone, ME, Stafanovic-Racic, M., Hames, KC., Despines, AA., Toledo, F.G.S. and Goodpaster. B.H. (2014). Effects of acute lipid overload on skeletal muscle insulin resistance, metabolic flexibility, and mitochondrial performance. *Am J PEM*, 307(12), E1117-E1124. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00257.2014>
- Eriksson, B., Löf, M., Olausson, H., & Forsum, E. (2010). Body fat, insulin resistance, energy expenditure and serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin before, during and after pregnancy in healthy Swedish women. *British Journal of Nutrition*, 103(1), 50–57. <http://doi.org/10.1017/S0007114509991371>

- Estrada-Alcalde, I., Tenorio-Guzman, M. R., Tovar, A. R., Salinas-Rubio, D., Torre-Villalvazo, I., Torres, N., & Noriega, L. G. (2017). metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids During Adipogenesis, in Adipocytes From Obese Mice and C2C12 Myotubes. *Journal of cellular Biochemistry*, 118(4), 808–818. <http://doi.org/10.1002/jcb.25755>
- Fanos, V., Atzori, L., Makarenko, K., Benedetto Melis, G. & Ferrazzi, E. (2013). Metabolomics Application in Maternal-Fetal Medicine. *Biomed Res Int*; 720514. doi: 10.1155/2013/720514
- Feinman, R. D., & Fine, E. J. (2013). Fructose in perspective. *Nutrition & metabolism*, 10(1), 45. doi:10.1186/1743-7075-10-45
- Ferro, Y., Gazzaruso, C., Coppola, A., Romeo, S., Migliaccio, V., Giustina, A., ... Montalcini, T. (2013). Fat utilization and arterial hypertension in overweight/obese subjects. *Journal of Translational Medicine*, 11(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-159>
- Font-López, KC, & Gutiérrez-Castañeda, MR. (2017). Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. *Ginecología y obstetricia de México*, 85(2), 116-124. Recuperado en 29 de octubre de 2018, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000200116&lng=es&tlng=es.
- Fried, R. L., Mayol, N. L., McDade, T. W., & Kuzawa, C. W. (2017). Maternal metabolic adaptations to pregnancy among young women in Cebu, Philippines. *American Journal of Human Biology*, 29(5), 1–10. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23011>
- Galgani, J., Moro, C., & Ravussin, E. (2008). Metabolic flexibility and insulin resistance. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*, 295, 1009–1017. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90558.2008>.
- Gar C, Rottenkolber M, Grallert H, Banning F, Freibothe I, et al. (2017) Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes. *PLOS ONE* 12(6): e0179128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179128>
- Geidenstam, N., Spégel, P., Mulder, H., Filipsson, K., Ridderstråle, M., Danielsson, AP. (2014). Metabolite profile deviations in an oral glucose tolerance test—a comparison between lean and obese individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 22(11), 2388-95. doi: 10.1002/oby.20868
- Goodpaster, B. H., & Sparks, L. M. (2017). Metabolic Flexibility in Health and Disease. *Cell metabolism*, 25(5), 1027-1036.
- Green, A. K., Jacques, P. F., Rogers, G., Fox, C. S., Meigs, J. B., & McKeown, N. M. (2014). Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(5), E157-63.
- Gupta, R. D., Ramachandran, R., Venkatesan, P., Anoop, S., Joseph, M., & Thomas, N. (2017). Indirect Calorimetry: From Bench to bedside. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(4), 594-599.
- Gupta, V., Mishra, S., Mishra, S., Kumar, S. & Gupta, V.. (2018). Association of Leptin: Adiponectin ratio and metabolic risk markers in postmenopausal women. *Immunol Lett*, 196:63-67. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.008.
- Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una actualización *Gac Med Mex*; 153 (2), 214-228.
- Hadden, D. R. & McLaughlin, C. (2009). Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*, 14(2), 66-71. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.09.004>
- Hannou, SA., Haslam, DE., McKeown, NM., Herman, MA. (2018). Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest*, 128(2):545-555. doi: 10.1172/JCI96702
- Harris R. (2013). Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochimica et biophysica acta*, 1842(3), 414-23.
- Harvey, RA. & Ferrier, DR. (2011) *Biochemistry*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Haugen, H. A., Chan, L. and Li, F. (2007), Indirect Calorimetry: A Practical Guide for Clinicians. *Nutr Clin Pract*, 22: 377-388. doi:10.1177/0115426507022004377
- Hellmuth, C., Lindsay, K.L., Uhl, O., Buss, C., Wadhwa, P.D., et al., (2017) Association of maternal prepregnancy BMI with metabolomic profile across gestation. *Int J Obes*, 41(1), 159-169. . <http://doi.org/10.1038/ijo.2016.153>
- Herman, M. A., & Samuel, V. T. (2016). The Sweet Path to Metabolic Demise: Fructose and Lipid Synthesis. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 27(10), 719-730.
- Hernández-Higareda, S., Pérez-Pérez, O. A., Balderas-Peña, L. M. A., Martínez-Herrera, B. E., Salcedo-Rocha, A. L., & Ramírez-conchas, R. E. (2017). Enfermedades metabólicas maternas asociadas a sobrepeso y obesidad pregestacional en mujeres mexicanas que cursan con embarazo de alto riesgo. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*, 85(4), 292–298. <http://doi.org/10.1016/j.circir.2016.10.004>
- Herrera, E. & Ortega-Senovilla, H. (2014). Lipid Metabolism During Pregnancy and its Implications for Fetal Growth. *Current pharmaceutical Biotechnology*, 15: 24. <https://doi.org/10.2174/1389201015666140330192345>
- Ho JE, Larson MG, Vasani RS, Ghorbani A, Cheng S, Rhee EP, Florez JC, Clish CB, Gerszten RE, Wang TJ (2013) Metabolite profiles during oral glucose challenge. *Diabetes* 62(8):2689–2698. doi:10.2337/db12-0754
- Holeček, M. (2018). Branched-chain amino acids in health and disease: Metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements. *nutrition and Metabolism*, 15(1), 1–12. <http://doi.org/10.1186/s12986-018-0271-1>
- Horakova, O., Hansikova, J., Bardova, K., Gardlo, A., Rombaldova, M., Kuda, O., ... Kopecky, J. (2016). Plasma acylcarnitines and amino acid levels as an early complex biomarker of propensity to high-fat diet-induced obesity in mice. *PLoS ONE*, 11(5), 1–23. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155776>

- Jacob S, Nodzenski M, Reisetter AC, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Ilkayeva OR, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Scholtens DM, Lowe WL Jr; HAPO Study Cooperative Research Group. (2017). Targeted Metabolomics Demonstrates Distinct and Overlapping Maternal Metabolites Associated With BMI, Glucose, and Insulin Sensitivity During Pregnancy Across Four Ancestry Groups. *Diabetes Care*;40(7):911-919. doi: 10.2337/dc16-2453.
- Jang, C., Oh, S. F., Wada, S., Rowe, G. C., Liu, L., Chan, M. C., ... Arany, Z. (2016). A branched-chain amino acid metabolite drives vascular fatty acid transport and causes insulin resistance. *Nature Medicine*, 22(4), 421–426. <https://doi.org/10.1038/nm.4057>
- Jansen, GA, & Wanders, R.J. (2006). Alpha-oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 1763(12):1403-12. DOI:10.1016/j.bbamcr.2006.07.012
- Jorge-Galarza, E., Posadas-Romero, C., Torres-Tamayo, M., Medina-Urrutia, A. X., Rodas-Díaz, M. A., Posadas-Sánchez, R., Vargas-alarcón, G., González-Salazar, M. D., Cardoso-Saldaña, G. C., ... Juárez-Rojas, J. G. (2016). Insulin Resistance in Adipose Tissue but not in Liver Is Associated with Aortic Valve Calcification. *Disease markers*, 2016, 9085474.
- Kalhan, S.C. (2000). Protein metabolism in pregnancy, *Am J of Clin Nut*, 71(5), 1249S–1255S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1249s>
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. & Loscalzo, J. (2015). Harrison. Ed. McGraw-Hill,
- Kelley, D. E., & Mandarino, L. J. (2000). Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: A reexamination. *Diabetes*, 49(5), 677-683.
- Koves, T. R., Ussher, J. R., Noland, R. C., Slentz, D., Mosedale, M., Ilkayeva, O., ... Muoio, D. M. (2008). Mitochondrial Overload and incomplete Fatty Acid Oxidation Contribute to Skeletal Muscle Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 7(1), 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.013>
- Krug S, Kastenmüller G, Stuckler F, Rist MJ, Skurk T, Sailer M, Raffler J, et al (2012) The dynamic range of the human metabolome revealed by challenges. *FASEB J*. doi:10.1096/fj.11-198093
- Lager, S., & Powell, T. L. (2012). Regulation of nutrient transport across the placenta. *Journal of Pregnancy*, 2012. <http://doi.org/10.1155/2012/179827>
- Lain KY & Catalano PM. (2007). Metabolic Changes in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50(4), 938-948. <http://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31815a5494>
- Lam, Y. Y., & Ravussin, E. (2017). Indirect calorimetry: An indispensable tool to understand and predict obesity. *European Journal of clinical Nutrition*, 71(3), 318–322. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.220>
- Leddy, M. A., Power, M. L., & Schulkin, J. (2008). The Impact of Maternal Obesity on Maternal and Fetal Health. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 1(4), 170–178.
- Li, Q., Gu, W., Ma, X., Liu, Y., Jiang, L., Feng, R., & Liu, L. (2016). Amino acid and biogenic amine profile deviations in an oral glucose tolerance test: A comparison between healthy and hyperlipidaemia individuals based on targeted metabolomics. *Nutrients*, 8(6). <http://doi.org/10.3390/nu8060379>
- Lieberman, M. & Marks, A. (2013). *Bioquímica Médica Básica*. Ed. Wolters Kluwer/Lippincot W. W.
- Li-Gao, R., de Mutsert, R., Rensen, P. C. N., van Klinken, J. B., Prehn, C., Adamski, J., ... Mook-Kanamori, D. O. (2018). Postprandial metabolite profiles associated with type 2 diabetes clearly stratify individuals with impaired fasting glucose. *Metabolomics*, 14(1), 13. <http://doi.org/10.1007/s11306-017-1307-7>
- Lindsay, K. L., Hellmuth, C., Uhl, O., Buss, C., Wadhwa, P. D., Koletzko, B., & Entringer, S. (2015). Longitudinal Metabolomic Profiling of amino Acids and Lipids across Healthy Pregnancy. *PLoS ONE*, 10(12), e0145794. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0145794>
- Liu, L., Wang, X., Li, Y., & Sun, C. (2015). Postprandial differences in the amino acid and biogenic amines profiles of impaired fasting glucose individuals after intake of highland barley. *Nutrients*, 7(7), 5556–5571. <http://doi.org/10.3390/nu7075238>
- Longo, N., Frigeni, M., & Pasquali, M. (2016). Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochimica et biophysica acta*, 1863(10), 2422-35.
- Lopaschuk, G. D. (2016). Fatty Acid Oxidation and Its Relation with Insulin Resistance and Associated Disorders. *Annals of Nutrition and metabolism*, 68(3), 15–20. <https://doi.org/10.1159/000448357>
- López-Jaramillo, P., Gómez-Arbeláez, D., López-López, J., et al. (2013). The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 18(1), pp. 37-45. doi:10.1515/hmbci-2013-0053
- Lowe, Jr. WL., Bain, JR., Nodzenski, M., Reisetter, AC., Muehlbauer, MJ., Stevens, RD., Ilkayeva, OR., Lowe, LP., Metzger, BE., Newgard, CB., Scholtens, DM. (2017). Maternal BMI and Glycemia Impact the Fetal Metabolome. *Diabetes Care*; 40(7): 902–910. doi: 10.2337/dc16-2452
- Luan, H., Meng, N., Liu, P., Fu, J., Chen, X., Rao, W., Wang, J. (2015). Non-targeted metabolomics and lipidomics LC-MS data from maternal plasma of 180 healthy pregnant women. *GigaScience*, 4(1). <http://doi.org/10.1186/s13742-015-0054-9>
- Matarese, LE. (1997). Indirect Calorimetry. *Journal of the American Dietetic Association*, 97(10), S154 - S160.
- McCoin, C. S., Knotts, T. A., & Adams, S. H. (2015). Acylcarnitines—old actors auditioning for new roles in metabolic physiology. *Nature reviews. Endocrinology*, 11(10), 617-25.
- Merz, B., Frommherz, L., Rist, M. J., Kulling, S. E., Bub, A., & Watzl, B. (2018). Dietary pattern and plasma BCAA-variations in healthy men and women—results from the KarMeN study. *Nutrients*, 10(5), 1–12. <http://doi.org/10.3390/nu10050623>

- Metzger BE, Ravnikar V, Vileisis RA, Freinkel N. (1982). "Accelerated starvation" and the skipped breakfast in late normal pregnancy. *Lancet*, 13(1), 588-92.
- Miehle, K., Stepan, H. and Fasshauer, M. (2012), Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology*, 76: 2-11. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x
- Mihalik, S. J., Goodpaster, B. H., Kelley, D. E., Chace, D. H., Vockley, J., Toledo, F. G., & DeLany, J. P. (2010). Increased levels of plasma acylcarnitines in obesity and type 2 diabetes and identification of a marker of glucolipototoxicity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(9), 1695-700.
- Misra, V. K., Straughen, J. K., & Trudeau, S. (2013). Maternal Serum Leptin During Pregnancy and Infant Birth Weight: the Influence of maternal Overweight and Obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(5), 1064–1069. <http://doi.org/10.1002/oby.20128>
- Mitchell, A & Collins-Fantasia, H. (2016). Understanding the Effect of Obesity on Fertility Among Reproductive-Age Women. *Nursing for women's Health* , Volume 20 , Issue 4 , 368 – 376.
- Moll, U., Olsson, H., & Landin-Olsson, M. (2017). Impact of Pregestational Weight and Weight Gain during Pregnancy on Long-Term risk for Diseases. *PLoS ONE*, 12(1), e0168543. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0168543>
- Mouzon, S. H., & Lassance, L. (2015). Endocrine and metabolic adaptations to pregnancy; impact of obesity. *Hormone Molecular biology and Clinical Investigation*, 24(1), 65–72. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0042>
- Muoio, D. M., & Neuffer, P. D. (2012). Lipid-induced mitochondrial stress and insulin action in muscle. *Cell metabolism*, 15(5), 595-605.
- Muoio, D. M., Noland, R. C., Kovalik, J. P., Seiler, S. E., Davies, M. N., DeBalsi, K. L., Ilkayeva, O. R., Stevens, R. D., Kheterpal, I., Zhang, J., Covington, J. D., Bajpeyi, S., Ravussin, E., Kraus, W., Koves, T. R., ... Mynatt, R. L. (2012). Muscle-specific deletion of carnitine acetyltransferase compromises glucose tolerance and metabolic flexibility. *Cell metabolism*, 15(5), 764-77.
- Muoio, D.M. (2012) Revisiting the connection between intramyocellular lipids and insulin resistance: a long and winding road. *diabetology*. 55(10), 2551-2554. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2597-y>
- Muoio, DM. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, 159(6), 1253-62.
- Murray, R., Mayes, P., Granner, D. & Rodwell, V. (2017). *Bioquímica de Harper*. Ed: Manual Moderno.
- Nagy, L. E., & King, J. C. (1984). Postprandial energy expenditure and respiratory quotient during early and late pregnancy. *American journal of Clinical Nutrition*, 40(6).
- Ndisang, J. F., Vannacci, A., & Rastogi, S. (2017). Insulin Resistance, Type 1 and Type 2 Diabetes, and Related Complications 2017. *journal of diabetes research*, 2017, 1478294.
- Newgard, C. B. (2012). Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 15(5), 606–614. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.024>
- Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., ... Svetkey, L. P. (2009). A Branched-Chain Amino acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, 9(4), 311–326. <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
- Newgard, C.B. (2017). Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand?. *Cell metabolism*, 25(1), 43-56.
- Nourelddeen, A. F. H., Qusti, S. Y., Al-seeni Madeha N., & Bagais, M. H. (2014). Maternal Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin and Tumor necrosis Factor-Alpha in Normal and Gestational Diabetes. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(4), 462–470. <http://doi.org/10.1007/s12291-013-0394-0>
- Osegbe, I., Okpara, H., & Azinge, E. (2016). Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Annals of African medicine*, 15(1), 14-9.
- O'Tierney-Ginn, P., Presley, L., Myers, S., & Catalano, P. (2015). Placental growth response to maternal insulin in early pregnancy. *journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(1), 159–165. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3281>
- Ormazabal, V., Nair, S., Eلفeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- Paz-Filho G, Mastronardi C, Wong ML, Licinio J. (2012). Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian J Endocr metab*, 16(S3), 549-55. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.105571> Zhang
- Pereira, R. M., Botezelli, J. D., da Cruz Rodrigues, K. C., Mekary, R. A., Cintra, D. E., Pauli, J. R., da Silva, A., Ropelle, E. R., ... de Moura, L. P. (2017). Fructose Consumption in the Development of Obesity and the Effects of Different Protocols of Physical Exercise on the Hepatic Metabolism. *Nutrients*, 9(4), 405. doi:10.3390/nu9040405
- Pérez-Pérez, A., Toro, A., Vilariño-García, T., Maymó, J., Guadix, P., Dueñas, J. L., ... Sánchez-Margalet, V. (2018). Leptin action in normal and pathological pregnancies. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 22(2), 716–727. <http://doi.org/10.1111/jcmm.13369>
- Perichart-Perera, O., Muñoz-Manrique, C., Reyes-López, A., Tolentino-Dolores, M., Espino y Sosa, S., & Ramírez-González, M. C. (2017). metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. *PLoS ONE*, 12(7), e0180874. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0180874>
- Pol Merkur Lekarski. (2014). The Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA). Ethical principles of medical research involving human subjects; 36:298-301.

- Prado de Oliveira, E., Portero, K., McLellan, C., Vaz de Arruda Silveira, L. and Burini, RC. (2012). Dietary factors associated with metabolic syndrome in Brazilian adults. *Nutrition Journal*, 11:13. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-13>
- Pujia, A.; Gazzaruso, C.; Ferro, Y.; Mazza, E.; Maurotti, S.; Russo, C.; Lazzaro, V.; Romeo, S.; Montalcini, T. (2016). Individuals with metabolically Healthy Overweight/Obesity Have Higher Fat Utilization than Metabolically Unhealthy Individuals. *Nutrients*, 8(1), 1- 7.
- Radaelli, T., Farrell, K. A., Huston-Presley, L., Amini, S. B., Kirwan, J. P., McIntyre, H. D., & Catalano, P. M. (2010). Estimates of Insulin sensitivity Using Glucose and C-Peptide From the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Glucose Tolerance Test. *Diabetes care*, 33(3), 490–494. <http://doi.org/10.2337/dc09-1463>
- Randle, P.J. (1998). Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes metab Rev* ;14(4):263-83.
- Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme, E.A. (1963). The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. 281(7285), 785-789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(63\)91500-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(63)91500-9)
- Retnakaran, R. (2017). Adiponectin and beta cell adaptation in pregnancy. *Diabetes*, 6, 121-122. . <https://doi.org/10.2337/dbi17-0001>
- Reyes-Muñoz, E., Martínez-Herrera, E., Ortega-González, C., Arce-Sánchez, L., Ávila-Carrasco, A., & Zamora-Escudero, R. (2017). valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas HOMA-IR and QUICKI reference values during pregnancy in Mexican women . *Ginecol Obstet Mex*, 85(5), 306–313.
- Rifas-Shiman, S. L., Fleisch, A., Hivert, M. F., Mantzoros, C., Gillman, M. W., & Oken, E. (2017). First and second trimester gestational weight gains are most strongly associated with cord blood levels of hormones at delivery important for glycemic control and somatic growth. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 69, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.019>
- Rojas Martínez R, Basto Abreu A, Aguilar Salinas C, Zarate Rojas E, Villalpando S, Barrientos Gutiérrez T. (2018). Prevalencia de diabetes por diagnostico medico previo en México. *Salud pub. en Mexico*. vol.60: 1-10. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10653403004>
- Rutkowski, J. M., Knotts, T. A., Ono-Moore, K. D., McCoin, C. S., Huang, S., Schneider, D., ... Hwang, D. H. (2014). Acylcarnitines activate proinflammatory signaling pathways. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 306(12), E1378–E1387. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00656.2013>
- Ryckman, K., Donovan, B., Fleener, D., Bedell, B., & Borowski, K. (2016). Pregnancy-Related Changes of Amino Acid and Acylcarnitine concentrations: The Impact of Obesity. *American Journal of Perinatology Reports*, 06(03), e329–e336. <http://doi.org/10.1055/s-0036-1592414>
- Rynders, C. A., Blanc, S., DeJong, N., Bessesen, D. H., & Bergouignan, A. (2018). Sedentary behaviour is a key determinant of metabolic inflexibility. *Journal of Physiology*, 596(8), 1319–1330. <https://doi.org/10.1113/JP273282>
- Sandler V, Reisetter AC, Bain JR, Muehlbauer MJ, Nodzenski M, Stevens RD, Ilkayeva O, Lowe LP, Metzger BE, Newgard CB, Scholtens DM, Lowe WL Jr; HAPO Study Cooperative Research Group. (2017). Associations of maternal BMI and insulin resistance with the maternal metabolome and newborn outcomes. *Diabetologia*;60(3):518-530. doi:10.1007/s00125-016-4182-2.
- Schiaffino, S., & Mammucari, C. (2011). Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skeletal muscle*, 1(1), 4. doi:10.1186/2044-5040-1-4
- Scholtens, D. M., Bain, J. R., Reisetter, A. C., Muehlbauer, M. J., Nodzenski, M., Stevens, R. D., Ilkayeva, O., Lowe, L. P., Metzger, B. e., Newgard, C. B., Lowe, W. L., HAPO Study Cooperative Research Group (2016). Metabolic Networks and Metabolites Underlie associations Between Maternal Glucose During Pregnancy and Newborn Size at Birth. *Diabetes*, 65(7), 2039-50.
- Scholtens, D. M., Muehlbauer, M. J., Daya, N. R., Stevens, R. D., Dyer, A. R., Lowe, L. P., ... Lowe, W. L. (2014). Metabolomics reveals broad-scale metabolic perturbations in hyperglycemic mothers during pregnancy. *Diabetes Care*, 37(1), 158–166. <https://doi.org/10.2337/dc13-0989>
- Schooneman, M. G., Vaz, F. M., Houten, S. M., & Soeters, M. R. (2012). Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance?. *diabetes*, 62(1), 1-8.
- Schweiger, M., Eichmann, T. O., Taschler, U., Zimmermann, R., Zechner, R., & Lass, A. (2014). Measurement of lipolysis. *Methods in enzymology*, 538, 171-93.
- Scioli MG., Lo Giudice, P., Bielli, A., Tarallo, V., De Rosa, A., De Falco, S., Orlandi, A. (2015). Propionyl-L-Carnitine Enhances Wound Healing and Counteracts Microvascular Endothelial Cell Dysfunction. *PLoS One.*;10(10):e0140697. doi: 10.1371/journal.pone.0140697.
- Segura, M. T., Demmelmair, H., Krauss-Etschmann, S., Nathan, P., Dehmel, S., Padilla, M. C., ... Campoy, C. (2017). Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition. *Placenta*, 57, 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.07.001>
- Şengül, Ö., & Dede, S. (2013). Maternal and Fetal Carbohydrate, Lipid and Protein Metabolisms, 11(4), 299–304. <http://doi.org/10.15197/sabad.1.11.93>
- Serra, D., Mera, P., Malandrino, M. I., Mir, J. F., & Herrero, L. (2013). Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. *Antioxidants & redox signaling*, 19(3), 269-84.
- Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R., & Loverro, G. (2018). Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and endocrinology* : RB&E, 16, 22. <http://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z>

- Soma-Pillay, P., Catherine, N.-P., Tolppanen, H., Mebazaa, A., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), 89–94. <http://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021>
- Sonagra, A. D., Biradar, S. M., K. D., & Murthy D S, J. (2014). Normal pregnancy- a state of insulin resistance. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 8(11), CC01-3.
- Sparks, L. M., Ukropcova, B., Smith, J., Pasarica, M., Hymel, D., Xie, H., ... Smith, S. R. (2009). Relation of adipose tissue to metabolic flexibility. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83(1), 32–43. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.09.052>
- Spegel P, Danielsson APH, Bacos K, Nagorny CLF, Moritz T, Mulder H, Filipsson K (2009) Metabolomic analysis of a human oral glucose tolerance test reveals fatty acids as reliable indicators of regulated metabolism. *Metabolomics* 6(1):56–66. doi:10.1007/s11306-009-0177-z
- Starling, A. P., Brinton, J. T., Glueck, D. H., Shapiro, A. L., Harrod, C. S., Lynch, A. M., Siega-Riz, A. M., ... Dabelea, D. (2015). associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *The American journal of clinical nutrition*, 101(2), 302-9.
- Stephens, T.V., Payne, M., O- Ball, R., Pencharz,P.B. & Elango, R. (2015). Protein Requirements of Healthy Pregnant Women during early and Late Gestation Are Higher than Current Recommendations. *J of Nut*, 145(1), 73–78. <https://doi.org/10.3945/jn.114.198622>
- Stubert, J., Reister, F., Hartmann, S., & Janni, W. (2018). The Risks Associated With Obesity in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt international*, 115(16), 276-283.
- Tentolouris, N., Alexiadou, K., Kokkinos, A.,Koukou, E., Perrea, D., Kyriaki, D., Katsilambros, N. (2011). Meal-induced thermogenesis and macronutrient oxidation in lean and obese women after consumption of carbohydrate-rich and fat-rich meals. *Nutrition*, 27(3), 310-315. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.02.007>
- Tessier, R., Ferraro, Z.M. & Gruslin, A. (2013). Role of leptin in pregnancy: Consequences of maternal obesity *Placenta*, 34(3), 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2012.11.035>.
- Thompson, D. K., Sloane, R., Bain, J. R., Stevens, R. D., Newgard, C. B., Pieper, C. F., & Kraus, V. B. (2012). Daily Variation of Serum acylcarnitines and Amino Acids. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*, 8(4), 556-565.
- Tsyvian, P. B., Bashmakova, N. V., Kovtun, O. P., Makarenko, L. V., & Pestryaeva, L. A. (2015). Maternal and newborn infants amino acid concentrations in obese women born themselves with normal and small for gestational age birth weight. *Journal of Developmental origins of Health and Disease*, 6(4), 278–284. <http://doi.org/10.1017/S2040174415001117>
- Van den Akker, C.H.P., Schierbeek, H. Dorst, K.Y., Schoonderwaldt, E.M. Vermes, I., et al., (2009). Human fetal amino acid metabolism at term gestation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(1), 153–160. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26553>
- Vernini, J. M., Moreli, J. B., Costa, R. A. A., Negrato, C. A., Rudge, M. V. C., & Calderon, I. M. P. (2016). Maternal adipokines and insulin as biomarkers of pregnancies complicated by overweight and obesity. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0184-y>
- Wahabi, H., Fayed, A., Esmail, S., Mamdouh, H., & Kotb, R. (2017). Prevalence and Complications of Pregestational and Gestational diabetes in Saudi Women: Analysis from Riyadh Mother and Baby Cohort Study (RAHMA). *BioMed Research International*, 2017, 6878263. <http://doi.org/10.1155/2017/6878263>
- Walsh, J. M., Byrne, J., Mahony, R. M., Foley, M. E., & McAuliffe, F. M. (2014). Leptin, fetal growth and insulin resistance in non-diabetic pregnancies. *Early Human Development*, 90(6), 271–274. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.03.007>
- Wanders, R.J., Komen, J. & Ferdinandusse, S. (2011) Phytanic acid metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta*, 1811(9):498-507. doi: 10.1016/j.bbap.2011.06.006.
- Wang, Q., Würtz, P., Auro, K., Mäkinen, V.-P., Kangas, A. J., Soininen, P., ... Ala-Korpela, M. (2016). Metabolic profiling of pregnancy: cross-sectional and longitudinal evidence. *BMC Medicine*, 14(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0733-0>
- West-Eberhard, M. J. (2003) *Developmental Plasticity and Evolution* (Oxford Univ. Press, New York).
- World Health Organization Western Pacific Region. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment [Internet] Geneva: World Health Organization; 2000. [2016 Nov 3]. Available from: http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/Redefining_obesity/en/
- Wu, L. L. Y., Norman, R. J., & Robker, R. L. (2012). The impact of obesity on oocytes: Evidence for lipotoxicity mechanisms. *reproduction, Fertility and Development*, 24(1), 29–34. <http://doi.org/10.1071/RD11904>
- Yazıcı D., Sezer H. (2017) Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. In: Engin A., Engin A. (eds) *Obesity and Lipotoxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 960. Springer, Cham
- Yoon, MS. (2016). The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Insulin Resistance and Metabolism. *Nutrients*, 8(7), 405. doi:10.3390/nu8070405
- Zambrano, E., Ibáñez, C., Martínez-Samayoá, P. M., Lomas-Soria, C., Durand-Carbajal, M., & Rodríguez-González, G. L. (2016). maternal Obesity: Lifelong Metabolic Outcomes for Offspring from Poor Developmental Trajectories During the Perinatal Period. *archives of Medical Research*, 47(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.01.004>
- Zeng Z, Liu F, Li S. (2017). Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Ann Nutr Metab* 70, 59-65. <http://doi.org/10.1159/000459633>
- Zhang, H., Zhang, T., Li, S., Li, Y., Hussain, A., Fernandez, C., Harville, E.,Bazzano, LA., He, J. & Wei Chen et al. (2015). Long-term impact of Childhood Adiposity on Adult Metabolic Syndrome Is Modified by Insulin Resistance: The Bogalusa Heart Study. *Sci. Rep.* 5, 17885. <https://doi.org/10.1038/srep17885>

Zhang, Shihai & Zeng, Xiangfang & Ren, Man & Mao, Xiangbing & Qiao, Shiyan. (2017). Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: A review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 8. 10.1186/s40104-016-0139-z.

Zhou, Y., & Rui, L. (2013). Leptin signaling and leptin resistance. *Frontiers of medicine*, 7(2), 207-22.

ANEXO 1. ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM

Se producen iones gaseosos a partir de moléculas neutras, los cuales están separados según la relación masa-carga (m/z) y al final los iones se detectan y se registran como un trazado de la abundancia de iones comparado con el m/z (espectro de masas).

Técnica MS

- 1.- Fuente de ionización: Su función es ionizar a las moléculas, es decir aplicarle energía a la muestra para generar moléculas cargadas (carga+/-), puesto que para medir las moléculas por MS estas deben estar “eléctricamente cargadas”.
- 2.- Analizador de masas: Separa y ordena los iones formados en la fuente de ionización de acuerdo a su relación m/z .
- 3.- Detector: Registra y amplifica la señal proveniente del analizador de masas, las cuales pueden ser las masas de moléculas individuales y sus fragmentos.
- 4.- Procesador de datos: Los resultados de la detección son presentados en una gráfica denominada espectro de masas, donde las posiciones a lo largo del eje de las abscisas representan la relación m/z , mientras que la altura de un pico a lo largo del eje de las ordenadas representa la cantidad de iones.

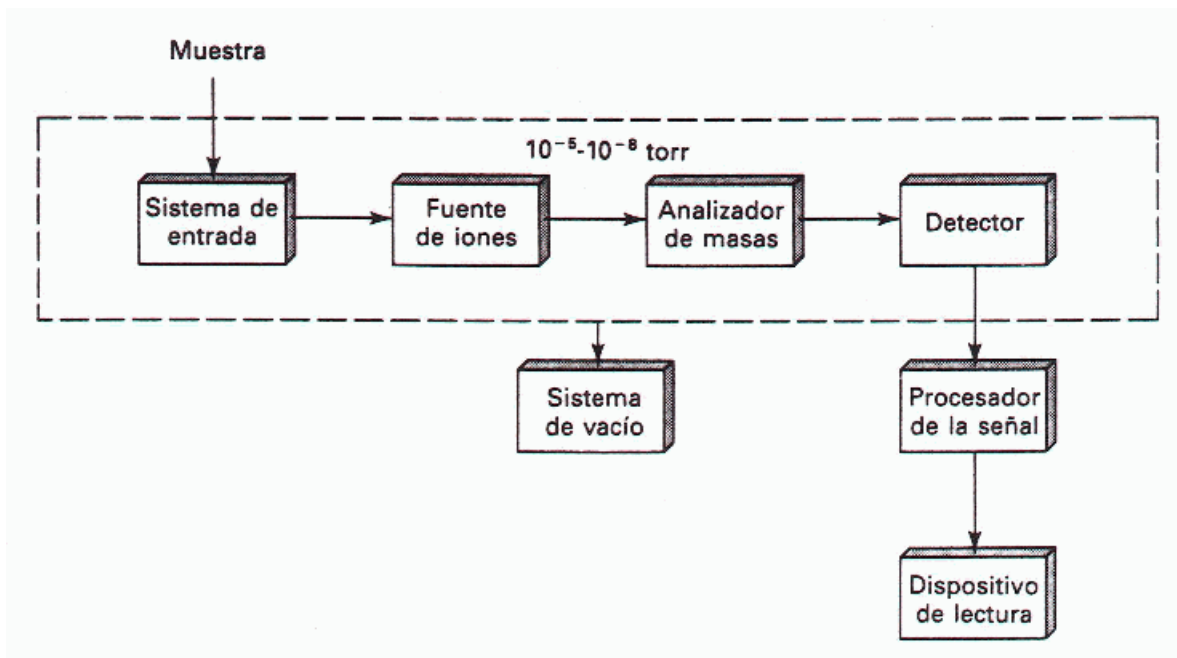


Figura: Esquematación general de un sistema de MS

Un equipo de MS/MS consta de los mismos componentes que un equipo de MS simple, excepto que éste cuenta con dos o más analizadores de masas unidos en serie (de donde se denomina “tándem”) y en algunos casos cada uno de los módulos que constituyen un equipo de MS/MS, el tipo de acoplamiento que se selecciona, va de acuerdo a las características físicas y químicas de la molécula de interés, así como de acuerdo con el objetivo del estudio (cuantificación, descripción, cambios en la expresión de proteínas, estructura molecular). Un MS/MS, provee una solución para la cuestión de selectividad en el análisis sin consumir tiempo cromatográfico.

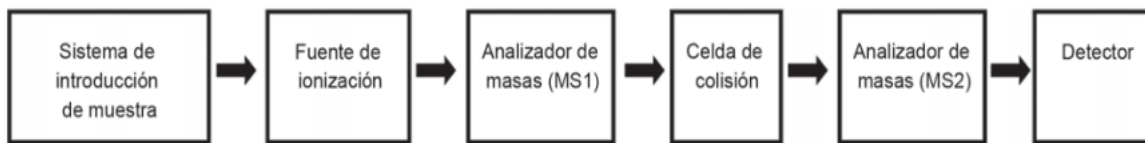


Figura. Esquema general de un sistema de MS/MS

El MS/MS triple cuadrupolo (Q3), (denominación otorgada debido a que contiene dos cuadrupolos y un hexapolo, considerado como un cuadrupolo más), y comprende los siguientes componentes.

Sistema de introducción de muestra (Bomba de HPLC): Proporciona flujo de disolvente constante que transporta la muestra hasta la fuente de ionización.

Sistema de ionización por Electrospray (ESI): La ionización ESI es una técnica adecuada para el análisis de moléculas polares en un intervalo de masa de 2 a 2000 uma.

Primer analizador de masas (Q1): Separa y ordena los iones formados en la fuente de ionización de acuerdo a su relación m/z .

Celda de colisión (Hexapolo q2): Fragmenta las moléculas haciéndolas colisionar con un gas inerte (Ar, Xe).

Segundo analizador de masas (Q3): Detecta los iones provenientes de la celda de colisión.

Detector: Registra y amplifica la señal proveniente del analizador de masas, posteriormente la envía al procesador de datos en donde esta información, se registra en forma de espectro de masas.

La MS/MS permite realizar el análisis de los componentes presentes en matrices biológicas complejas y con un volumen de muestra menor a 100 microlitros, obteniendo como resultado los espectros de masas de más de 40 metabolitos en un tiempo aproximado de 3 minutos.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Num. ID:

Protocolo de Investigación. “Análisis de la plasticidad metabólica a lo largo de embarazos con diferentes IMC pregestacional.”

INVITACION DE PARTICIPACION:

Se le invita a participar en un estudio de investigación realizado por el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) que tiene por objeto analizar la plasticidad metabólica a lo largo de embarazos con diferentes IMC pregestacional.

Propósito: Este estudio propone invitar a un grupo de mujeres embarazadas que vivan y trabajen en la Ciudad de México. El objetivo es analizar mediante calorimetría la capacidad metabólica de la mujer embarazada en respuesta a un desayuno. Las mujeres que acepten ser parte de este estudio se llamarán “Participantes”, esta palabra será utilizada de ahora en adelante para designar a las pacientes que serán incluidas en el estudio. Si usted decide formar parte de este proyecto de investigación, deberá firmar esta carta de consentimiento y recibirá una copia del mismo.

¿Por qué se está haciendo esta investigación? Este proyecto de investigación se está llevando a cabo para entender mejor los cambios que acontecen en el metabolismo durante el embarazo. Para ello, utilizaremos técnicas que aún no se encuentran disponibles en forma comercial.

¿Por cuánto tiempo voy a participar en este estudio de investigación?

Para que usted participe en este estudio deberá ser vista en 3 ocasiones a lo largo de su embarazo

¿Qué pasará en este estudio de investigación? Si usted acepta participar en este estudio, se le pedirá que en cada visita al INMEGEN: Deberá asistir en ayuno de 10-12 horas (esto es no haber comido ningún alimento y sólo beber agua antes de su cita). En las citas programadas se le harán varios exámenes físicos, que incluyen medidas de su cuerpo, dos calorimetrías y muestras de sangre antes y después de consumir un desayuno proporcionado por el comedor.

-De la misma manera en cada cita tomaremos muestras de sangre equivalente a tres cucharadas soperas (15 mL). En cada visita se realizará una calorimetría indirecta en ayuno y 15 min después de consumir una comida. La calorimetría indirecta es un estudio en el cual se mide su consumo de oxígeno. ¿Cuáles son los riesgos o posibles molestias por participar en este estudio?

Tomaremos todas las medidas de seguridad posibles para evitar que personas ajenas pudieran tener acceso a su información personal, por ello todos sus datos estarán identificados solamente con un número. Los archivos serán mantenidos confidenciales hasta donde es permitido por las leyes federales, estatales y locales. Cuando le saquemos sangre del brazo usted podría sentir algún dolor. A algunas personas se les hace un moretón en el sitio del piquete y en raras ocasiones algunas se desmayan. De lo contrario dicha muestra no representa riesgo alguno.

En cuanto a la calorimetría indirecta no tiene ningún riesgo en su salud ni a la de su hijo. A algunas personas les molesta el uso de la mascarilla, sin embargo, el personal encargado hará las adecuaciones necesarias para evitar cualquier molestia durante el estudio.

RECOLECCIÓN Y USO DE MATERIALES BIOLÓGICOS

Las muestras de sangre que obtengamos serán almacenadas. Usted podrá decidir cómo serán utilizadas estas muestras en los años posteriores al estudio. Estas muestras almacenadas podrían ser muy útiles para realizar estudios futuros derivados de los resultados encontrados.

Por favor marque (X) en el cuadrado correspondiente para mostrar su decisión a la siguiente pregunta.

Los investigadores pueden usar las muestras que me tomarán:

- () Solo para este estudio y la muestra será “destruida”.
- () Para futuros estudios, sólo si me preguntan primero mediante una llamada telefónica.
- () Para futuros estudios, sin necesidad de volver a pedir permiso.

¿Podré retirarme en cualquier momento de este estudio? La participante tiene la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento. ¿Cuáles son los posibles beneficios de participar en este estudio? Todas las participantes serán informadas de los resultados.

¿Se me pagará por participar en este estudio? No habrá ningún pago en efectivo por su participación en este estudio. ¿Tendré que pagar por mi participación en este estudio? Todos los estudios mencionados arriba se harán sin costo alguno. ¿Si tengo preguntas o preocupaciones acerca de este estudio, a quién puedo llamar? Usted nos puede llamar para hacer sus preguntas o manifestarnos sus preocupaciones. Si Usted tiene preguntas acerca del calendario de visitas del estudio o si Usted tiene dudas acerca de los resultados que se le han entregado.

Responsables de Investigación de este protocolo: Dra. Berenice Palacios González

Tel. 5553501900 ext. 1220. Comité de Ética en Investigación del INMEGEN.

Mtra. Garbiñe Saruwatari Zavala Tel. 5553501900 ext. 1220

Se me han explicado los objetivos, los riesgos y posibles beneficios acerca de este estudio de investigación. Si Usted entiende la información que le hemos dado, le gustaría participar en este estudio de investigación y también está de acuerdo en permitir que su información de salud sea usada como fue descrito anteriormente, entonces por favor firme abajo.

Nombre de la participante (Letra de Molde)

Firma de la participante (Fecha)

Nombre del testigo o cónyuge (Letra de Molde)

Firma del testigo o cónyuge (Fecha)

Relación del testigo con la participante:

Declaración del investigador o persona que obtiene el consentimiento:

He explicado la investigación al participante del estudio y he respondido lo mejor que he podido a todas las preguntas acerca de esta investigación.

Investigador que obtiene el Consentimiento

Firma y Fecha/Hora

ANEXO.3 COMPOSICIÓN NUTRIMENTAL DEL DESAYUNO

Nutrimento		DESAYUNO
Energía	kcal	523.2
Proteína	g	6.021
Aminoácidos	g	
Triptófano	g	0.0648
Treonina	g	0.1885
Isoleucina	g	0.2257
Leucina	g	0.3923
Lisina	g	0.2732
Metionina	g	0.1011
Cisteína	g	0.1078
Fenilalanina	g	0.2398
Tirosina	g	0.1238
Valina	g	0.2702
Arginina	g	0.2284
Histidina	g	0.1191
Alanina	g	0.2563
Aspartato	g	0.3522
Glutamato	g	1.2258
Glicina	g	0.1838
Prolina	g	0.4203
Serina	g	0.2779
Grasas totales	g	7.104
Grasa saturada	g	1.4726
	04:00 g	0.0035
	06:00 g	0.0021
	08:00 g	0
	10:00 g	0
	12:00 g	0.001
	14:00 g	0.0347
	16:00 g	0.828
	18:00 g	0.5479
	20:00 g	0.0217
	22:00 g	0.021
Grasa monoinsaturada	g	3.388
	14:01 g	0
	15:01 g	0
	16:1 g	0.1174
	18:1 g	3.2453
	20:01 g	0.0273
	22:1 g	0
Grasa poliinsaturada	g	1.121

	18:2 g	1.0193
	18:3 g	0.079
	18:04 g	0.0014
	20:4 g	0.0063
	EPA g	0.0084
	DPA g	0
	DHA g	0.0049
Colesterol	mg	10.5
Cenizas	g	2.667
Hidratos de carbono	g	108.955
Fibra	g	4.28
Azúcar total	g	73.265
Sacarosa	g	12.409
Dextrosa	g	20.595
Fructosa	g	24.14
Lactosa	g	0.945
Maltosa	g	2.163
Galactosa	g	0
Almidones	g	24.857
Vitaminas		
Vitamina C	mg	92.24
Tiamina	mg	0.3878
Riboflavina	mg	0.5206
Niacina	mg	5.6323
Ácido pantoténico	mg	0.616
Vitamina B6	mg	0.8579
Ácido fólico	µg	34.3
Vitamina B12	µg	2.002
Vitamina A, RAE	µg	460.2
Vitamina E (alfa-tocoferol)	mg	2.108
Vitamina K	µg	14.35
Minerales		
Calcio, Ca	mg	271.8
Hierro, Fe	mg	5.795
Magnesio, Mg	mg	35
Fósforo, P	mg	293.5
Potasio, K	mg	363.3
Sodio, Na	mg	465.2
Zinc, Zn	mg	0.514
Cobre, Cu	mg	0.2215
Manganeso, Mn	mg	0.3235
Selenio, Se	µg	9.25

TABLA S1. - Concentraciones de aminoácidos, carnitina y acil-carnitinas en ayuno y postprandio

AMINOÁCIDOS (µm)	gpo	6-14 SDG AYUNO	6-14 SDG POSTPRANDIO	17-21 SDG AYUNO	17-21 SDG POSTPRANDIO	30-34 SDG AYUNO	30-34 SDG POSTPRANDIO
Arginina	N	13.2(10.7-17.6)	14.4(8.9-18.8)	13.2(12.1-17.4)	14.4(11.8-15.4)	16.3(14.9-17.2)	14.9(11.7-16.9)
	SP	13.1(10.7-14.2)	11.0(10.6-13.2)	13.6(11.3-15.4)	12.7(10.8-13.8)	15.7(13.6-23.0)	13.9(11.0-18.9)
Citrulina	N	8.6(7.2-8.7)	7.0(6.1-9.2)	8.3(7.7-8.5)	6.9(5.9-9.2)	7.4(6.0-8.5)	8.2(6.9-8.7)
	SP	6.8(6.2-8.1)	7.3(6.3-7.6)	7.4(6.2-8.8)	6.9(6.1-7.3)	7.3(6.6-8.5)	6.7(5.3-7.6)
Glicina	N	85.0(70.0-94.9) *	76.9(61.7-94.6)	92.5(84.6-92.5)	75.7(68.2-88.1)	89.2(86.6-94.4) *	92.9(82.6-113.5)
	SP	103.6(83.0-116.2) ^	87.9(59.8-90.7)	81.5(69.4-110.8)	84.8(61.7-94.1)	104.5(96.9-113.4)	88.7(74.5-104.5)
Alanina	N	106.7(94.1-118.6)	116.5(109.8-125.7)	106.3(102.7-116.4)	108.2(105.4-142.1)	128.6(116.9-148.0) *	130.0(118.1-138.1)
	SP	122.0(116.5-137.8)	125.3(111.2-138.9)	119.1(100.5-125.6)	120.2(98.0-137.9)	127.6(103.2-160.8)	134.4(110.5-176.8)
Leucina	N	38.9(36.7-44.3)	31.2(25.1-43.2)	38.3(30.6-40.8) ^	26.3(25.5-33.5)	36.1(33.6-46.5) ^*	28.3(25.1-29.7)
	SP	45.4(43.1-46.9) ^	30.7(25.7-33.7)	36.2(31.0-41.2) ^	26.5(22.8-30.9)	43.2(36.2-52.8)	32.4(22.4-40.7)
Metionina	N	3.9(2.7-4.8)	3.5(3.0-4.4)	3.9(2.9-4.7)	3.4(2.9-3.9)	4.4(3.8-5.0) *	4.0(3.4-4.3) +
	SP	4.1(3.6-4.8)	3.9(3.4-4.3)	4.4(3.7-4.6)	3.1(2.7-4.3) *	5.9(5.1-6.4)	5.3(4.7-5.8) *
Fenilalanina	N	16.2(15.4-20.0)	15.0(13.1-17.0)	17.7(13.3-17.9)	14.0(12.5-14.9)	17.1(16.5-18.2) ^	13.6(12.4-14.4)
	SP	17.9(16.9-20.2) ^	14.5(12.6-15.3)	15.8(14.9-18.8)	14.1(11.2-16.1)	20.2(14.6-22.7)	14.7(12.0-17.2)
Tirosina	N	16.8(15.5-20.0)	15.7(13.3-18.1)	15.2(12.4-17.1)	12.9(11.2-16.7)	16.9(14.5-18.5) ^	13.0(12.4-15.2)
	SP	18.1(17.4-20.2) ^	14.4(12.6-17.4)	14.3(13.2-17.4)	12.9(10.8-14.9)	19.1(15.7-21.1)	14.1(11.9-17.2)
Valina	N	56.0(53.1-65.9)	52.6(46.2-55.9)	54.5(43.8-59.2)	43.3(36.6-49.9)	53.7(42.2-60.9)	43.4(39.5-47.5)
	SP	60.9(55.1-64.9) ^	49.7(46.5-52.9)	49.0(45.1-58.7)	41.7(37.4-50.3)	56.6(52.1-66.7)	45.3(39.7-55.5)
Ornitina	N	7.5(5.7-10.3)	6.2(5.3-7.7)	8.6(5.9-9.5)	6.2(5.0-8.1)	7.3(5.6-8.4) ^	5.2(4.9-5.7)
	SP	8.8(7.7-10.9) ^	5.6(4.2-6.6)	6.5(5.7-7.7)	5.4(4.2-6.3)	9.0(5.3-11.5)	5.3(4.2-6.9)
Prolina	N	43.4(41.2-47.9)	48.9(42.0-58.1)	39.7(32.2-44.7) ^	45.7(42.4-50.9)	44.6(35.9-60.3)	53.3(42.1-63.6)
	SP	49.9(43.2-58.9)	52.8(45.9-64.0)	42.3(32.4-51.6)	42.4(34.2-61.4)	51.5(42.6-63.5)	52.3(40.1-67.4)
C0 y AC's (nm)							
C0 (µm)	N	9.5(8.9-11.4) *	9.6(8.6-11.6) *	7.0(6.2-8.2)	7.3(5.7-7.6)	5.7(5.2-6.8)	5.6(5.3-6.8)
	SP	9.6(8.4-10.8) *	9.5(7.9-10.6) *	6.8(5.6-7.4)	6.5(5.4-7.1)	6.5(5.8-7.9)	6.1(5.4-7.3) *
C2	N	125(75-392)	110(90-165)	100(90-230)	100(90-120)	100(67-112)	90(67-197)
	SP	240(107-545) ^	85(70-172)	110(75-205)	90(67-200)	195(77-435)	125(92-357)
C3	N	40(25-67)	30(30-52)	40(20-50)	40(30-50)	35(30-42)	40(35-52)
	SP	45(30-82)	40(30-52)	35(27-52)	35(20-45)	35(20-87)	35(30-55)
C6DC	N	670(642-685)	625(497-677)	770(670-810)	670(660-750)	790(700-925) *	810(765-1030) *
	SP	680(657-882)	700(595-807)	700(657-805)	755(640-920)	810(762-835)	725(540-885)
C4	N	45(30-65)	50(37-67)	50(40-50)	50(40-50)	35(30-60)	40(30-42)
	SP	50(40-52)	45(30-60)	40(37-55)	45(30-52)	50(40-55)	40(37-52)
C5	N	40(27-42)	40(30-45)	40(30-40)	30(30-40)	30(27-42)	45(37-50)
	SP	35(30-50)	30(30-40)	30(27-40)	30(30-30) *	40(37-42)	40(40-50) *
C5:1	N	30(27-32)	30(27-32)	30(30-40)	30(30-40)	40(30-40)	40(27-42)
	SP	30(30-32)	30(27-32)	40(27-42)	30(27-32)	30(27-50)	30(30-32)
C6	N	30(20-30)	25(20-30)	30(20-30)	20(20-30) *	30(27-32)	30(30-32)
	SP	30(20-32)	20(20-30)	30(27-32)	25(20-30) *	30(30-32)	30(30-32) *

continúa	gpo	6-14 sdg Ayuno	6-14 sdg postprandio	17-21 sdg Ayuno	17-21 sdg postprandio	30-34 sdg Ayuno	30-34 sdg postprandio
C8	N	40(30-50) +	20(10-37)	30(20-30) ^	20(20-20)	25(20-32) *	25(20-30)
	SP	30(30-40) ^	20(20-22)	25(20-40)	25(20-30)	30(27-32)	30(20-32)
C8:1	N	60(57-62)	60(47-70)	60(50-70)	50(50-60)	55(50-72) ^	40(40-52)
	SP	55(50-80)	50(40-60)	55(40-62)	55(40-60)	60(50-62)	60(40-62)
C16	N	35(30-40)	40(37-40) *	30(30-40) *	30(30-30)	40(30-45)	30(27-40)
	SP	45(37-52)	40(30-42)	40(30-52)	30(27-40)	40(30-45)	30(27-40)
C16:1	N	25(20-30)	20(20-25)	20(20-30)	20(20-30)	20(20-30)	30(20-32)
	SP	30(20-30) ^	20(20-20)	20(20-30)	20(17-22)	20(20-22)	20(20-30)
C16:1OH	N	20(17-30)	20(20-20)	20(20-20)	20(20-20) *	20(20-30)	25(20-30) *
	SP	20(20-20)	20(20-20)	20(20-30)	20(20-22)	20(20-22)	25(17-30)
C16OH	N	35(30-40) *	30(30-32)	30(30-30) +	30(30-40)	30(30-40)	30(30-40)
	SP	30(30-40)	30(30-40)	35(30-40)	40(27-40)	30(27-32)	30(20-40)
C10	N	95(77-132)	85(60-110)	70(70-80)	70(60-70) *	75(-57-72)	60(47-60) *+
	SP	90(77-92) ^	65(55-72)	70(60-85)	60(57-72)	75(70-85)	70(62-82)
C10:1	N	110(100-115)	100(100-112) +	90(90-110)	100(90-100)	115(100-120)	110(80-120)
	SP	110(97-122) ^	90(90-100)	100(90-115)	105(90-112)	115(105-132)	105(100-120) *
C10:2	N	35(30-40)	35(27-40)	30(30-30)	30(30-40)	30(27-42)	35830-42)
	SP	30(30-40)	35(30-52)	40(27-52)	40(20-47)	35(30-40)	40(30-40)
C12	N	75(60-80) ^	50(50-62)	60(50-70) *	60(50-60) *	70(50-80)	70(67-82) *
	SP	65(60-72)	60(57-62)	70(67-72)	65(57-70)	60(57-72)	70(57-80)
C12:1	N	70(67-80)	70(67-72)	70(60-80)	70(60-70)	80(80-100) +	75(67-85)
	SP	70(60-85)	70(60-82)	65(60-72)	75(60-90)	85(67-92)	70(70-90)
C14	N	20(20-22)	20(20-20)	20(20-20)	20(20-20)	30(27-32) +	25(20-35)
	SP	20(20-30)	20(20-20) *	25(20-30)	25(20-30) *	20(20-30)	20(20-20)
C14:1	N	50(50-60)	50(47-52)	50(40-60)	40(40-50)	50(40-52)	40(40-50)
	SP	50(50-60) ^	40(40-50)	50(47-52)	45(40-60)	50(50-52) ^	40(37-42)
C14:2	N	20(20-22)	20(17-22)	20(20-20)	20(20-30)	20(20-20)	20(20-27)
	SP	20(20-22)	20(20-20)	30(20-30) ^	20(17-20)	20(17-20)	20(20-22)
C14OH	N	20(17-20)	10(10-20)	10(10-20)	20(10-20)	20(17-22)	20(20-22) *+
	SP	20(10-20)	15(10-20)	10(10-20)	15(10-22)	20(10-20)	15(10-20)
C18	N	20(20-20)	20(20-20)	20(20-20)	20(20-20)	20(17-22)	20(10-20)
	SP	20(20-30) ^	10(10-20)	20(17-20)	20(17-22)	20(17-20)	20(10-20)
C18:1	N	30(27-35)	30(27-32)	30(30-40)	30(20-30)	30(20-30)	25(20-32)
	SP	40(30-42) ^	30(20-30)	35(30-42) ^	20(20-30)	35(30-40) ^	20(20-30)
C18:1OH	N	10(10-10)	10(10-12)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-20)
	SP	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-12)	10(10-10)	10(10-10)
C18:2	N	20(17-22)	20(20-20)	20(20-20)	20(20-20)	25(17-30)	20(20-30)
	SP	20(20-30)	20(20-20)	20(20-22)	20(20-20)	20(20-22)	20(20-22)
C18OH	N	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-12)	10(10-12)
	SP	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)

Mediana (rango intercuartil), sdg; semana de gestación (mediana sdg); * diferencia significativa durante embarazo mismo grupo (intragrupo), prueba Kruskal-Wallis; ^ diferencia significativa durante el mismo trimestre (ayuno v/s Postprandio) del mismo grupo (intragrupo), prueba Wilcoxon; + diferencia significativa sobrepeso v/s normopeso (intergrupalo) durante el mismo trimestre, prueba U-Mann Whitney p<0.05

