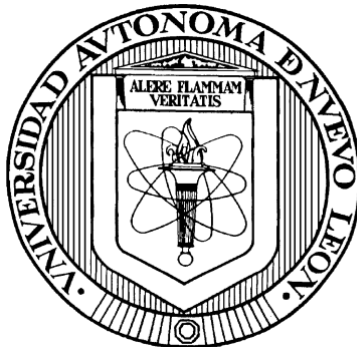


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**EFFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE
RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO**

Por:

SUSANA SOFÍA ARJONILLA BECERRA

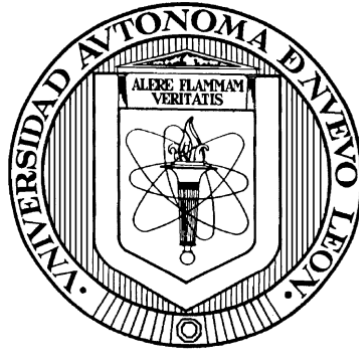
**Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

Monterrey, Nuevo León

Octubre 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN



**EFFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE
RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO**

Por:

SUSANA SOFÍA ARJONILLA BECERRA

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**

Monterrey, Nuevo León

Octubre 2023

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**EFFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE
RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO**

Presenta:

LN. SUSANA SOFÍA ARJONILLA BECERRA

Monterrey, Nuevo León.

Octubre, 2023

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN**



**EFFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE
RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO**

Presenta:

LN. SUSANA SOFÍA ARJONILLA BECERRA

DIRECTORA:

DRA. ANA LAURA ISABEL DE LA GARZA HERNÁNDEZ

CO-DIRECTOR:

DR. LUIS MARTÍN MARÍN OBISPO

Monterrey, Nuevo León.

Octubre, 2023

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA

**EFFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE
ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE
RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO**

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández
Presidente

Dr. Heriberto Castro García
Secretario

Dra. Carmen Hernández Brenes
Vocal

Dra. Blanca Edelia González Martínez
Subdirectora de Investigación, Innovación y Posgrado

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE TESIS

El comité de evaluación de tesis **APROBÓ** la tesis titulada “**EFFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO**” presentada por la L.N. Susana Sofía Arjonilla Becerra, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Dr. Heriberto Castro García

Presidente

Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández

Secretario

Dra. Carmen Hernández Brenes

Vocal

DRA. BLANCA EDELIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE INVESTIGACIÓN, INNOVACIÓN Y POSGRADO
FACULTAD DE SALUD PÚBLICA Y NUTRICIÓN, UANL
P R E S E N T E :

Nos permitimos comunicarle que hemos concluido la Dirección y Codirección de la tesis titulada: **“EFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO Y CORDÓN UMBILICAL DE RECIÉN NACIDOS DE LA COHORTE OBESO”**, presentada por la L.N. Susana Sofía Arjonilla Becerra, con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Ciencias en Nutrición.

Sin otro asunto en particular, le envío un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e

“Alere Flammam Veritatis”

Monterrey, Nuevo León a 09 de octubre de 2023

Dra. Ana Laura I. de la Garza Hernández

Directora

Dr. Luis Martín Marín Obispo

Co-director

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por su gracia mostrada en todas las etapas de este proceso.

A mis padres, por las alas y puentes que me construyeron para cumplir mis sueños, aunque eso signifique estar lejos de ustedes. Gracias por su gran ejemplo de vida, los amo infinitamente.

A mis hermanos Aída y Ricardo, por enseñarme que no siempre hay que tomarse la vida tan en serio y que a veces es necesario reírse, incluso de los problemas.

A Josías: mi esposo, mejor amigo y compañero de vida. Gracias por apoyarme incondicionalmente en cada paso con amor, paciencia y sentido del humor. La vida es mejor compartiéndola contigo.

A mi familia extendida, en especial a mis amados suegros, Javier y Adriana, que me abrieron su corazón y me han procurado como una hija más.

A la Dra. Ana Laura de la Garza Hernández, por su mentoría, consejos y confianza. Me siento bendecida de haberla conocido, gracias por siempre motivarme en estos dos años.

Al Dr. Martín Marín Obispo, por su apoyo y por transmitirme sus conocimientos con paciencia y dedicación para el desarrollo experimental de este proyecto.

A los miembros del Comité, Dra. Carmen Hernández Brenes y Dr. Heriberto Castro García, que con su experiencia contribuyeron a la mejora de este proyecto.

A Bere, Pablo, Anael, Diana y Marce, por su amistad, y los momentos que compartimos, por sus consejos, compañía y hacer esta etapa mucho más amena, los aprecio mucho.

A mi compañera fiel en las noches de desvelos, Alana, tu presencia o mirarte dormir bastaba para aliviar mis tensiones y provocar calidez en mi corazón.

A la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León, al Centro de Biotecnología FEMSA del Tecnológico de Monterrey y al Instituto Nacional de Perinatología por permitir el desarrollo de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) que hizo que la realización de este proyecto fuera posible.

A todas las personas que de alguna forma u otra contribuyeron con mi formación académica y personal.

Poca ciencia aleja al hombre de Dios, mucha ciencia lo conduce a Él.

-Louis Pasteur

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABLAS.....	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
2. ANTECEDENTES	16
2.1. METABOLISMO DE LÍPIDOS DURANTE LA ETAPA GESTACIONAL.....	16
2.2. EFECTO DE LA TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ÁCIDOS GRASOS AL FETO	20
2.3. ORÍGENES DEL DESARROLLO DE LA SALUD Y ENFERMEDADES CRÓNICAS	22
2.3.1. ORÍGENES EVOLUTIVOS DE LA OBESIDAD: FACTORES PERINATALES	23
2.3.2. BIOMARCADORES DE EVALUACIÓN	27
2.3.3. USO DE LA METABOLÓMICA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD EN MODELOS ANIMALES Y CLÍNICOS	28
3. JUSTIFICACIÓN	34
4. HIPÓTESIS.....	35
5. OBJETIVOS	35
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	35
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
6. METODOLOGÍA.....	36
7. PLAN DE ANÁLISIS	44
8. RECURSOS.....	45
8.1. MATERIALES Y EQUIPOS	45
8.2. RECURSOS HUMANOS.....	46
8.3. RECURSOS FINANCIEROS	46
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD	47
10. RESULTADOS.....	48
10.1. IDENTIFICAR EL EFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA INDUCIDA POR LA DIETA SOBRE LOS PERFILES SÉRICOS DE ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO	48
10.2. CORRELACIONAR EL PESO AL NACER CON LOS PERFILES SÉRICOS DE ÁCIDOS GRASOS DE RATAS CRÍAS MACHO.....	52

10.3. EXAMINAR EL EFECTO DE LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS PERFILES DE ÁCIDOS GRASOS EN SUERO DE CORDÓN UMBILICAL DE LOS RECIÉN NACIDOS DE MUJERES MEXICANAS GESTANTES.....	54
10.4. CORRELACIONAR EL PESO AL NACER Y PESO PREGESTACIONAL MATERNO CON LOS PERFILES DE ÁCIDOS GRASOS EN SUERO DE CORDÓN UMBILICAL DE RECIÉN NACIDOS DE MUJERES MEXICANAS GESTANTES.....	61
11. DISCUSIÓN.....	63
11.1. MODELO ANIMAL.....	63
11.1.1.LA OBESIDAD MATERNA INDUCIDA POR LA DIETA MODIFICA EL PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS SÉRICOS DE LA FRACCIÓN DE FOSFOLÍPIDOS EN RATAS CRÍAS MACHO.....	63
11.1.2. LA OBESIDAD MATERNA INDUCIDA POR LA DIETA MODIFICA EL PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS SÉRICOS DE LA FRACCIÓN DE ÉSTERES DE COLESTEROL EN RATAS CRÍAS MACHO.....	69
11.1.3. EL PESO AL NACER SE CORRELACIONA NEGATIVAMENTE CON EL ÁCIDO PALMITOLEICO.....	71
11.1.4. LA PROGRAMACIÓN DE LA ALTERACIÓN DEL PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS EN LA DESCENDENCIA ADULTA DE RATAS HEMBRA CON OBESIDAD PREGESTACIONAL INDUCIDA POR LA DIETA PUEDE PREVENIRSE.....	73
11.2. MODELO CLÍNICO.....	75
11.2.1. LA PRESENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD MATERNA IMPACTA EN EL TIPO DE PARTO PERO NO EN EL PESO AL NACER DE RECIÉN NACIDOS DE MUJERES MEXICANAS GESTANTES.....	75
11.2.2. LA PRESENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD MATERNA ALTERA LOS NIVELES DE ÁCIDOS GRASOS EN SUERO DE CORDÓN UMBILICAL DE LA FRACCIÓN DE ÉSTERES DE COLESTEROL DE RECIÉN NACIDOS.	76
11.2.3.LA PRESENCIA DE SOBREPESO Y OBESIDAD MATERNA ALTERA LOS PERFILES DE ÁCIDOS GRASOS EN SUERO DE CORDÓN UMBILICAL DE LA FRACCIÓN DE FOSFOLÍPIDOS DE RECIÉN NACIDOS.	79
11.2.4.EL PESO MATERNO PREGESTACIONAL SE CORRELACIONA CON PERFILES SÉRICOS DE ÉSTERES DE COLESTEROL Y FOSFOLÍPIDOS DE CORDÓN UMBILICAL DE RECIÉN NACIDOS.	83
12. CONCLUSIONES.....	86
ANEXO 1.....	88
ANEXO 2.....	96
REFERENCIAS.....	97

RESUMEN

Introducción: Un ambiente nutricio materno adverso aumenta el riesgo de obesidad y enfermedades metabólicas en la descendencia. Se ha reportado un metabotipo asociado a obesidad que se caracteriza por elevación en algunos tipos de ácidos grasos. Así, la identificación de biomarcadores en etapas tempranas puede contribuir al diagnóstico y prevención de futuras enfermedades. **Objetivo:** Analizar el efecto de la obesidad materna sobre los niveles séricos de ácidos grasos de ratas crías macho y de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes. **Metodología:** En el modelo animal se analizó el suero de diez ratas crías macho de madres alimentadas con dieta control (C-C; n=5) o dieta de cafetería (Caf-C; n=5) durante la etapa pregestacional. Las crías macho fueron alimentadas con dieta control después del destete y hasta la semana 26 de vida. En el modelo clínico se analizó el suero de cordón umbilical de recién nacidos de la cohorte OBESO (Origen Biológico y Epigenético del Sobrepeso y Obesidad) de mujeres mexicanas con normopeso (NP; n=31); sobrepeso y obesidad (SO; n=41). Los ácidos grasos (fosfolípidos - PL- y ésteres de colesterol -CE-) se cuantificaron por cromatografía de gases. **Resultados:** En el modelo animal, se encontraron niveles séricos elevados de ácido caprílico (C8:0), cáprico (C10:0) y mirístico (C14:0) en el grupo Caf-C en comparación con el grupo C-C ($p < 0.05$). En cambio, niveles circulantes de ácido nervónico (C24:1 n-9) y ácido araquidónico (C20:4 n-6) fueron menores en el grupo Caf-C ($p < 0.05$). Por otro lado, en la fracción de CE, se encontraron niveles séricos elevados de ácido eicosapentanoico (C20:5 n-3) y heptadecenoico (C17:1), y disminuidos de ácido palmítico (C16:0) en el grupo Caf-C ($p < 0.05$). Asimismo, en el modelo clínico se encontraron niveles circulantes elevados de C14:0 y C17:1 en el grupo SO. En la fracción de PL, niveles séricos elevados de C20:4 n-6 y C24:1 n-9, y disminuidos de C8:0, C16:0, y C20:5 n-3 fueron encontrados en el grupo SO ($p < 0.05$). **Conclusiones:** En el modelo clínico la obesidad materna programó los niveles de ácidos grasos C14:0 y C17:1 en suero de cordón umbilical de recién nacidos y se encontró una correlación positiva entre el peso materno pregestacional y los niveles de ácidos grasos C20:4 n-6 y el índice de n-6/n-3, que se han relacionado con enfermedades metabólicas en primera infancia. En el modelo animal, el consumo de una dieta estándar en la descendencia mostró cambios en los perfiles séricos de ácidos grasos C8:0, C24:1 n-9 y C20:4 n-6 en ratas macho adultas.

ABSTRACT

Introduction: An adverse maternal nutritional environment increases the risk of obesity and metabolic diseases in the offspring. A metabotype associated with obesity has been reported that is characterized by elevation in some types of fatty acids. Thus, the identification of biomarkers at early stages may contribute to the diagnosis and prevention of future diseases. **Objective:** To analyze the effect of maternal obesity on the levels of fatty acids in serum of male offspring rats and in umbilical cord serum of newborns of pregnant Mexican women. **Methodology:** In the animal model, serum from ten male offspring rats from mothers fed control diet (C-C; n=5) or cafeteria diet (Caf-C; n=5) during the pregestational stage was analyzed. Male pups were fed control diet after weaning and up to 26 weeks of life. In the clinical model, umbilical cord serum was analyzed from newborns of the OBESO (Biological and epigenetic origin of overweight and obesity) cohort of Mexican women with normal weight (NP; n=31); overweight and obesity (SO; n=41). Fatty acids (phospholipids -PL- and cholesterol esters -EC-) were quantified by gas chromatography. **Results:** In the PL fraction, elevated serum levels of caprylic (C8:0), capric (C10:0) and myristic (C14:0) acids were found in the Caf-C group compared to the C-C group ($p<0.05$). Circulating levels of lignoceric acid (C24:0) were lower in the Caf-C group ($p<0.05$). In the CE fraction, elevated serum levels of eicosapentanoic (C20:5 n-3), vaccenic (C18:1 n-7) and heptadecenoic (C17:1) acid were found in the Caf-C group ($p<0.05$). In the clinical model, elevated circulating levels of palmitoleic (C16:1 n-7) and heptadecenoic (C17:1) acid and lower serum levels of oleic (C18:1 n-9) and linolenic (C18:3 n-3) acid of the CE fraction were found in the SO group. In the PL fraction, elevated serum levels of arachidonic (C20:4 n-6) and nervonic (C24:1 n-9) acid, and decreased levels of caprylic (C8:0), palmitic (C16:0), eicosapentanoic (C20:5 n-3) and docosapentanoic (C22:5 n-3) acid were found in the SO group ($p<0.05$). **Conclusions:** In the clinical model maternal obesity programmed C14:0 and C17:1 fatty acid levels in cord serum of newborns and a positive correlation was found between maternal pregestational weight and C20:4 n-6 fatty acid levels and n-6/n-3 index, which have been linked to metabolic diseases in early childhood. In the animal model, consumption of a standard diet in the offspring showed changes in serum C8:0, C24:1 n-9 and C20:4 n-6 fatty acid profiles in adult male rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. A) Biosíntesis de series saturadas y de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados n-9 por desaturación y elongación a partir de palmitato dietético y sintetizado de novo. FAS: ácido graso sintasa. B) Síntesis de las series de ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3, a partir de ácidos grasos esenciales dietéticos linoleico y alfa-linolénico, respectivamente, por elongación y desaturación. Adaptado de Bond et al., 2016.	19
Figura 2. Relación entre genoma, proteoma y metaboloma. RNAs: Ácido ribonucleico mensajero (Adaptado de Wang y Gerszten, Nature 2008).	28
Figura 3. Relación de los ácidos grasos con el desarrollo de enfermedades metabólicas. Adaptado de Bedell, et al. 2021 y Delhaes, et al. 2018. AG: ácidos grasos; TG: triglicéridos.	32
Figura 4. Diagrama general del estudio. pIMC: Índice de masa corporal pregestacional; CU: Cordón umbilical; AG: ácidos grasos; CG-FID: Cromatografía de gases acoplado a detector de ionización de flama.	36
Figura 5. Distribución de ácidos grasos saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) A) Pertenecientes a las fracciones de fosfolípidos (PL) y B) ésteres de colesterol (CE). <i>Caf-C: grupo cafeteria – control; C-C: grupo control - control.</i> Los resultados se presentan como media del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se utilizó la prueba <i>t</i> de student para comparar entre grupos.	49
Figura 6. Peso al nacer de ratas wistar macho. Los resultados se expresan como media \pm error estándar del peso expresado en gramos. Se realizó la prueba de <i>t</i> de student para comparar entre grupos C-C (n=5) vs Caf-C (n=5) .C-C: control, Caf-C: Cafeteria-control, NS: no significativo.	53
Figura 7. Correlación de CE Ácido Palmitoleico (C16:1 n-7) con el peso al nacer de ratas crías macho. Se presentan los resultados del análisis de correlación de Spearman ($p < 0.05$).	54
Figura 8. Comparación entre las clases de parto en mujeres mexicanas gestantes con normopeso y sobrepeso- obesidad. Los resultados se muestran como frecuencia de parto eutócico (normopeso = 13, sobrepeso y obesidad n=13) y cesárea (normopeso= 18, sobrepeso y obesidad= 36). Se realizó la prueba chi cuadrada ($*p < 0.05$) para determinar la diferencia entre grupos.	56

Figura 9. Distribución de ácidos grasos saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) **A)** Pertencientes a las fracciones de fosfolípidos (PL) y **B)** ésteres de colesterol (CE). Los resultados se presentan como media del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se utilizó la prueba *t* de student para comparar entre grupos * $p < 0.05$58

Figura 10. Análisis de correlación de Spearman entre el peso pregestacional (kg) en mujeres mexicanas gestantes y de los ácidos grasos séricos en las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos.....62

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estudios de programación fetal en modelos animales.	25
Tabla 2. Estudios de programación fetal en modelos humanos.	26
Tabla 3. Composición nutricional de ácidos grasos de la dieta estándar y dieta de cafetería.	38
Tabla 4. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de fosfolípidos de ratas crías macho.	50
Tabla 5. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de ésteres de colesterol de ratas crías macho.	52
Tabla 6. Características antropométricas de las madres mexicanas gestantes y recién nacidos.	55
Tabla 7. Concentración de ácidos grasos de la fracción de fosfolípidos en suero de cordón umbilical de recién nacidos.	59
Tabla 8. Concentración de ácidos grasos de la fracción de ésteres de colesterol en suero de cordón umbilical de recién nacidos.	60

LISTA DE ABREVIATURAS

AG	Ácido graso
AFP	Alfa-feto proteína
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
C8:0	Ácido caprílico
C10:0	Ácido capríco
C12:0	Ácido láurico
C14:0	Ácido mirístico
C15:0	Ácido pentadecanoico
C16:0	Ácido palmítico
C16:1 n-7	Ácido heptadecenoico
C16:1 n-9	Ácido palmitoleico
C18:0	Ácido esteárico
C18:1 n-9	Ácido oleico
C18:1 n-7	Ácido vaccénico
C18:2 n-6	Ácido linoleico
C18:3 n-3	Ácido alfa-linolenico
C22:0	Ácido behénico
C20:3 n-6	Ácido homo gamma linolenico
C20:4 n-6	Ácido araquidónico
C20:5 n-3	Ácido eicosapentanoico
C22:6 n-3	Ácido docosahexanoico
C24:0	Ácido lignocérico
C24:1 n-9	Ácido nervónico
C-C	Control - control
Caf- C	Cafetería – control
CE	Ésteres de colesterol
DHA	Ácido docosahexanoico
D5D	Delta 5 desaturasa
D6D	Delta 6 desaturasa

ELOVL	Elongasa de ácidos graoss
IMC	Índice de masa corporal
IMCp	Índice de masa corporal pregestacional
LCAT	Lecitina colesteril aciltransferasa
LCFA	Ácidos grasos de cadena larga
LPL	Lipoprotein lipasa
SFA	Ácidos grasos saturados
MCFA	Ácidos grasos de cadena media
MUFA	Ácidos grasos monoinsaturados
n-3	Omega 3
n-6	Omega 6
OBESO	Origen biológico y epigenético del sobrepeso y obesidad
PL	Fosfolípidos
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
VLCFA	Ácidos grasos de cadena muy larga

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, las mujeres que se encuentran en edad fértil presentan una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25 kg/m²). Por otro lado, en los últimos años ha habido un aumento significativo del consumo de alimentos ricos en azúcares y grasas, siendo los grupos de alimentos más consumidos las bebidas azucaradas, botanas, dulces y postres (ENSANUT, 2022).

Así, el estado nutricional materno como el elevado consumo de endulzantes durante el embarazo se ha asociado con la susceptibilidad a desarrollar obesidad y enfermedades metabólicas en la descendencia, siendo estos efectos perdurables a lo largo de la vida (Marciniak et al., 2017; Paul et al., 2016). Esto es, un mayor IMC pregestacional y/o el desarrollo de diabetes gestacional, se asocian positivamente con un mayor riesgo de desarrollar obesidad, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares e hipertrigliceridemia en etapas posteriores de la vida (Hochner et al., 2012; Ross et al., 2021; Shokry et al., 2019).

La identificación de biomarcadores de predisposición al desarrollo de obesidad infantil y en la edad adulta, puede contribuir al diagnóstico temprano y la implementación de estrategias de prevención (Monni et al., 2021). En este sentido, la metabolómica ha contribuido en el descubrimiento de nuevos biomarcadores relacionados con el diagnóstico/pronóstico de enfermedades (Azad & Shulaev, 2019). Además, se ha reportado que puede identificar los cambios constantes que ocurren en el metaboloma humano y sus interacciones con el ambiente, definiendo así el “metabotipo” (Azad & Shulaev, 2019).

Estudios recientes han reportado un metabotipo asociado con la presencia de obesidad y resistencia a la insulina que se caracteriza por un aumento en los niveles plasmáticos de ácidos grasos saturados, entre otros (Rangel-Huerta et al., 2019). Sin embargo, la mayoría de los estudios reportados han sido evaluados en población adulta, cuando los desórdenes metabólicos ya están presentes. Por lo que la identificación de biomarcadores en edades tempranas puede contribuir a la prevención de enfermedades metabólicas en la edad adulta.

2. ANTECEDENTES

2.1. Metabolismo de lípidos durante la etapa gestacional.

La edad reproductiva o fértil en las mujeres comprende el rango de edad entre 15 y 49 años. En México, de acuerdo con los datos publicados por el INEGI, en el año 2020 había 34, 023, 786 mujeres en edad fértil. Esto representa el 27% de la población total nacional (ENSANUT, 2022).

De acuerdo con los datos obtenidos por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2022, el 41% de mujeres entre 12 y 19 años y 76.8% con edad ≥ 20 años tienen sobrepeso u obesidad. Esto las coloca en riesgo de que – en caso de embarazarse – tendrían un embarazo con un peso pregestacional mayor a lo recomendado de acuerdo a las guías adaptadas de la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos para población mexicana (Casanueva et al., 2008; Kominiarek & Peaceman, 2017). Así mismo, se ha reportado que los alimentos más consumidos de manera cotidiana son las bebidas no lácteas endulzadas (85% entre 12-19 años y 83.6% ≥ 20 años) y botanas, dulces y postres (54.9% entre 12-19 años y 33.7% ≥ 20 años). Ambos grupos de alimentos son ricos en azúcares y grasas. Estos hábitos de alimentación no saludables, aumenta el riesgo en las mujeres de alteraciones metabólicas, además, de continuar con esos hábitos, puede programar a la descendencia a desarrollar enfermedades metabólicas en la edad adulta como diabetes, hipertensión arterial, entre otras. (ENSANUT, 2022; INEGI, 2020).

La alimentación materna es crucial para un embarazo saludable. El consumo calórico debe de proveer un balance entre el gasto materno-fetal, así como proveer energía adicional para promover el desarrollo fetal y materno (masa grasa, tejido mamario, útero y placenta), por lo tanto, el consumo alimentario y energético se centra en generar ganancias apropiadas que minimizarán el riesgo de eventos adversos tanto para la madre como para el bebé, como es el caso de cesárea, retención de agua posparto, parto pretérmino, tamaño pequeño o grande para la edad gestacional y obesidad infantil (Most et al., 2019).

Los ácidos grasos se encuentran ligados a moléculas lipídicas complejas, de las cuales, la mayoría son triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol, a su vez, son transportados en lipoproteínas en el plasma materno. Los lípidos tienen funciones relevantes tanto en el desarrollo del feto, como en la madre (Lewis et al., 2018).

Los ácidos grasos de cadena corta y media provienen principalmente de la dieta y son utilizados para producir energía de manera rápida o pueden elongarse, así como aquellos producidos *de novo*, la vía predominante para la elongación de los ácidos grasos ocurre en el retículo endoplásmico y utiliza malonil-CoA y acil-CoA como sustratos para la adición de dos átomos de carbono a los sustratos de ácidos grasos (AG) existentes (Bond et al., 2016). El alargamiento de la cadena microsomal utiliza ácidos grasos saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA), pero el γ -linolenato (18:3 n-6) es el sustrato más activo. Las cetoacil-CoA sintetas realizan el paso de condensación, que es el paso inicial y limitante de la velocidad que determina la especificidad del ácido graso y da como resultado la adición del resto de 2 carbonos (Bond et al., 2016). Estas enzimas, llamadas ELOVL, se han identificado tanto en ratones como en humanos y se encuentran en tejido adiposo, riñones, hígado, próstata, páncreas y glándula suprarrenal. Siete subtipos distintos de elongasa de ácidos grasos (ELOVL1–7) están presentes en el genoma humano, de ratón y de rata. Los ELOVL se dividen en tres clases principales: (1) isoformas que alargan SFA y MUFA (ELOVL1, 3, 6 y 7), (2) isoformas que actúan sobre PUFA (ELOVL2 y 4) e (3) isoforma ELOVL5 que utiliza una amplia gama de sustratos (16–22 carbonos) **Figura 1A** (Bond et al., 2016). Las delta desaturasas 5 (D5D) y 6 (D6D) se encuentran unidas a la membrana y catalizan la síntesis de las series n-3 y n-6 a partir del ácido linoleico de la dieta (18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (18:3 n-3); D6D y D5D se expresan ampliamente en tejidos humanos con los niveles más altos en el hígado. D6D convierte el ácido linoleico (18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (18:3 n-3) en ácido γ -linolénico (18:3 n-6) y ácido estearidónico (18:4 n-3), respectivamente. ELOVL5 luego alarga estos AG por dos carbonos para sintetizar ácido homo- γ linolénico 20:3 n-6 y ácido eicosatetraenoico 20:4 n-

3, y así consecutivamente hasta formar ácido docosapentaenoico C22:5 n-3 y ácido docosahexaenoico C22:6 n-3 **Figura 1B** (Bond et al., 2016).

Durante el embarazo ocurren cambios que contribuyen a una alteración en los perfiles lipídicos en mujeres gestantes sanas, los cuales pueden dividirse en dos fases, los primeros dos trimestres el metabolismo es principalmente anabólico, existe un aumento en la síntesis de lípidos y acumulación de tejido adiposo para la preparación de la demanda fetal en el último trimestre. Este aumento en la síntesis de lípidos se da a través de hiperfagia y aumento de la sensibilidad a insulina que estimula la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL), lo que resulta en una mayor recaptación de ácidos grasos circulantes de los triglicéridos. También hay un aumento de la progesterona, cortisol, leptina y prolactina lo que contribuye a un aumento del almacenamiento de tejido adiposo, así mismo existe una hipertrofia significativa de los adipocitos. Por el contrario, en el tercer trimestre disminuye la sensibilidad a la insulina lo que estimula la lipólisis de los triglicéridos almacenados en los adipocitos, lo anterior provoca una movilización de los lípidos en los adipocitos. Al término de la gestación la actividad de la LPL aumenta en las glándulas mamarias, lo que mejora la recaptación de los ácidos grasos para formar triglicéridos para la lactancia (Grimes et al., 2018).

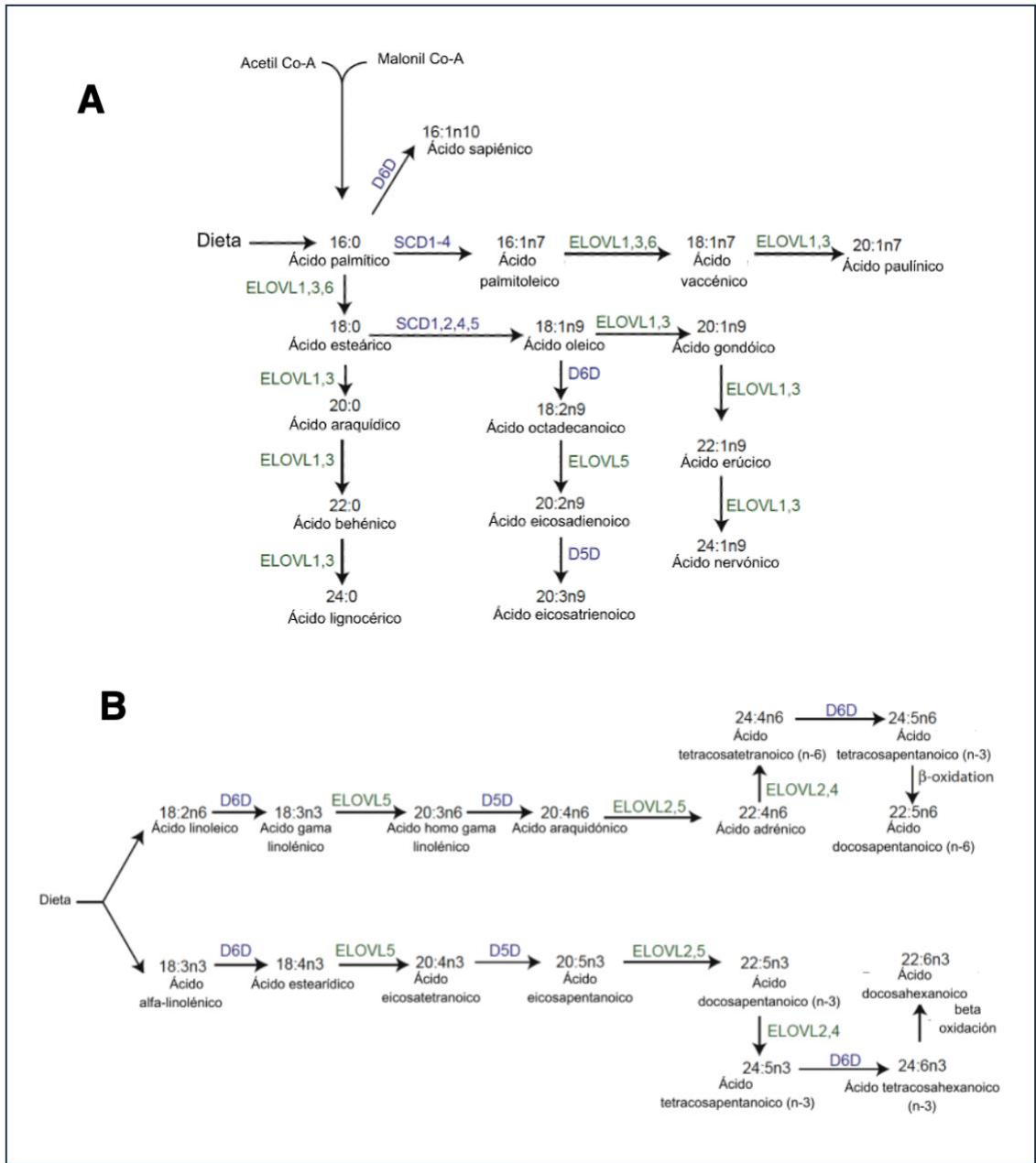


Figura 1. A) Biosíntesis de series saturadas y de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados n-9 por desaturación y elongación a partir de palmitato dietético y sintetizado de novo. FAS: ácido graso sintasa. **B)** Síntesis de las series de ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3, a partir de ácidos grasos esenciales dietéticos linoleico y alfa-linolénico, respectivamente, por elongación y desaturación. Adaptado de Bond et al., 2016.

A pesar de las modificaciones fisiológicas del metabolismo lipídico durante la gestación, también se ha reportado que existe una alteración en el perfil lipídico entre madres con normopeso y aquellas con sobrepeso/obesidad. En un estudio de cohorte realizado en Países Bajos, por Vidakovic y colaboradores se evaluó a 5,636 mujeres y se correlacionó el IMC pregestacional y la ganancia de peso gestacional con concentraciones de ácidos grasos (glicerofosfolípidos) en plasma materno en la semana 20 de gestación. Se observó que las mujeres con obesidad tuvieron mayor cantidad de ácidos grasos saturados, ácidos grasos omega 6 (n-6), en especial ácido palmítico C16:0, dihomo- γ linolenico C20:3 n-6 y esteárico C18:0; y menores cantidades de ácidos grasos omega 3 (n-3), linoleico (C18:2 n-6) y mirístico (C14:0). Se ha reportado que niveles elevados de n-6 conllevan a una acumulación de triglicéridos y un mayor desarrollo de tejido adiposo al promover la diferenciación de preadipocitos. Por el contrario, mayores niveles de n-3 disminuyen el tejido adiposo, por lo tanto, el riesgo de obesidad (Vidakovic et al., 2015).

2.2. Efecto de la transferencia placentaria de ácidos grasos al feto

Los ácidos grasos se transportan al metabolismo fetal a través de transportadores de membrana especializados (FATPs, FABPpm y FATCD36) ubicados en el sincitiotrofoblasto de la placenta. Estos ácidos grasos proveen al feto de energía y son necesarios para formar membranas plasmáticas, eicosanoides y ligandos, mayoritariamente durante la mitad y el final del embarazo. La dieta y el estado metabólico materno pueden influir en el metabolismo lipídico placentario de manera directa al alterar la composición lipídica del plasma materno o indirecta a través de un estado endocrino afectado. Así, se ha reportado que existe una asociación entre la obesidad materna y el metabolismo lipídico placentario alterado (Álvarez et al., 2020). Una concentración elevada de ácidos grasos libres puede conducir a adaptaciones metabólicas y un crecimiento fetal desproporcionado. Los ácidos grasos saturados tienen diversos roles en el feto como la regulación de la diferenciación de adipocitos, lo anterior se debe a que dichas moléculas pueden unirse a

receptores de ácidos grasos y a factores de transcripción como el caso de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR, por sus siglas en inglés). Niveles lipídicos elevados maternos facilitan la transferencia de ácidos grasos al feto y una transferencia excesiva de ácidos grasos a través de la placenta (como ocurre con las mujeres que padecen diabetes mellitus tipo 2, diabetes gestacional, sobrepeso y obesidad) puede ser una causa de que los bebés nazcan con mayor tejido adiposo (Lewis & Desoye, 2017).

Durante el primer trimestre la síntesis fetal de ácidos grasos es menor que los requerimientos, por lo cual los ácidos grasos maternos cruzan la placenta y alcanzan la circulación fetal, al unirse a alfa-fetoproteínas (AFPs) y se dirigen al hígado para la síntesis de triglicéridos. La mayoría de los ácidos grasos libres se unen a la albúmina. Las AFP tienen una preferencia particular por los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA, por sus siglas en inglés) particularmente el ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés). Desde el punto de vista fisiológico, los LCPUFA se consideran relevantes en el metabolismo materno-fetal, ya que el cerebro, retina y sistema nervioso requieren LCPUFA en grandes cantidades y la única fuente del feto es la circulación materna (Chavan-Gautam et al., 2018).

Se ha reportado que las mujeres gestantes con obesidad tienen menores niveles de LCPUFAS y DHA, así mismo existe un ambiente placentario lipotóxico en el cual, existe una activación de vías asociadas al estrés oxidativo e inflamación, lo anterior puede comprometer el desarrollo de órganos esenciales incluido el cerebro y aumentar el riesgo de enfermedades inflamatorias en el feto (Álvarez et al., 2020).

Por todo lo anterior, una nutrición inadecuada en el embarazo puede provocar modificaciones en la expresión de genes y causar enfermedades metabólicas en etapas posteriores en la descendencia (Fernandez-Twinn et al., 2019).

2.3. Orígenes del desarrollo de la salud y enfermedades crónicas

Con relación al ambiente materno, se ha observado que una ingesta excesiva de alimentos (especialmente una dieta rica en grasas y azúcares) se asocia con alteraciones metabólicas en la descendencia (Renault et al., 2015). Por otro lado, la presencia de obesidad materna, es decir, un peso pregestacional con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², así como una ganancia de peso durante el embarazo por arriba de lo recomendado, puede condicionar al crecimiento y desarrollo embrionario, y finalmente, influir en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades metabólicas en la edad adulta de la descendencia (Harary et al., 2022; Neri & Edlow, 2016).

En la actualidad las enfermedades metabólicas (resistencia a la insulina, hipertensión arterial, hiperlipidemia y obesidad) tienen una alta prevalencia tanto a nivel mundial como nacional. La presencia de estas enfermedades se relaciona con otras complicaciones como diabetes mellitus tipo II y enfermedades coronarias; por lo cual, el costo económico que se deriva de ellas representa una preocupación a nivel de salud pública (Evia & Roberto, 2018; Saklayen, 2018).

Los orígenes de estas enfermedades han sido objeto de investigación durante muchos años y se ha establecido que existen diversos factores que se relacionan con la aparición de las mismas, entre ellos: alimentación, ejercicio, ambientes sedentarios, estrés, predisposición genética, entre otros (Saklayen, 2018).

En los años noventas se observó en un estudio llevado a cabo en Inglaterra por el epidemiólogo David Barker que las personas con bajo peso al nacer tenían tasas más altas de diabetes mellitus tipo II al llegar a la edad adulta en comparación con aquellos que tuvieron un peso normal al nacer (Barker, 1999). De este estudio - y de otros llevados a cabo posteriormente - se postuló la teoría que indica que las enfermedades coronarias, accidentes cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II e hipertensión se originan desde el nacimiento (Barker, 1999; Muhlhausler & Ong, 2011; Saklayen, 2018; Tie et al., 2014).

De lo anterior, surgió el término de programación fetal (o también conocida como teoría de Barker). La programación se define como un cambio en la estructura o función de un organismo, resultado de un estímulo en un período crítico del desarrollo, con repercusiones a lo largo de la vida (Lucas, 1991). Aún no se conocen los mecanismos exactos que provocan esta programación. Se cree que las alteraciones se deben a la epigenética, que se define como el resultado de las interacciones entre los genes y el ambiente en el establecimiento del fenotipo (Marciniak et al., 2017).

Los cambios que se pueden dar en los diversos procesos de utilización, almacenamiento y producción de energía en el feto ocasionados por el ambiente intrauterino se conocen como programación metabólica (Şanlı & Kabaran, 2019). La relevancia radica en que se ha confirmado que un ambiente intrauterino adverso produce diversas enfermedades en la descendencia, entre las cuales se encuentran alteraciones metabólicas, enfermedades cardiovasculares y cáncer (Kislal et al., 2020; Marciniak et al., 2017; Parisi et al., 2021).

Se han empleado modelos animales y clínicos para entender los mecanismos relacionados con la programación así como los factores que pueden influir de manera positiva o negativa (Moreno Villares, 2016).

2.3.1. Orígenes evolutivos de la obesidad: factores perinatales

La evidencia detrás de la programación fetal es robusta y se han realizado diversos estudios tanto en modelos animales como en modelos clínicos (Ainge et al., 2011; Kislal et al., 2020). La asociación entre obesidad antes y durante el embarazo y el mayor riesgo en la descendencia para desarrollar enfermedades metabólicas u obesidad se ha evidenciado al estudiar a la progenie en diferentes etapas de la vida (neonatos, infantes y adultos). Hochner y colaboradores en el 2012 observaron que el peso pregestacional, así como la ganancia de peso durante el embarazo aumentan el riesgo en la descendencia de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (32 años de edad). En modelos animales se ha observado que el consumo materno de una dieta alta

en grasas y azúcares, así como obesidad, ocasionan en la descendencia elevación en los niveles circulantes de glucosa, insulina y leptina, así como el peso al nacer (**Tabla 1**). Mientras tanto, en estudios clínicos se ha observado a mayor IMC pregestacional materno, aumenta la cantidad de tejido adiposo en neonatos, índice HOMA-IR y leptina (**Tabla 2**).

Tabla 1. Estudios de programación fetal en modelos animales.

Muestra	Característica	Resultados	Indicadores	Referencia
Ratas wistar crías macho y hembra	Dieta alta en grasas antes de la concepción, durante la gestación y lactancia (n= 36)	Consumo materno de dieta alta en grasas se provocó resistencia a la insulina, hiperleptinemia, mayor tejido adiposo abdominal en la descendencia en la edad adulta en crías machos	↑Insulina ↑Leptina ↑Tejido adiposo abdominal	(Burgueño et al., 2013)
Ratas wistar crías macho	Dieta de cafetería antes de la concepción, durante la gestación y lactancia (n=24)	Las crías de dieta de cafetería y alta en azúcares desarrollaron resistencia a la insulina y leptina así como mayor peso.	↑Insulina ↑Glucosa ↑Leptina ↑Peso	(Cardenas-Perez et al., 2018)
Ratas Sprague Dawley crías macho y hembra	Dieta alta en grasa y sal antes de la concepción, durante la gestación y lactancia	Las crías de dieta alta en grasas y sal tuvieron mayor peso comparado con el grupo control. Crías hembras presentaron mayores niveles de glucosa, resistencia a la insulina y triglicéridos.	↑Peso ↑Glucosa ↑Insulina ↑Leptina ↑Ácidos grasos libres ↑Triglicéridos	(Reynolds et al., 2014)
Ratas wistar crías macho y hembra	Dieta alta en grasa antes de la concepción, durante la gestación y lactancia (n = 48)	Las crías macho de dieta alta en grasas tuvieron un mayor peso después de la lactancia, hiperinsulinemia, acumulación de grasa visceral e hiperleptinemia.	↑Leptina ↑Glucosa ↑Insulina ↑Peso	(Lecoutre et al., 2016)

Tabla 2. Estudios de programación fetal en modelos humanos.

<i>Muestra</i>	<i>Resultados</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Autor, año</i>
Evaluación de adultos de 32 años con datos de la historia clínica materna. (Jerusalem Perinatal Study). N = 1400	Peso materno antes y durante el embarazo se asoció a mayor riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas.	↑IMC ↑Triglicéridos ↑Presión arterial ↑ Insulina	(Hochner et al., 2012)
23,361 madres y bebés de 15 centros de salud con obesidad y diabetes gestacional.	Tanto la obesidad materna como la presencia de diabetes gestacional se asocian de manera independiente con resultados adversos en la descendencia (mayor peso al nacer, cesárea, preeclampsia, y mayor porcentaje de grasa en el recién nacido).	↑ IMC pregestacional ↑ Peso del recién nacido ↑ Diagnóstico de preeclampsia ↑ Grasa corporal en recién nacido.	(Catalano et al., 2012)
121 binomios madre e hijo con normopeso y obesidad	Los recién nacidos de madres con obesidad presentaron mayor grasa corporal, leptina medida en cordón umbilical, e índice de HOMA-IR.	↑ IMC pregestacional ↑ Leptina ↑ Insulina ↑ Grasa corporal	(Catalano et al., 2009)
695 binomios madre e hijo con consumo elevado de grasas y obesidad. Seguimiento a los hijos a los 20 años.	Mayor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados, IMC y ganancia de peso durante el embarazo. Se asociaron con mayor IMC, circunferencia de cintura y niveles de insulina en hijos hombres.	↑ IMC pregestacional ↑ Insulina ↑ Consumo de grasas ↑ Circunferencia de cintura	(Maslova et al., 2016)

2.3.2. Biomarcadores de evaluación

Entre los indicadores más utilizados para evaluar la influencia de la obesidad materna en la descendencia se encuentran mediciones antropométricas y bioquímicas. Tanto un bajo peso como sobrepeso al nacer en recién nacidos a término (37-42 semanas), se ha asociado con el aumento de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo II en la etapa adulta. En cuanto a hipertensión y enfermedades cardiovasculares se ha observado un mayor riesgo de su desarrollo cuando existe un bajo peso al nacer (Knop et al., 2018).

El tejido adiposo, aunque es difícil medirlo por compartimentos en neonatos, se ha asociado de manera positiva con un mayor IMC materno, así como con la ganancia de peso pregestacional cuando esta es superior a lo recomendado por las guías internacionales (Catalano & Shankar, 2017).

Entre los marcadores bioquímicos, los recién nacidos de mujeres con obesidad presentan mayores concentraciones de leptina en el cordón umbilical. Así mismo, tienen mayor resistencia a la insulina que neonatos de mujeres con normopeso; lo que representa un riesgo de desarrollo de obesidad y diabetes en etapas posteriores (Catalano et al., 2009).

Existe una gran evidencia que asocia un mayor IMC materno con mayor riesgo de desarrollar obesidad y/o enfermedades cardiometabólicas en la descendencia, sin embargo, utilizan los marcadores mencionados anteriormente y presentan la desventaja de alterarse cuando otros sistemas u órganos ya están involucrados, como es el caso de la resistencia a la insulina (Klupczynska Agnieszka et al., 2015). Así mismo, un bajo peso al nacer aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas, al existir un mecanismo compensatorio de recuperación de peso, el cual, se caracteriza por generar hiperinsulinemia, una tasa desproporcionadamente mayor de recuperación de grasa corporal en comparación de tejido magro y así mismo existe una disminución de la termogénesis, lo que genera un fenotipo susceptible al desarrollo de obesidad y enfermedades metabólicas (Dulloo et al., 2006).

2.3.3. Uso de la metabolómica para el estudio de la obesidad en modelos animales y clínicos

Las ciencias ómicas comprenden disciplinas que se dedican al estudio de diversas moléculas implicadas en las funciones de un organismo. Se agrupan dependiendo del tipo de molécula que se estudie, por ejemplo: genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica; estudiando así el conjunto de genes, transcritos de ARNm, proteínas y metabolitos, respectivamente (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2017).

La metabolómica es la disciplina que estudia el metaboloma y este puede considerarse como el producto final de la interacción de diversas proteínas (resultantes de la transcripción del genoma) como se representa en la **Figura 2**. Los metabolitos que comprenden el metaboloma son moléculas que participan como sustratos, intermediarios o productos en las reacciones químicas del metabolismo y consiste de moléculas pequeñas en una célula, tejido u organismo (Roberts et al., 2012).

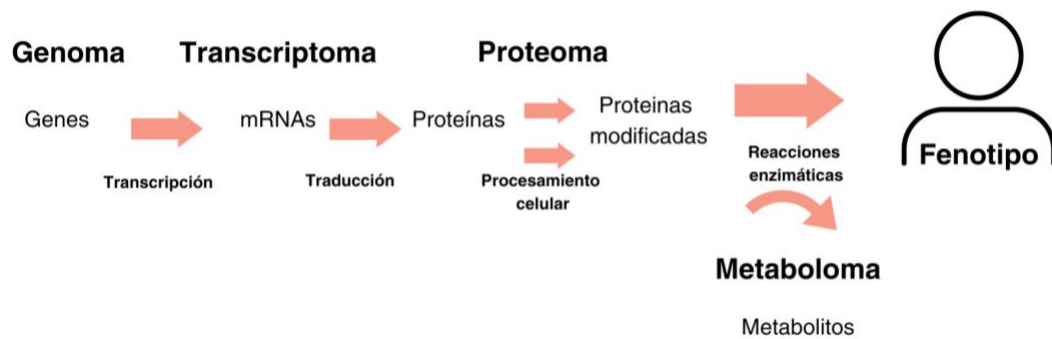


Figura 2. Relación entre genoma, proteoma y metaboloma. RNAs: Ácido ribonucleico mensajero (Adaptado de Wang y Gerszten, Nature 2008).

La metabolómica se emplea para determinar los cambios globales en la concentración de los metabolitos presentes en un fluido, tejido u organismo en respuesta a variaciones genéticas, estímulos fisiológicos o patológicos (Kim et al., 2021).

El estudio de la metabolómica se divide en dos distintos enfoques: dirigida y no dirigida. La metabolómica no dirigida comprende el análisis de todos los analitos en una muestra, incluidos los compuestos químicos no conocidos, lo que arroja datos extensos. En contraste, la metabolómica dirigida es la medición de un grupo definido de compuestos químicos (metabolitos) a través del uso de estándares, los análisis pueden llevarse a cabo de manera cuantitativa o semicuantitativa; este tipo de metodología contempla el entendimiento de enzimas metabólicas, productos finales y reacciones bioquímicas en las cuales contribuyen los metabolitos que se someten a análisis (Roberts et al., 2012)

Del estudio del metaboloma se desprende el término “metabotipo” o “fenotipo metabólico”, este concepto describe un estado metabólico particular que se representa por la ausencia o presencia de metabolitos específicos en una muestra o como perfiles de metabolitos. La metabolómica ha contribuido a caracterizar metabotipos relacionados a diversas enfermedades como es el caso del cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Parkinson, síndrome metabólico, diabetes, entre otros (Azad y Shulaev, 2019).

El estudio de los diferentes metabotipos se engloban dentro de la aplicación de la medicina de precisión (cuya finalidad es personalizar la atención médica con decisiones y tratamientos adaptados a cada individuo) y uno de los objetivos de esta rama es la prevención. Por lo cual, identificar metabolitos que se relacionan a ciertas patologías podría ser útil para poder emplear tratamientos de prevención y oportunos a personas con mayor riesgo de desarrollar determinadas patologías (Guijas et al., 2018).

En años recientes, se ha estudiado la programación metabólica con enfoques metabolómicos, para así poder identificar metabotipos que eventualmente pueden ser propensos a desarrollar enfermedades metabólicas. Se han realizado estudios en modelos animales y clínicos y se ha visto una alteración en los ácidos grasos circulantes. En los modelos animales, al ser estudios con un mejor control

de las variables, se ha estudiado el efecto en la descendencia de la obesidad materna inducida por la dieta.

Se han realizado estudios metabólicos clínicos de programación fetal empleando el cordón umbilical ya que el metabolismo fetal depende de la interacción con la madre a través de la placenta (Leite & Cecatti, 2019). La sangre venosa del cordón umbilical (de la placenta al feto) es rica en oxígeno y proporciona los nutrientes necesarios para la supervivencia y crecimiento fetal; por el contrario, la sangre umbilical arterial (del feto a la placenta) transfiere dióxido de carbono y productos de desecho metabólicos a la madre para su excreción. La sangre del cordón umbilical se emplea para monitorear el estado de salud, así como predecir y evaluar enfermedades neonatales (Hartvigsson et al., 2022).

En general, los ácidos grasos se clasifican en tres grupos de acuerdo a la presencia de dobles enlaces: ácidos grasos saturados (caprílico, caprico, mirístico, láurico, palmítico, capríco, esteárico, heptadecanoico, lignocérico); monoinsaturados (oleico, palmitoleico, octadecanoico, vaccénico) y poliinsaturados (linoleico, eicosadienoico, eicosatetraenoico, docosadienoico, eicosapentaenoico y docosaheptaenoico). Los ácidos grasos saturados y monoinsaturados pueden ser formados de manera endógena, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados no pueden formarse *de novo* en el organismo (Guerra, 2020). Así mismo, pueden clasificarse de acuerdo a la longitud de las cadenas de carbono, dividiéndose en ácidos grasos de cadena corta (2-6 carbonos), ácidos grasos de cadena media (8-14 carbonos), ácidos grasos de cadena larga (15-24 carbonos) y ácidos grasos de cadena muy larga (>24 carbonos); o bien, clasificarse por el número de carbonos totales: cadena par o cadena impar.

La composición de ácidos grasos en fosfolípidos (PL) y ésteres de colesterol (CE) refleja la ingesta dietética, pero también el metabolismo endógeno, lipogénesis *de novo*, desaturación, elongación, retroconversión y oxidación de ácidos grasos. Los ácidos grasos en suero se derivan principalmente de ácidos grasos libres y

lipoproteínas que circulan en la sangre, estos últimos contienen lípidos más complejos como: triglicéridos, ésteres de colesterol (CE) y fosfolípidos (PL). Los PL se sintetizan en el lado citosólico de la membrana del retículo endoplásmico (RE) y los CE se producen en la membrana del RE, también los CE se producen en el organismo mediante la transferencia de ácidos grasos de los PL al colesterol a través de la enzima lecitina: colesterol aciltransferasa (LCAT), que transfiere un ácido graso de la posición sn-2 (con frecuencia un PUFA) del PL lecitina (fosfatidilcolina) o mediante la acil-CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), lo que da lugar a especies lipídicas que son particularmente ricas en PUFA (Furtado et al., 2019). Por lo anterior la evaluación de dos o más especies lipídicas puede aumentar la sensibilidad del análisis del metabolismo lipídico.

En estudios con modelos animales se ha observado que las crías de madres con obesidad inducida por una dieta de cafetería durante la lactancia, presentan niveles elevados de ácido linoleico (C18:2 n-6) y ácido araquidónico (C20:4 n-6) (Suarez-Trujillo et al., 2020). El ácido araquidónico es precursor de diversos eicosanoides entre los que se encuentran el tromboxano A2 y prostaglandina F2a que contribuyen en la formación de trombos y ateromas, la presencia de hipercolesterolemia materna se ha asociado a aumento de algunos eicosanoides; los fosfolípidos (fosfatidilcolinas) pueden ser el principal suministro de ácido araquidónico en la circulación fetal, lo anterior promueve la síntesis de eicosanoides, mayor cantidad de lípidos en suero en la descendencia así como la programación de enfermedades cardiovasculares (Zhang et al., 2017).

En un estudio realizado en Cleveland, Ohio, USA, se compararon los ácidos grasos de cordón umbilical de la descendencia de mujeres con obesidad (n=50) y normopeso (n=50) se observó que en el grupo con obesidad materna el ácido láurico (C12:0) se asoció de manera negativa con el porcentaje de grasa neonatal y el ácido esteárico (C18:0) con el peso al nacer. El ácido láurico es un ácido graso saturado de cadena media que puede mejorar la sensibilidad a la insulina y tiene propiedades antiinflamatorias (Aydogan Mathyk et al., 2022).

En otro estudio clínico se analizó la asociación de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical y la relación con el porcentaje de grasa y peso en el nacimiento, se observó que los ácidos grasos poliinsaturados se asociaron de manera negativa al porcentaje de grasa, así como la cantidad total de ácidos grasos omega 6 (linoleico y araquidónico) y omega 3 (a-linolénico, ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico) (O'Tierney-Ginn et al., 2017).

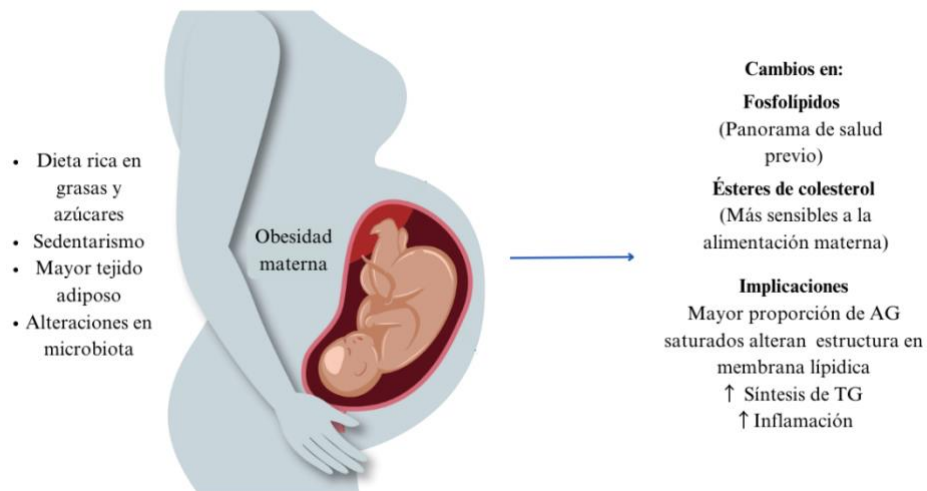


Figura 3. Relación de los ácidos grasos con el desarrollo de enfermedades metabólicas. Adaptado de Bedell, et al. 2021 y Delhaes, et al. 2018. AG: ácidos grasos; TG: triglicéridos.

Yu y colaboradores en el 2022 analizaron el perfil de ácidos grasos en plasma de cordón umbilical de la descendencia con el IMC pregestacional. En este estudio reportaron que en el grupo de mujeres con sobrepeso y obesidad existió una concentración significativamente mayor de ácido mirístico (C14:0) y ácido eicosadienoico (20:2 n-6). Por otro lado, las proporciones de ácidos grasos omega 3 (n-3), eicosapentaenoico (C20:5 n-3) y ácido docosahexaenoico (C22:6 n-3) fueron significativamente menores en mujeres con sobrepeso y obesidad comparado con el grupo con normopeso materno (Yu et al., 2022).

La relación del aumento de dichos metabolitos y el desarrollo de enfermedades metabólicas todavía se encuentra en estudio (**Figura 3**). Se propone que los ácidos grasos promueven mayor formación de tejido adiposo en la descendencia

y una mayor formación de triglicéridos hepáticos (Bedell et al., 2020; Delhaes et al., 2018). Por todo lo anterior, ha aumentado el interés acerca de estos metabolitos y su relación con el desarrollo de la obesidad.

3. JUSTIFICACIÓN

Existe una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres en edad fértil que va desde el 41% al 76.6% a nivel nacional. La obesidad materna aumenta el riesgo en la descendencia de desarrollar sobrepeso y obesidad, a través de la programación fetal.

El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. Estas condiciones representan una carga económica para los sistemas de salud y afectan la calidad de vida de quienes la padecen.

Los estudios de programación fetal contemplan indicadores clásicos (glucosa, insulina, peso al nacer y masa grasa) que se afectan cuando existe daño en algún tejido o alteraciones en otros sistemas. Por lo cual, este estudio pretende aportar información acerca de los niveles séricos de ácidos grasos en recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes con obesidad y ratas crías macho que se han asociado con el desarrollo de enfermedades crónicas en etapas posteriores de la vida y que en caso de presentarse en etapas tempranas podrían servir de biomarcadores con la finalidad de ofrecer intervenciones de prevención de manera oportuna. Este estudio es novedoso debido a que no se ha reportado datos de lipídica en cordón umbilical en población mexicana, a diferencia de otros países.

El proyecto de investigación propuesto presentado a continuación es viable debido a que se cuentan con los equipos y recursos para realizarlo, así mismo se promueve la generación de conocimiento al ampliar la evidencia relacionada a metabolitos en la descendencia que se relacionan con el estado de nutrición materno.

4. HIPÓTESIS

1. Existen cambios en los perfiles séricos de ácidos grasos en la descendencia adulta de ratas hembra con obesidad inducida por la dieta.
2. Existen cambios en los perfiles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes con obesidad.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Analizar el efecto de la obesidad materna sobre los perfiles séricos de ácidos grasos de ratas crías macho y cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes.

5.2. Objetivos específicos

1. Identificar el efecto de la obesidad materna inducida por la dieta sobre los perfiles séricos de ácidos grasos de ratas crías macho.
2. Evaluar la relación entre el peso al nacer de ratas crías macho con los perfiles séricos de ácidos grasos.
3. Examinar el efecto de la obesidad materna sobre los perfiles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de los recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes.
4. Correlacionar el peso al nacer y peso pregestacional materno con los perfiles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño del estudio

El presente trabajo incluye el análisis de los niveles séricos de ácidos grasos de un modelo animal y un modelo clínico. El modelo animal se deriva del proyecto: “La alimentación materna con distintos endulzantes induce cambios metabólicos y conductuales a través de la modulación de la microbiota intestinal en la descendencia adulta.” El modelo clínico se deriva del protocolo de investigación: “Obesidad y perfil metabólico materno como predictor de la composición corporal fetal, obesidad y neurodesarrollo en la infancia”. En la **Figura 4** se representa la estrategia general de trabajo. El modelo animal es de diseño experimental, retrospectivo, longitudinal y correlacional; mientras que el modelo clínico es observacional, analítico, retrospectivo, longitudinal y correlacional.

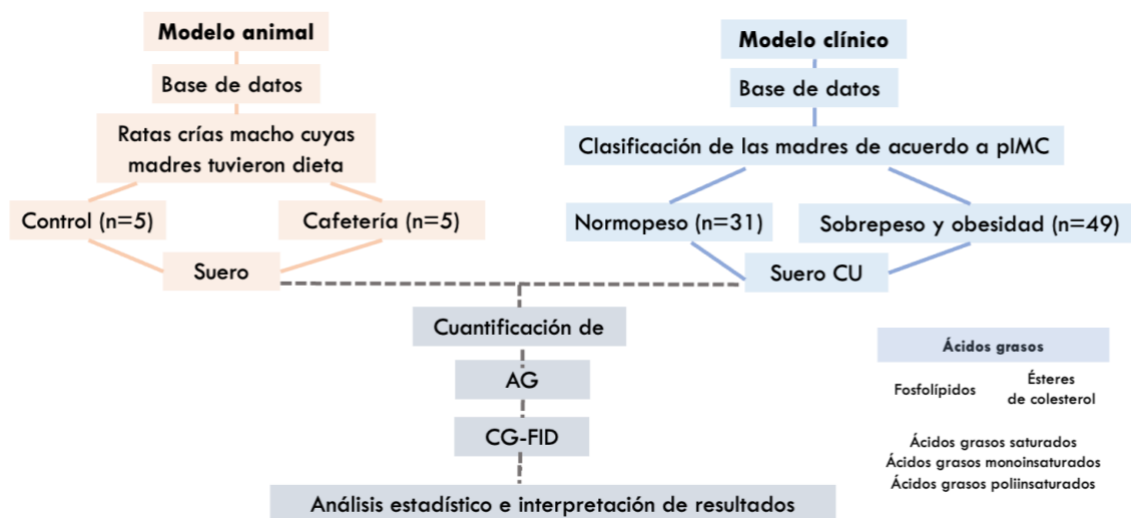


Figura 4. Diagrama general del estudio. pIMC: Índice de masa corporal pregestacional; CU: Córdon umbilical; AG: ácidos grasos; CG-FID: Cromatografía de gases acoplado a detector de ionización de flama.

6.2. Modelo animal

6.2.1. Aclimatación y preparación de las madres

Se emplearon muestras de suero de ratas crías macho cuyas madres fueron alimentadas con dieta de cafetería o dieta control en la etapa pregestacional. La metodología del proceso para la concepción de las crías se describe a continuación.

Las madres (ratas wistar hembras de 6 semanas de edad, con una media de peso de 100-150g) se aclimataron y se les suministró dieta control por 2 semanas, con ciclos de luz/oscuridad de 12 horas durante todo el experimento. En la semana 8 de vida se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos (grupo control y grupo cafetería) y durante 4 semanas se les suministró dieta estándar (C) y cafetería (Caf), respectivamente. A la cuarta semana se colocó una rata macho por jaula para el apareamiento y se mantuvo por dos semanas, posterior al periodo pregestacional (semana 12 de vida) se cambió la dieta de la siguiente manera: control-control (C-C) y cafetería – control (Caf-C). Esta dieta fue administrada a las ratas hembras durante la gestación y la lactancia (7 semanas).

6.2.2. Asignación a grupos y suministro de dietas

Las ratas hembras del grupo de cafetería (Caf-C) recibieron una dieta previamente estandarizada y reportada por de la Garza et al., 2022 que se realizó de manera artesanal y contenía papas fritas, galletas, tocino, alimento estándar, paté de cerdo y chocolate líquido, en una relación 1:1:1:1:2:1 (de la Garza et al., 2022). En cuanto a la composición energética, tenía una distribución de 12%, 39% y 49%, correspondientes a proteína, hidratos de carbono y grasa, respectivamente (3.72 kcal/g). Para el grupo control se utilizó alimento estándar de roedor, adquirido de “Círculo ADN” S.A de C.V, cuya composición energética se encontraba en 30%, 57% y 13%, correspondientes a proteína, hidratos de carbono y grasa, respectivamente. En cuanto al perfil de lípidos de ambas dietas, los datos se presentan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Composición nutricional de ácidos grasos de la dieta estándar y dieta de cafetería.

Ácidos grasos	Estándar (%)	Cafetería (%)
Ácido linoleico	1.25	6.29
Ácido linolénico	0.12	0.17
Ácido araquidónico	0.02	0.10
Ácidos omega 3	0.31	0.19
Saturados totales	1.39	7.94
Monoinsaturados totales	1.52	8.13

Adaptado de de la Garza et al., 2022.

6.2.3. Crianza y alimentación de las crías

Las crías se alimentaron con leche materna y a partir de la 3^a semana de vida todas se alimentaron con dieta control. Para este proyecto solamente se consideraron las crías macho.

6.2.4. Seguimiento y peso corporal

Se obtuvo el peso corporal de los neonatos al nacer y semanalmente hasta la semana 26 de vida. Se utilizó una balanza granataria y el peso se reportó en gramos.

6.2.5. Recolección de muestras

Después de 26 semanas se programó el punto final del experimento, se recolectó la sangre, se centrifugó a 4000 rpm para obtener el suero. Las muestras se alicuotaron y se guardaron a - 80 °C para su posterior análisis.

6.2.6. Cálculo del tamaño de la muestra

Teniendo como referencia el artículo de Gual-Grau et al., 2019 y Romero-Delgado et al., 2021, se estableció el número mínimo de 5 ratas por grupo, 5 ratas crías macho Control-Control (C-C) y 5 ratas crías macho Cafetería-Control (Caf-C) (Gual-Grau et al., 2019; Romero-Delgado et al., 2021).

6.3. Modelo clínico

6.3.1. Reclutamiento de mujeres mexicanas gestantes

Las muestras de suero de cordón umbilical se obtuvieron del proyecto OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y la Obesidad) que se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) “Isidro Espinosa de los Reyes” durante 2017 - 2020 registrado y aprobado por el Comité de Ética (N° 3300-11402-01-575-17).

Se incluyeron mujeres que se encontraban en el primer trimestre de gestación (11 a 13 semanas). La edad gestacional se calculó en el momento del reclutamiento por ecografía fetal. El reclutamiento se realizó en el Servicio de Medicina Materno Fetal durante la visita del primer trimestre. Personal capacitado explicó el proyecto, invitó a todas las mujeres que cumplían con los criterios a participar en el protocolo y se obtuvo el consentimiento informado. En ese momento, la nutricionista realizó la primera valoración nutricional para

obtener las características basales. El peso pregestacional fue autoinformado y se calculó el Índice de Masa Corporal pregestacional (pIMC). Las mujeres se clasificaron con sobrepeso u obesidad si el pIMC era mayor o igual a 25 kg/m².

Al momento del parto se obtuvieron muestras de sangre del cordón umbilical después de pinzar el cordón. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm para obtener el suero y las alícuotas se almacenaron a - 80 °C hasta su posterior análisis.

6.3.2. Peso al nacer de recién nacidos.

El peso al nacer se registró utilizando una báscula pediátrica (1582 Baby/Mommy Scale, Tanita, Tokio, Japón), y se reportó en gramos.

6.3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Suero de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas que se encontraban con normopeso, sobrepeso y obesidad.

- Criterios de inclusión
 - Embarazo a término
 - Aparentemente sanas
 - Embarazo único
 - Mayores de edad
- Criterios de exclusión
 - Presencia de alguna enfermedad crónica (cáncer, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, cardiopatía, asma o nefropatía).
 - Enfermedad tiroidea no controlada
 - Diabetes gestacional
 - Presencia de anemia
 - Embarazo múltiple

- Tabaquismo
 - Alcoholismo
 - Toxicomanías
 - Malformaciones estructurales en el feto
 - Uso crónico de metformina, insulina y esteroides.
- Criterios de eliminación
- En caso de no reunir la cantidad de muestra requerida para los análisis.

6.3.4. Cálculo del tamaño de muestra

La estimación de muestra para este estudio se realizó a través de un muestreo probabilístico para comparar dos medias, considerando los niveles de ácido oleico (18:1 n-9) en cordón umbilical como la principal variable (García-García et al., 2013; Zhao et al., 2014). Aceptando un error bilateral alfa de 5%, un índice de confianza bilateral del 95% ($\alpha=0.05$) y una potencia estadística de 80% ($\beta = 0.80$). El tamaño de la muestra se estimó en 28 personas por grupo, considerando una posible tasa de abandono del 15%. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{16}{(DE)^2}$$

- n : Muestra
- DE: Cociente entre las diferencias de medias (d) y la desviación estándar (s).

6.4. Extracción y cuantificación de ácidos grasos

Se utilizó la metodología descrita por Castillo y colaboradores para ambos modelos. Los lípidos se extrajeron por duplicado en las muestras de suero (150µl) mediante una adaptación del método de Folch. Posteriormente, los extractos orgánicos de cada muestra se fraccionaron utilizando una columna de fase sólida de aminopropil (500mg, 3mL, Bond Elut NH2, Agilent Technologies Inc., CA, USA). Se obtuvieron cinco fracciones lipídicas, ésteres de colesterol (CE), triglicéridos, mono y diglicéridos, ácidos grasos libres y fosfolípidos (PL). Se empleó trigliceril undecanoato (200ppm) de Nu Chek Prep Inc. (MA, USA) como estándar interno de cuantificación (Castillo et al., 2020).

Las fracciones de interés fueron ésteres de colesterol (CE) y fosfolípidos (PL) se evaporaron en un concentrador de vacío (Centrivap, Labconco, MO, USA) y se resuspendieron en una mezcla de 0.5mL tolueno-hexano 1:1. Después los ácidos grasos en suero de las fracciones anteriormente mencionadas se transmetilaron de acuerdo a la metodología descrita por AOAC 996.06. Se aforaron los viales a un volumen de 500 µl para su inyección.

Los picos cromatográficos se identificaron mediante un cromatógrafo de gases – FID (Agilent 8860, Agilent Technologies Inc., CA, EE. UU.) utilizando una mezcla estándar de 39 ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME; GLC 566, Nu Chek Prep Inc., MA, EE. UU.). Se utilizó una columna analítica de sílice fundida SP-2380 (100 m × 0.25 mm, espesor de 0,2 µm; Agilent Technologies Inc., CA, EE. UU.). La rampa de temperatura del horno osciló entre 140 °C y 240°C a 4°C con un tiempo de mantenimiento de 45 min. El helio se utilizó como gas acarreador a un flujo de 1 ml/min. Los ácidos grasos en ambas fracciones se identificaron comparando el pico de los tiempos de retención con los de una mezcla estándar y se cuantificaron como ácidos grasos de ésteres metílicos. La cuantificación de ácidos grasos de cada pico se realizó en partes por millón (mg/kg), se obtuvieron las áreas de pico [pA · s] mediante la ecuación obtenida de la curva de calibración del nonadecanoato de colesterol, que se utilizó como estándar interno. Las concentraciones absolutas (ppm) de los ácidos grasos individuales en cada fracción (CE y PL) se normalizaron como concentración

porcentual relativa de peso de la cantidad total de ácidos grasos de cada muestra (Agren et al., 1992).

Se realizó el perfil lipídico en cada modelo, se contemplaron aquellos ácidos grasos cuya concentración era mayor al nivel mínimo de detección del equipo.

7. PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis estadístico de la información se empleó el programa SPSS versión 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizó la prueba de Shapiro Wilk o Komogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. Se empleó la prueba *t*-student, U de Mann Whitney o chi cuadrada para analizar las diferencias estadísticas entre grupos. Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar, mediana y rango intercuartil o frecuencias.

Se empleó la prueba de Pearson o su equivalente no paramétrico Spearman para la correlación de las variables de interés en cada modelo. Se consideraron como significativos los valores de *p* menores de 0.05.

8. RECURSOS

El modelo animal del cual provienen las muestras de suero se desarrolló en el Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública (CINSP) de la Facultad de Salud Pública y Nutrición de la Universidad Autónoma de Nuevo León. El reclutamiento y obtención de las muestras de suero del modelo clínico se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa Reyes”.

El análisis de los perfiles de ácidos grasos de ambos modelos se llevó a cabo en los Laboratorios del Centro Biotecnología FEMSA del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

8.1. Materiales y equipos

- Equipos:

- Concentrador de vacío modelo 7810014 (Centrivap, Labconco, MO, USA).
- Columna de fase sólida de aminopropil (500mg, 3mL, Bond Elut NH₂, Agilent Technologies Inc., CA, USA).
- Columna de sílice fundida SP-2380 (Supelco, PA, EE.UU).
- Cromatógrafo de gases acoplado a un detector de ionización de flama modelo 8860 (GC-FID Agilent Technologies Inc., CA, EE. UU.).
- Micropipetas (Biopette) y puntas. (USA)
- Bomba de vacío y manifold, Agilent Technologies Inc., CA, EE. UU.

- Reactivos:

- Agua destilada (NJ, USA)
- Nonadecanoato de colesterol 100 ppm) de Nu Chek Prep Inc. (MA, USA).
- Trigliceril undecanoato (200 ppm)
- Acetato de etilo
- Alcohol isopropílico

- Cloroformo JT Baker. (NJ, USA)
- Metanol JT Baker (NJ, USA)
- Hexano JT Baker (NJ, USA)
- Mezcla estándar certificada de Ésteres metílicos de ácidos grasos (FAME; GLC 566, Nu Chek Prep Inc., MA, EE. UU.).

8.2. Recursos Humanos

Las actividades fueron realizadas principalmente por la titular del proyecto, estudiante de la Maestría en Ciencias en Nutrición, Susana Sofía Arjonilla Becerra. El proyecto contó con la dirección de la Dra. Ana Laura Isabel de la Garza Hernández; co- asesoría del Dr. Luis Martín Marín Obispo, investigador en el Tecnológico de Monterrey y de la Dra. Carmen Hernández Brenes, profesora investigadora en el Tecnológico de Monterrey.

8.3. Recursos Financieros

Los recursos empleados para el proyecto del cual se obtuvieron las muestras del modelo animal fueron financiados por PAICYT SA754-19 y PRODEP UANL-CA-418.

Los recursos empleados para el proyecto del cual se obtuvieron las muestras del modelo clínico fueron financiados por el Instituto Nacional de Perinatología (INPer).

Para el análisis de las muestras de suero del modelo animal y clínico los costos generados fueron subsidiados por el Instituto de Obesidad y el Centro de Biotecnología FEMSA, ambos del Tecnológico de Monterrey.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

Las muestras del modelo clínico (suero de cordón umbilical) fueron obtenidas del Biobanco del Proyecto de la cohorte OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y Obesidad). Las mujeres gestantes firmaron un consentimiento informado llevado a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología. Dicho proyecto fue aprobado en marzo de 2017 por el Comité de Ética e Investigación del INPer (Registro N° 3300-11402-01-575-17). El reclutamiento de las participantes se llevó a cabo de enero de 2017 a enero de 2020.

El proyecto del modelo animal con nombre “La alimentación materna con distintos endulzantes induce cambios metabólicos y conductuales a través de la modulación de la microbiota intestinal en la descendencia adulta” se realizó de acuerdo a las condiciones y lineamientos de trabajo a llevar a cabo en un laboratorio, establecidos por el Comité Institucional de Bioseguridad del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud y por el Comité de Bioética en Investigación en Ciencias de la Salud de la UANL (COBICIS). Además se siguieron los lineamientos de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para el uso de modelos animales en materia de investigación. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética en Investigación de la Facultad de Salud Pública y Nutrición (CE 2/2019-13).

El desarrollo experimental de este proyecto consistió en el análisis químico de los metabolitos mediante cromatografía líquida y de gases. Los reactivos que se emplearon tenían constituyentes volátiles y eran inflamables. Los desechos resultantes se almacenaron en contenedores debidamente etiquetados y se mantuvieron en un lugar específico del laboratorio para posteriormente ser desechados por personal especializado. Todo lo anterior se realizó de acuerdo con la normativa correspondiente al Protocolo de Manejo de Productos y Residuos Químicos del Tecnológico de Monterrey y NOM-052-SEMARNAT-2005. El presente estudio no incluyó la utilización de materiales radioactivos o microorganismos patógenos que representen un riesgo para la salud.

10.RESULTADOS

10.1. Identificar el efecto de la obesidad materna inducida por la dieta sobre los perfiles séricos de ácidos grasos de ratas crías macho

Se realizó la caracterización del perfil de cada fracción evaluada, dependiendo de la presencia de los picos en el cromatograma. Se identificaron 21 ácidos grasos presentes en todas las muestras, entre ambas fracciones. Dependiendo del número de insaturaciones se clasificaron en tres grupos: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (**Figura 5**).

En la **Tabla 4** se presentan los resultados obtenidos de la cuantificación de los ácidos grasos pertenecientes a la fracción de fosfolípidos (PL). Se identificaron nueve ácidos grasos saturados (SFA, por sus siglas en inglés) y se clasificaron en cuatro grupos: ácidos grasos de cadena media (MCFA, por sus siglas en inglés) C8:0, C10:0 y C12:0; ácidos grasos de cadena larga (LCFA) C14:0, C16:0 y C18:0; ácidos grasos de cadena impar (OCFA) C15:0; y ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) C22:0 y C24:0.

Con relación a los MCFA, el grupo Caf-C presentó mayores niveles séricos de ácido caprílico C8:0 (3.78 ± 0.42 %, $p < 0.01$) y ácido cáprico C10:0 (2.11 ± 1.30 %, $p < 0.05$) en comparación con el grupo C-C (2.27 ± 0.95 , 1.10 ± 0.20 %, respectivamente). Además, los niveles séricos de ácido mirístico C14:0, un LCFA, fueron significativamente mayores en el grupo Caf-C (0.64 ± 0.28 %) en comparación con el grupo C-C (0.44 ± 0.12 %) ($p < 0.05$). Por otro lado, dentro de los VLCFA, el ácido lignocérico C24:0 fue significativamente menor en el grupo Caf-C (0.80 ± 0.09 %) en comparación con el grupo C-C (0.99 ± 0.12 %) ($p < 0.01$).

Cuatro ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) fueron identificados en el suero de ratas crías macho sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Con relación a los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), solo dos mostraron

diferencias significativas entre grupos: el ácido araquidónico (C20:4 n-6, $p < 0.05$) y el ácido nervónico (C24:1 n-9, $p < 0.01$).

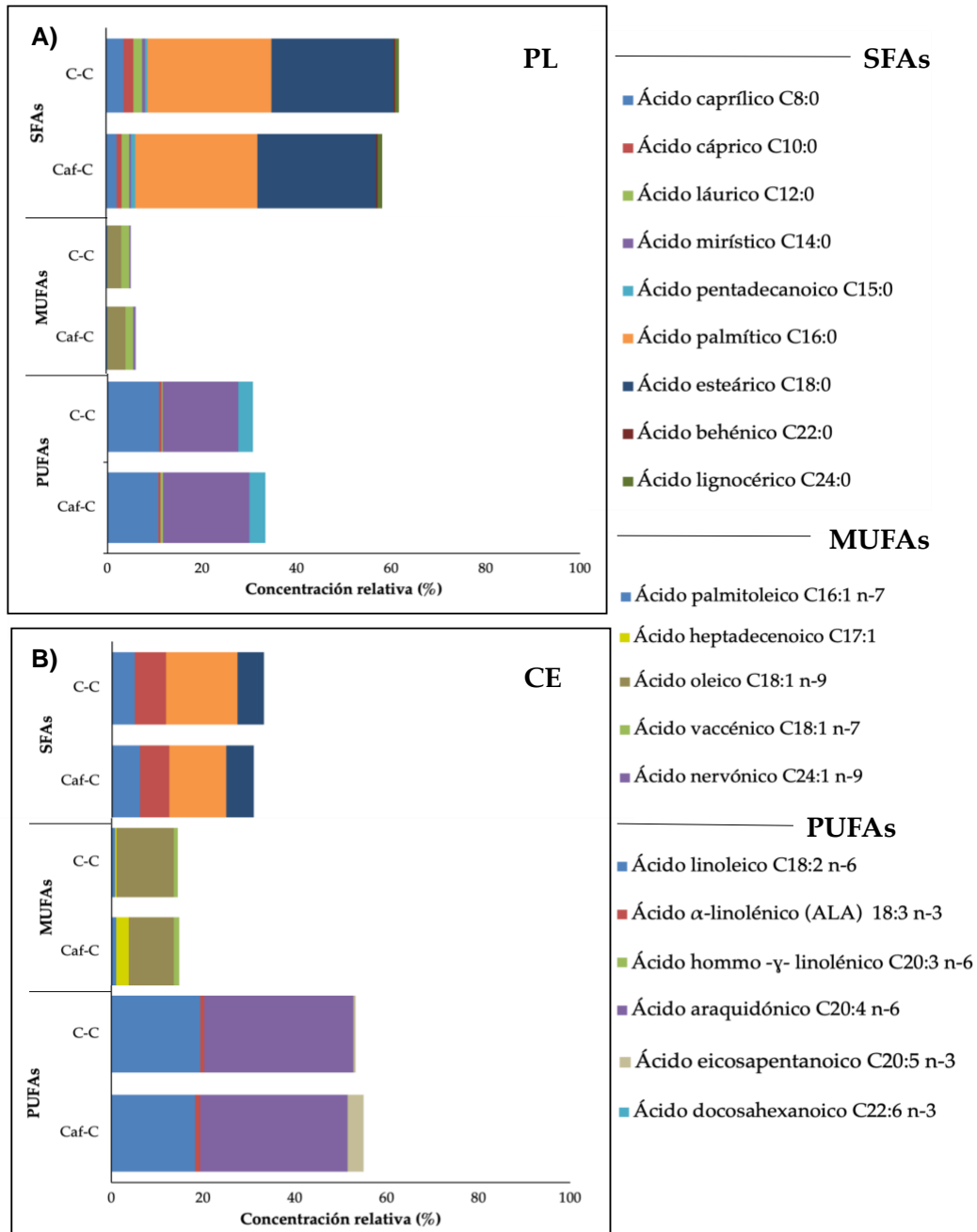


Figura 1. Distribución de ácidos grasos saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) **A)** Pertenecientes a las fracciones de fosfolípidos (PL) y **B)** ésteres de colesterol (CE). Caf-C: grupo cafetería – control; C-C: grupo control - control. Los resultados se presentan como media del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se utilizó la prueba *t* de student para comparar entre grupos.

Se realizó la sumatoria de los diferentes tipos de ácidos grasos (saturados, monoinsaturados, poliinsaturados), además de los ácidos grasos omega 3 (n-3), omega 6 (n-6), omega 7 (n-7), omega 9 (n-9) y el ratio n-6/n-3. No se observaron diferencias significativas entre grupos.

Tabla 4. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de fosfolípidos de ratas crías macho.

Ácidos grasos	C - C	Caf - C
Ácidos grasos saturados totales (SFA)	61.24 (57.99 - 62.56)	61.19 (59.87 - 67.99)
Ácido caprílico C8:0	2.27 ± 0.95	3.78 ± 0.42 *
Ácido cáprico C10:0	1.12 (0.98 - 1.24)	1.57 (1.11 - 3.13) *
Ácido láurico C12:0	1.64 ± 0.64	1.97 ± 0.39
Ácido mirístico C14:0	0.44 ± 0.13	0.64 ± 0.28 *
Ácido palmítico C16:0	26.63 ± 2.02	27.08 ± 3.39
Ácido esteárico C18:0	25.95 ± 1.36	26.70 ± 1.95
Ácido pentadecanoico C15:0	0.44 (0.31 - 1.46)	0.46 (0.38 - 0.58)
Ácido behénico C22:0	0.35 ± 0.07	0.35 ± 0.09
Ácido lignocérico C24:0	0.99 ± 0.12	0.80 ± 0.09 *
Ácidos grasos monoinsaturados totales (MUFA)	5.62 (5.22 - 6.82)	5.52 (4.60 - 5.89)
Ácido palmitoleico C16:1 n-7	0.33 ± 0.06	0.32 ± 0.11
Ácido oléico C18:1 n-9	3.15 (2.93 - 4.14)	2.97 (2.63 - 3.21)
Ácido vaccénico C18:1 n-7	1.67 ± 0.15	1.70 ± 0.33
Ácido nervónico C24:1 n-9	0.53 ± 0.14	0.35 ± 0.06 *
Ácidos grasos poliinsaturados totales (PUFA)	33.67 (32.10 - 35.26)	33.29 (27.33 - 34.32)
Ácido linoleico C18:2 n-6	10.68 (10.02 - 11.33)	11.43 (9.87 - 12.20)
Ácido linolenico C18:3 n-3	0.42 ± 0.42	0.50 ± 0.12
Ácido dihomo- γ - linolenico C20:3 n-6	0.27 (0.24 - 0.65)	0.24 (0.19 - 0.27)
Ácido araquidónico C20:4 n-6	18.62 (17.20 - 19.20)	16.43 (14.30 - 18.38) *
Ácido docosahexaenoico C22:6 n-3	3.38 ± 0.73	3.10 ± 0.41
n-3 totales	3.80 ± 0.67	3.60 ± 0.53
n-6 totales	29.85 (28.53 - 30.88)	29.29 (24.32 - 30.26)
n-7 totales	2.00 ± 0.18	2.01 ± 0.32
n-9 totales	3.60 (3.38 - 4.84)	3.32 - (2.93 - 3.61)
n-6 / n-3 ratio	7.98 ± 1.26	7.54 ± 0.79

Los resultados se expresan como media \pm desviación estandar o mediana y rango intercuartil (RI) del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se realizó la prueba U de Mann-Whitney o t de student para comparar entre grupos C-C (n = 5) vs Caf-C (n = 5). C-C: control - control; Caf-C: cafeteria -control; * $p < 0.05$.

De la fracción de ésteres de colesterol se identificaron dos MCFA: ácido caprílico (C8:0) y ácido cáprico (C10:0); y nueve LCFA: ácido palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), palmitoleico (C16:1n-7), heptadecenoico (C17:1), oleico (C18:1 n-9), vaccénico (C28:1 n-7), linoleico (C18.2 n-6), α -linolénico (C18:3 n-3), araquidónico (C20:4 n-6) y eicosapentaenoico (C20:5 n-3).

Se observaron diferencias significativas en diferentes LCFA. El ácido palmítico (C16:0, $p < 0.05$), perteneciente a los ácidos grasos saturados se encontró en mayor concentración en el grupo C-C (15.29 ± 3.48 %) en comparación con el grupo Caf-C (12.13 ± 2.02 %).

De los ácidos grasos insaturados, el ácido heptadecenoico (MUFA, C17:1) y el ácido eicosapentaenoico (PUFA, C20:5 n-3) mostraron diferencias significativas entre grupos, siendo mayores en el grupo Caf-C [2.11 (1.78 - 4.30) %; 3.55 (2.57 - 4.26) %] en comparación con el grupo C-C [0.23 (0.20 - 0.29) %; 0.43 (0.39 - 0.68) %], respectivamente ($p < 0.01$).

Con relación a las sumatorias de los diferentes tipos de ácidos grasos pertenecientes a la fracción de ésteres de colesterol se observaron diferencias significativas en el total de n-3 ($p < 0.01$) y el total de n-7 ($p < 0.01$). Esto es, se encontró una mayor concentración en el grupo Caf-C [5.11 (3.44 - 5.68) % y 2.15 ± 0.28 %] en comparación con C-C [1.45 (1.19 - 1.63) % y 1.69 ± 0.32 %], respectivamente. Por último, en el grupo de C-C se presentaron mayores niveles de índice n-6/n-3 [33.24 (29.37 - 45.00 %)], como se presenta en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Perfil de ácidos grasos (%) en suero de la fracción de ésteres de colesterol de ratas crías macho.

Ácidos grasos	C - C	Caf - C
Ácidos grasos saturados totales (SFA)	32.27 ± 4.07	30.18 ± 6.22
Ácido caprílico C8:0	4.86 ± 1.85	5.91 ± 1.57
Ácido capríco C10:0	8.02 (3.67 - 8.74)	5.97 (4.88 - 8.25)
Ácido palmítico C16:0	15.22 ± 3.48	12.13 ± 2.02 *
Ácido esteárico C18:0	4.78 (3.70 - 7.81)	4.80 (3.66 - 8.67)
Ácidos grasos monoinsaturados totales (MUFA)	14.52 ± 3.85	14.83 ± 2.00
Ácido palmitoleico C16:1 n-7	0.77 (0.60 - 1.06)	1.00 (0.94 - 1.04)
Ácido heptadecenoico C17:1	0.23 (0.20 - 0.29)	2.11 (1.78 - 4.30) **
Ácido oleico C18:1 n-9	12.57 ± 3.98	9.91 ± 2.67
Ácido vaccénico C18:1 n-7	0.84 (0.83 - 0.94)	1.22 (0.96 - 1.35)
Ácidos grasos poliinsaturados totales (PUFA)	53.21 ± 6.17	54.99 ± 6.83
Ácido linoleico C18:2 n-6	19.33 ± 4.41	18.28 ± 2.08
Ácido α -linolenico (ALA) C18:3 n-3	0.90 ± 0.18	1.09 ± 0.48
Ácido araquidónico C20:4 n-6	32.48 ± 8.69	32.12 ± 6.94
Ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3	0.43 (0.39 - 0.68)	3.55 (2.57 - 4.26) **
n-3 totales	1.45 (1.19 - 1.63)	5.11 (3.44 - 5.68) **
n-6 totales	51.81 ± 6.36	50.41 ± 7.19
n-7 totales	1.69 ± 0.32	2.15 ± 0.28 **
n-9 totales	12.57 ± 3.98	9.91 ± 2.67
n-6 / n-3 ratio	33.24 (29.37 – 45.00)	9.58 (8.58 - 15.86) *

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RI) del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se realizó la prueba U de Mann-Whitney o t de student para comparar entre grupos C-C (n = 5) vs Caf-C (n = 5). C-C: control - control; Caf-C: cafetería –control; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

10.2. Correlacionar el peso al nacer con los perfiles séricos de ácidos grasos de ratas crías macho

En cuanto a los resultados del peso al nacer, las ratas crías de madres alimentadas con dieta de cafetería en la etapa pregestacional (Caf-C) tuvieron una media de peso de 5.94 ± 0.37 g mientras que en el grupo C-C la media fue de 6.12 ± 0.28 g, dichos resultados no mostraron diferencia significativa (**Figura 6**).

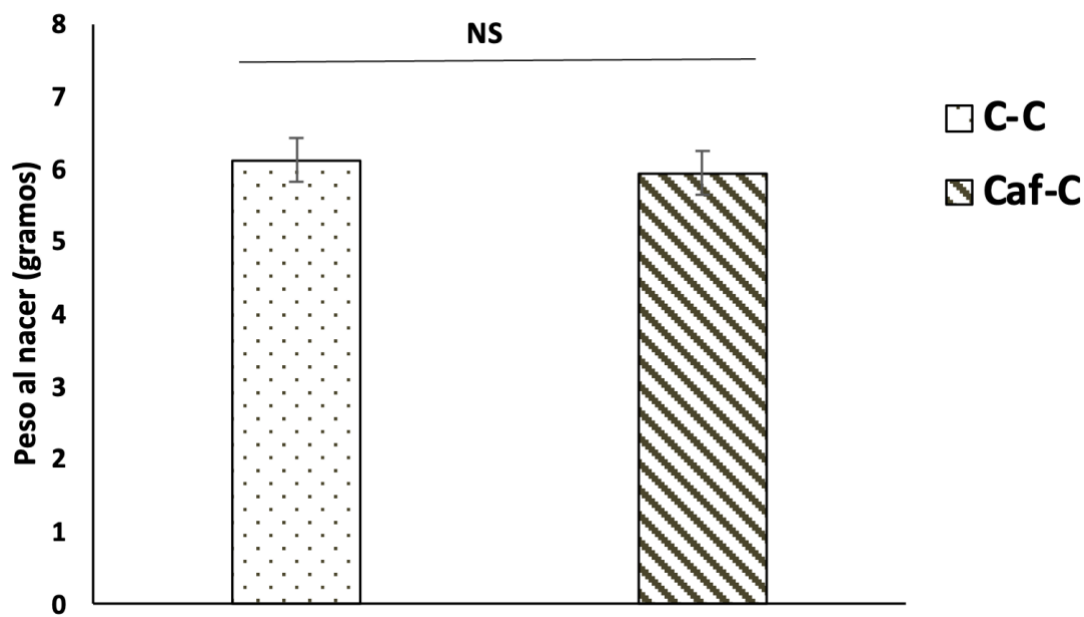


Figura 6. Peso al nacer de ratas wistar macho. Los resultados se expresan como media \pm error estándar del peso expresado en gramos. Se realizó la prueba de *t* de student para comparar entre grupos C-C (n=5) vs Caf-C (n=5) .C-C: control, Caf-C: Cafeteria-control, NS: no significativo.

Se realizó la correlación de los ácidos grasos pertenecientes a las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos con el peso al nacer. De todos los metabolitos evaluados, solamente el ácido palmitoleico (CE C16:1 n-7) se correlacionó de manera significativa ($p < 0.05$) con el peso al nacer. Dicha asociación fue negativa. Los resultados se ilustran en la **Figura 7**.

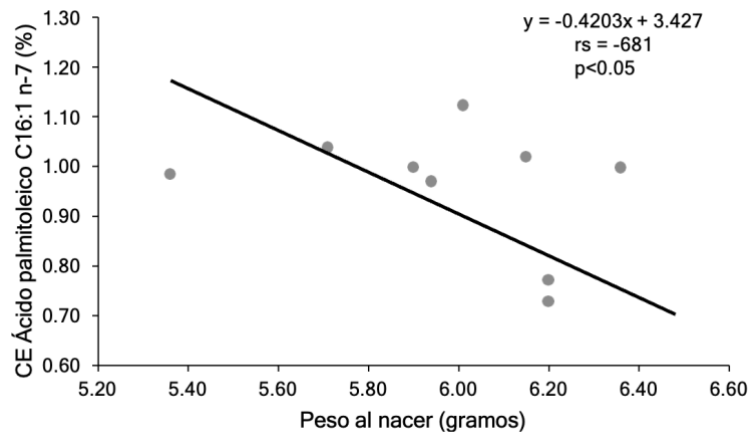


Figura 7. Correlación de CE Ácido Palmitoleico (C16:1 n-7) con el peso al nacer de ratas crías macho. Se presentan los resultados del análisis de correlación de Spearman ($p < 0.05$).

10.3. Examinar el efecto de la obesidad materna sobre los perfiles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de los recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes

Se reclutaron un total de 80 mujeres mexicanas gestantes, las características generales maternas y de los recién nacidos se encuentran descritas en la **Tabla 7**. Se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en el peso materno, IMCp, masa grasa y masa libre de grasa, siendo mayores en el grupo de sobrepeso / obesidad. Mientras que, en los recién nacidos no se observaron diferencias entre grupos en las variables de peso, talla y semanas de gestación.

Tabla 6. Características antropométricas de las madres mexicanas gestantes y recién nacidos

	Normopeso (n = 31)	Sobrepeso / Obesidad (n = 49)
Parámetros maternos		
Edad (años)	30.00 ± 5.51	30.55 ± 5.19
Peso (kg)	58.66 ± 7.89	72.22 ± 15.22 **
Talla (m)	1.57 ± 0.06	1.58 ± 0.06
IMCp (kg/m ²)	23.65 ± 2.98	28.99 ± 5.34 **
Masa grasa (kg)	22.44 ± 6.29	29.10 ± 10.30 **
Masa grasa (%)	35.91 ± 5.55	39.80 ± 5.33 **
Masa libre de grasa (kg)	22.32 ± 5.32	26.51 ± 7.86 **
Parámetros neonatos		
Semanas de gestación	38.65 ± 1.12	38.81 ± 1.30
Peso (g)	2904.65 ± 323.97	3090.12 ± 457.33
Talla (cm)	47.42 ± 1.73	48.07 ± 2.32

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Se realizó la prueba de *t* de student para comparar entre grupos normopeso (n=31) vs sobrepeso y/o obesidad (n=49). IMCp: Índice de masa corporal pregestacional. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Se observaron diferencias significativas en el tipo de parto o resolución en las mujeres mexicanas gestantes, con una mayor frecuencia de cesáreas en el grupo de madres con sobrepeso y obesidad (73.5%) en comparación con el grupo de madres con normopeso (58.1%) ($p < 0.05$) (**Figura 8**).

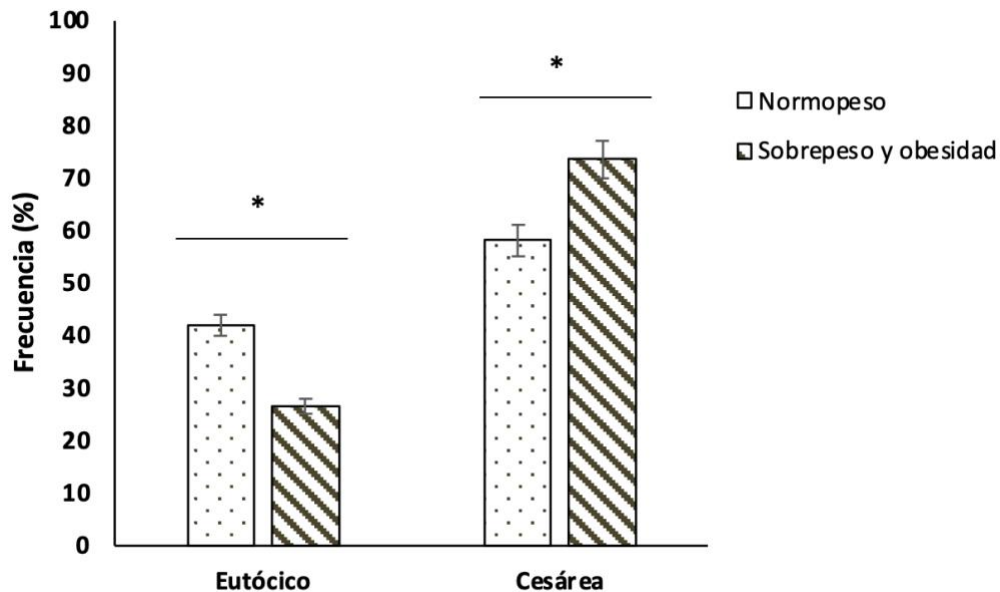


Figura 8. Comparación entre las clases de parto en mujeres mexicanas gestantes con normopeso y sobrepeso- obesidad. Los resultados se muestran como frecuencia de parto eutócico (normopeso = 13, sobrepeso y obesidad n=13) y cesárea (normopeso= 18, sobrepeso y obesidad= 36). Se realizó la prueba chi cuadrada(* $p < 0.05$) para determinar la diferencia entre grupos.

Se realizó la caracterización del perfil de cada fracción de lípidos evaluada, dependiendo de la presencia de los picos en el cromatograma en todas las muestras. Se identificaron 21 ácidos grasos entre ambas fracciones, las cuales se presentan en la **Figura 9**. Dependiendo del número de insaturaciones se clasificaron en tres grupos: saturados, monoinsaturados y poliinsaturados.

En la fracción de fosfolípidos se encontraron ácidos grasos de cadena media (MCFA), larga (LCFA) y muy larga VLCFA). Se presentan a detalle los nombres en la **Tabla 7**. De los ácidos grasos saturados el ácido caprílico C8:0 (MCFA) y el ácido palmítico C16:0 (LCFA) se presentaron en mayor concentración en el grupo de normopeso [12.18 ± 2.52 %; 29.02 (28.30 - 29.73 %)], en comparación con el grupo de sobrepeso y obesidad [10.21 ± 2.46 % ; 28.12 (26.15 - 29.24) %] ($p < 0.05$). Así mismo, se obtuvieron diferencias significativas en los ácidos grasos saturados totales (SFA), presentándose en mayor concentración en el grupo de normopeso [59.15 (54.45 - 61.18) %] en comparación con el grupo de sobrepeso

y obesidad [55.25 (51.91 - 57.84 %)]. De los ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) se encontraron diferencias significativas en el ácido nervónico C24:1 n-9 (VLCFA), teniendo mayor concentración en el grupo de sobrepeso y obesidad [0.16 (0.13 – 0.19) %] en comparación con el grupo de normopeso [0.14 (0.11 – 0.16) %] ($p < 0.05$). De los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) se encontró mayor concentración de ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (LCFA) y docosapentaenoico C22:5 n-3 (VLCFA) en el grupo de normopeso [0.09 (0.08 - 0.15) %; 0.30 (0.24 - 0.34) %] en comparación con el grupo de sobrepeso y obesidad [0.08 (0.07 - 0.11) %; 0.25 (0.17 - 0.31) %], mientras que el ácido araquidónico C20:4 n-6 y PUFAs totales fueron mayores en el grupo de sobrepeso y obesidad (12.28 ± 2.71 %; 31.38 ± 3.13 %) en comparación con el grupo de normopeso (10.84 ± 1.73 %; 30.21 ± 3.72 %).

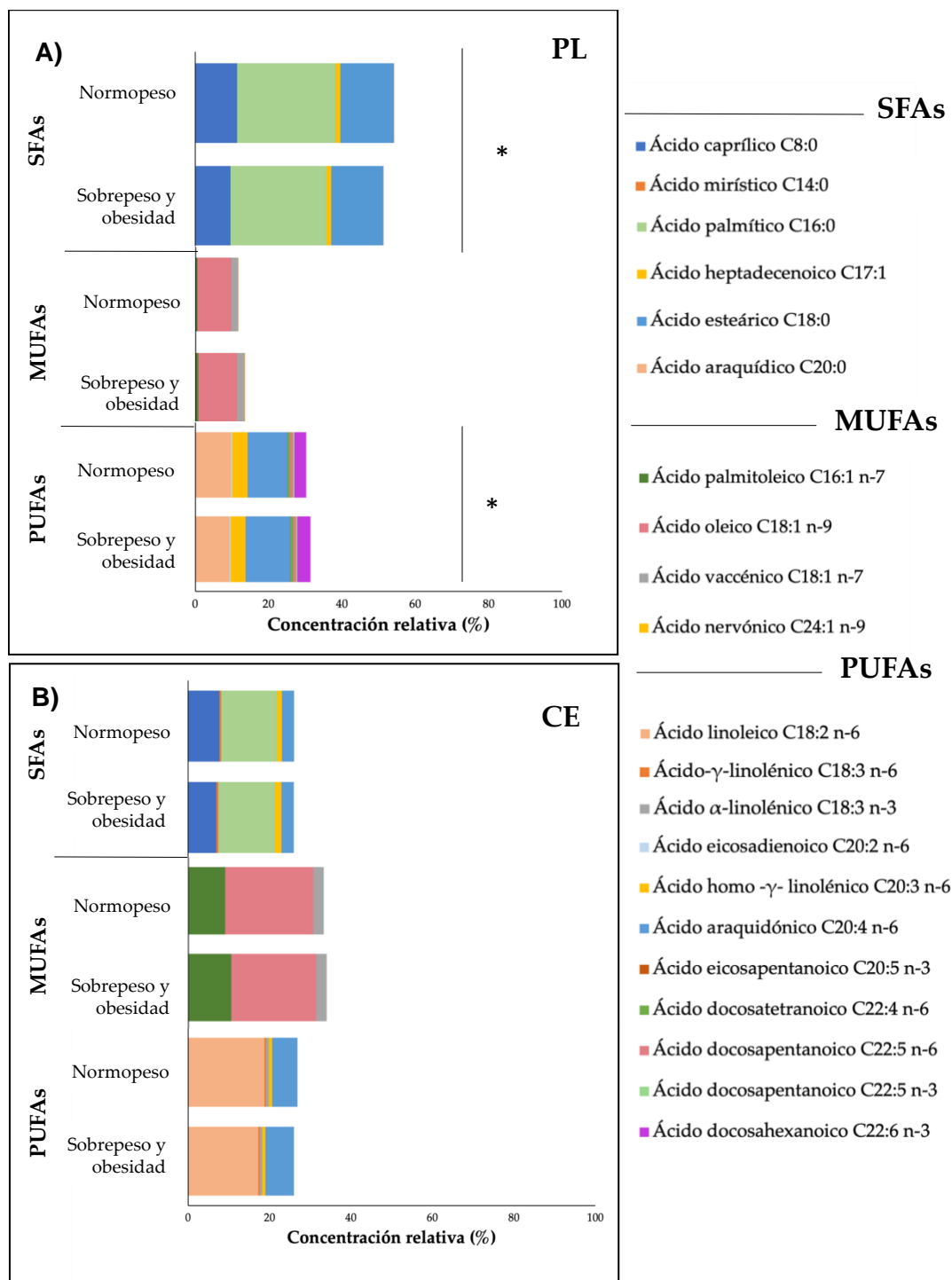


Figura 9. Distribución de ácidos grasos saturados (SFA), monoinsaturados (MUFA) y poliinsaturados (PUFA) **A)** Pertenecientes a las fracciones de fosfolípidos (PL) y **B)** ésteres de colesterol (CE). Los resultados se presentan como media del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se utilizó la prueba *t* de student para comparar entre grupos * $p < 0.05$.

Tabla 7. Concentración de ácidos grasos de la fracción de fosfolípidos en suero de cordón umbilical de recién nacidos.

Ácidos grasos	Normopeso (n = 31)	Sobrepeso / Obesidad (n = 49)
Ácidos grasos saturados totales (SFA)	59.15 (54.45 - 61.18)	55.25 (51.91 - 57.84) *
Ácido caprílico C8:0	12.18 ± 2.52	10.21 ± 2.46 *
Ácido palmítico C16:0	29.02 (28.30 - 29.73)	28.12 (26.15 - 29.24) *
Ácido esteárico C18:0	16.01 (14.51 - 16.64)	15.35 (14.19 - 16.34)
Ácido araquídico C20:0	0.13 (0.09 - 0.17)	0.13 (0.09 - 0.16)
Ácidos grasos monoinsaturados totales (MUFA)	10.82 (9.85 - 13.17)	11.59 (10.39 - 16.18)
Ácido palmitoleico C16:1 n-7	0.50 (0.43 - 0.67)	0.56 (0.47 - 0.64)
Ácido heptadecenoico C17:1	1.10 (0.97 - 1.56)	1.42 (1.16 - 1.59)
Ácido oleico C18:1 n-9	7.93 (7.22 - 9.85)	8.95 (7.71 - 13.06)
Ácido vaccénico C18:1 n-7	1.98 ± 0.53	2.14 ± 0.46
Ácido nervónico C24:1 n-9	0.14 (0.11 - 0.16)	0.16 (0.13 - 0.19) *
Ácidos grasos poliinsaturados totales (PUFA)	30.21 ± 3.72	31.38 ± 3.13 *
Ácido linoleico C18:2 n-6	7.75(6.53 - 10.92)	8.23 (7.04 - 10.05)
Ácido eicosadienoico C20:2 n-6	0.31 ± 0.07	0.33 ± 0.08
Ácido hommo- γ - linolenico C20:3 n-6	4.28 ± 0.99	4.04 ± 0.77
Ácido araquidónico C20:4 n-6	10.84 ± 1.73	12.28 ± 2.71 *
Ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3	0.09 (0.08 - 0.15)	0.08 (0.07 - 0.11) *
Ácido docosatetraenoico C22:4 n-6	0.62 ± 0.16	0.64 ± 0.13
Ácido docosapentaenoico C22:5 n-6	0.84 ± 0.29	0.85 ± 0.22
Ácido docosapentaenoico C22:5 n-3	0.30 (0.24 - 0.34)	0.25 (0.17 - 0.31) *
Ácido docosahexaenoico C22:6 n-3	3.19 ± 0.77	3.60 ± 1.17
n-3 total	3.61 ± 0.85	3.94 ± 1.22
n-6 total	25.68(24.84 - 26.96)	27.66 (24.91 - 29.23)
n-7 total	2.62 (1.99 - 3.15)	2.64 (2.42 - 3.01)
n-9 total	8.03(7.31 - 10.02)	9.19 (7.89 - 13.21)
n-6 / n-3 ratio	7.63 (7.06 - 8.88)	7.27 (5.98 - 9.28)

Los resultados se expresan como media \pm desviación estandar o mediana y rango intercuartil (RI) del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se realizó la prueba U de Mann-Whitney o t de student para comparar entre grupos: Normopeso (n = 31) vs sobrepeso y obesidad (n = 49). * $p < 0.05$.

De la fracción de ésteres de colesterol (**Tabla 8**) se encontraron diferencias significativas en el ácido mirístico C14:0 y heptadecenoico C17:1. Ambos LCFA, se presentaron en mayor concentración en el grupo de sobrepeso y obesidad [0.53 (0.43 - 0.68) %; 1.93 \pm 0.77 %] ($p < 0.05$). Mientras que, de los ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linolénico C18:3 n-3 (LCFA) se presentó en mayor concentración en el grupo de normopeso [15.56 (13.49 - 23.31) %] en comparación con el grupo de sobrepeso y obesidad [14.40 (12.72 - 18.17) %].

De las sumatorias de los diferentes tipos de ácidos grasos, los n-3 totales fueron mayores en el grupo de normopeso [0.51 (0.36 – 0.86) %] en comparación con el grupo de sobrepeso y obesidad [0.35 (0.27 – 0.68) %], mientras que el ratio n-6/n-3 fue mayor en el grupo de sobrepeso y obesidad [76.00 (55.20 - 109.97) %] en comparación con el grupo de normopeso [58.99 (52.14 – 74.71) %].

Tabla 8. Concentración de ácidos grasos de la fracción de ésteres de colesterol en suero de cordón umbilical de recién nacidos.

Ácidos grasos	Normopeso	Sobrepeso / Obesidad
Ácidos grasos saturados totales (SFA)	30.94 ± 3.67	30.49 ± 3.29
Ácido caprílico C8:0	9.64 ± 3.63	8.70 ± 2.96
Ácido mirístico C14:0	0.47 (0.36 - 0.55)	0.53 (0.43 – 0.68) *
Ácido palmítico C16:0	16.26 (15.23 – 18.11)	17.04 (15.55 – 18.73)
Ácido esteárico C18:0	3.83 (3.33 - 4.44)	3.82 (3.53 - 4.51)
Ácidos grasos monoinsaturados totales (MUFA)	42.19 ± 5.12	43.52 ± 4.73
Ácido palmítico C16:1 n-7	11.07 ± 3.90	12.88 ± 4.32
Ácido heptadecenoico C17:1	1.52 ± 0.76	1.93 ± 0.77 *
Ácido oleico C18:1 n-9	26.05 (24.96 - 27.89)	25.06 (23.18 - 27.23)
Ácido vaccénico C18:1 n-7	3.28 (2.54 - 3.71)	3.24 (3.02 - 3.43)
Ácidos grasos poliinsaturados totales (PUFA)	25.3 (22.33 - 31.8)	24.14 (22.03 - 27.71)
Ácido linoleico C18:2 n-6	15.56 (13.49 - 23.31)	14.40 (12.72 – 18.17)
Ácido γ -linolenico (ALA) C18:3 n-6	0.38 ± 0.13	0.38 ± 0.13
Ácido linolenico (C18:3 n-3)	15.56 (13.49 – 23.31)	14.40 (12.72 – 18.17) *
Ácido hommo- γ -linolenico (C20:3 n-6)	0.81 ± 0.29	0.85 ± 0.23
Ácido araquidónico C20:4 n-6	6.25 ± 2.02	6.99 ± 2.09
n-3 totales	0.51 (0.36 – 0.86)	0.35 (0.27 – 0.68) *
n-6 totales	24.81 (21.63 – 30.21)	23.84 (21.84- 27.33)
n-7 totales	14.21 ± 4.16	16.08 ± 4.53
n-9 totales	26.05 (24.96 – 27.89)	25.06 (23.18 – 27.23)
n-6 / n-3 ratio	58.99 (52.14 – 74.71)	76.00 (55.20 - 109.97) *

Los resultados se expresan como media ± desviación estandar o mediana y rango intercuartil (RI) del porcentaje de la composición total de ácidos grasos. Se realizó la prueba U de Mann-Whitney o t de student para comparar entre grupos: Normopeso (n = 31) vs sobrepeso y obesidad (n = 49). * $p < 0.05$.

10.4. Correlacionar el peso al nacer y peso pregestacional materno con los perfiles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes

En relación al peso al nacer, no se encontraron diferencias significativas en los recién nacidos en el grupo con normopeso (2904.65 ± 323.97 g) en comparación con el grupo de sobrepeso y obesidad (3090.12 ± 457.33 g). Se llevó a cabo el análisis de correlación de Spearman entre el peso al nacer y los ácidos grasos de las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos, no encontrando correlaciones significativas entre variables.

Se realizó otro análisis de correlación de Spearman entre el peso materno pregestacional y los ácidos grasos pertenecientes a ambas fracciones estudiadas. Se encontraron correlaciones significativas positivas entre el peso materno y el ratio CE n-6/n-3 (**Figura 10A**), ácido eicosadienoico PL C20:2 n-6 (**Figura 10C**), ácido araquidónico PL C20:4 n-6 (**Figura 10D**) y ácido nervónico PL C24:1 n-9 (**Figura 10F**). Mientras que, el peso materno se correlacionó negativamente ($p < 0.05$) con ácido caprílico PL C8:0 (**Figura 10B**), ácido eicosapentaenoico PL C20:5 n-3 (**Figura 10E**), ácido docosapentaenoico PL C22:5 n-6 (**Figura 10G**) y ácidos grasos saturados PL SFAs (**Figura 10H**). En la **Figura 10** se presentan las gráficas de las variables así como el coeficiente de correlación de cada una.

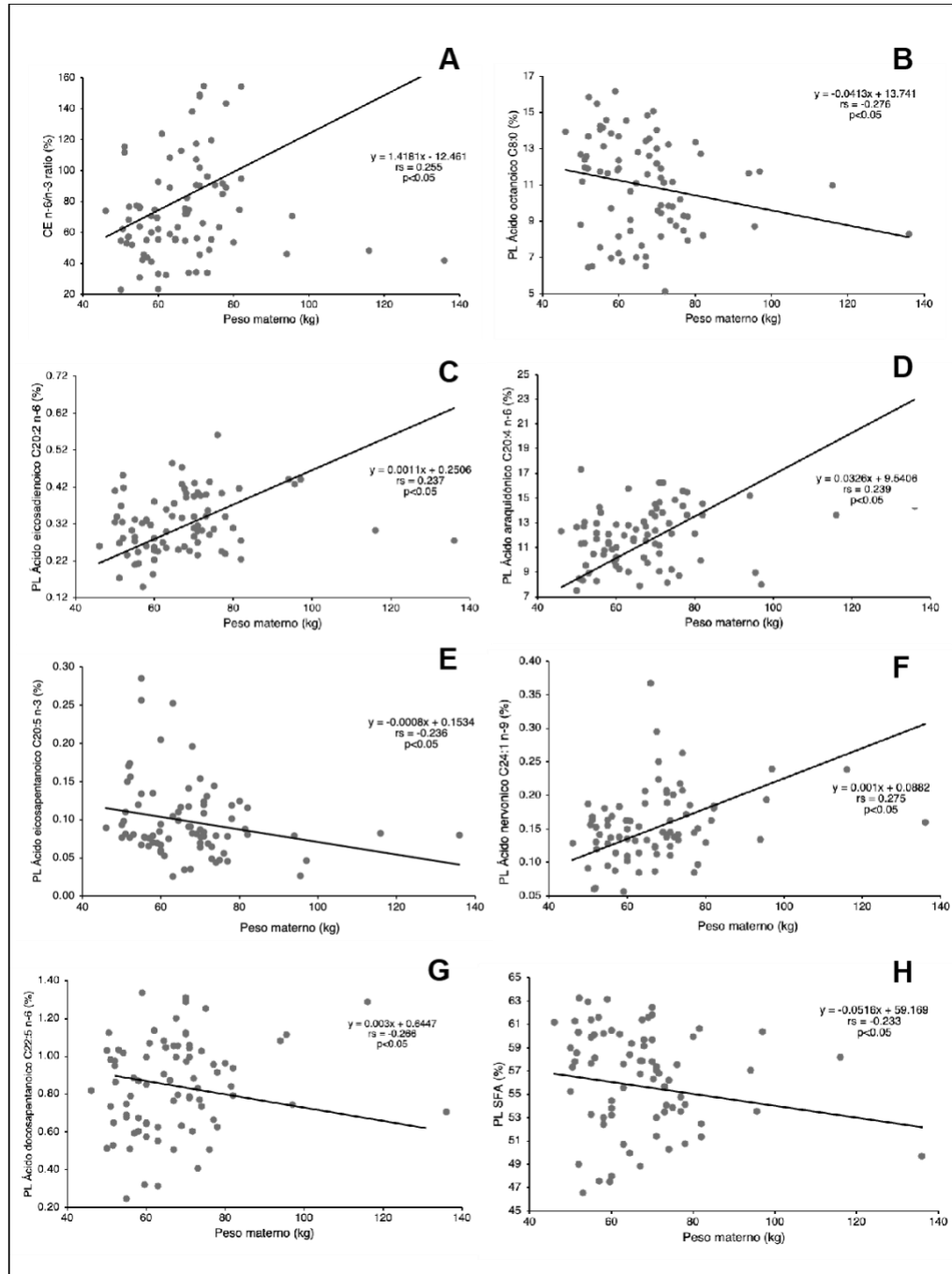


Figura 10. Análisis de correlación de Spearman entre el peso pregestacional (kg) en mujeres mexicanas gestantes y de los ácidos grasos séricos en las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos.

11. DISCUSIÓN

En México, se ha reportado una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres en edad fértil, así mismo existe un elevado consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares. Lo anterior proporciona un ambiente intrauterino adverso que puede programar a la descendencia a desarrollar enfermedades metabólicas en la etapa adulta (Marciniak et al., 2017). Estudios recientes han evidenciado que existe un metabotipo asociado a la presencia de obesidad y resistencia a la insulina en etapa adulta, caracterizado por alteración en los perfiles de ácidos grasos (Park et al., 2014). Sin embargo, la literatura que reporta la presencia de este metabotipo en edades tempranas es limitada. Por lo cual, el objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la obesidad materna sobre los niveles de ácidos grasos en suero de ratas crías macho y de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes. El modelo clínico nos permitió conocer la influencia de la obesidad materna en etapa temprana y el modelo animal la influencia de la obesidad pregestacional en la descendencia en etapa adulta.

11.1. Modelo animal

11.1.1. La obesidad materna inducida por la dieta modifica el perfil de ácidos grasos séricos de la fracción de fosfolípidos en ratas crías macho.

Este estudio pretende simular el impacto de la obesidad materna en el perfil sérico de ácidos grasos de la fracción de fosfolípidos de la descendencia adulta. Se ha observado que una dieta hipercalórica durante la etapa perinatal está asociada con un peso elevado al nacer de las crías (Robbi et al., 2018). Sin embargo, otros estudios han reportado que una dieta de cafetería se puede asociar con un peso normal o bajo peso al nacer (Pomar et al., 2017). Así, los estudios en modelos animales han contribuido a la comprensión de los efectos

de la dieta y estado nutricional materno en la descendencia, sin embargo, existen factores como el periodo (pregestacional, perinatal, lactancia), así como el tipo de dieta (alta en grasa, de cafetería), especie y sexo del animal, que deben ser considerados para un mejor análisis (Ribaroff et al., 2017).

Este estudio incluye un modelo animal de dieta materna pregestacional y su efecto en la descendencia adulta. Por lo tanto, las crías macho fueron alimentadas con dieta estándar para un mayor control de los factores condicionantes de la programación fetal.

Distintos estudios han evaluado el peso al nacer como un indicador clave en el efecto de la programación fetal. Sin embargo, este parámetro no siempre se ve afectado, se ha reportado que en modelos murinos la obesidad materna no afecta el peso al nacer, lo anterior, puede ser debido a que los roedores nacen inmaduros en comparación con los humanos, y en los humanos la mayor ganancia de tejido adiposo se da durante las últimas semanas gestación (Menting et al., 2019).

Además del peso al nacer, se han empezado a emplear otros biomarcadores como el perfil de ácidos grasos para evaluar la salud o el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Se considera que el tejido adiposo contiene el reservorio que nos indica la situación del metabolismo lipídico a largo plazo, sin embargo, medirlo resulta invasivo al tener que realizar biopsias. Después del tejido adiposo, los fosfolípidos se han reportado que proveen un buen reflejo de la ingesta dietética a largo plazo (semanas), así como el metabolismo endógeno (Furtado et al., 2019).

Entre los ácidos grasos de la fracción de fosfolípidos, con diferencia significativa entre grupos, dos MCFA fueron mayores ($p < 0.05$) en el grupo Caf-C, el ácido caprílico (C8:0) y el ácido cáprico (C10:0). La literatura con relación a estos tipos de ácidos grasos resulta controversial, debido a que se le han adjudicado efectos benéficos, como es el incremento del gasto energético y sensibilidad a la insulina así como disminución de colesterol y tejido adiposo (H. Li et al., 2018). Cabe

destacar que en relación al C8:0 en los mamíferos, la fuente principal es la leche materna, se ha reportado que en ratas este ácido graso forma parte del 5 - 6% de los ácidos grasos circulantes totales y que un elevado consumo de aceite de palma (característica de la dieta de cafetería consumida por las madres) puede aumentar la ingesta dietética de C8:0 total (Hougland, 2019). Lo anterior sugiere que el aumento de C8:0 en el grupo Caf-C pudo haberse relacionado con el consumo de la dieta de cafetería materna en la etapa pregestacional. Se ha reportado en estudios en modelos animales que C8:0 puede acilar a la grelina a través de la enzima grelina o-aciltransferasa, volviéndola así en su manera activa para posteriormente unirse al receptor de la hormona de crecimiento (GHSR-1) y ejercer su efecto orexigénico, lo que podría promover el desarrollo de obesidad (Lemarié et al., 2018).

En relación a los MCFA, se reporta que la principal fuente de estos ácidos grasos es la alimentaria, sin embargo, en nuestro modelo la descendencia se alimentó con dieta estándar durante toda su vida, lo cual pone en manifiesto la posibilidad de un aumento en la síntesis endógena de ambos ácidos grasos (C8:0, C10:0). La literatura en relación a la síntesis endógena de ambos ácidos grasos es limitada, ya que el principal objetivo de la mayoría de los estudios reportados, en relación a dichos ácidos, es evaluar el efecto de la suplementación de MCFA en diferentes parámetros biológicos. A pesar de lo anterior, otro factor que podría estar implicado en una mayor síntesis de estos ácidos grasos es la microbiota intestinal, se ha reportado que la población de la microbiota empieza incluso *in utero* y puede influenciar el metabolismo lipídico en las crías (Dreisbach et al., 2022).

Entre los estudios que han reportado los efectos biológicos de la suplementación con MCFA en modelos murinos se encuentra el de Zhang y colaboradores, en el cual, dividieron en tres grupos a ratas con obesidad y les administraron una dieta alta en grasas mezclada con 2% de ácido caprílico (C8:0), 2% de ácido caprílico (C10:0), o 2% de ácido oléico (C18:1 n-9). Se observó que a la semana 8 hubo un aumento significativo de colesterol HDL así como el índice HDL-c/LDL-c en

los grupos a los que se les administró C8:0 y C10:0, comparado con el grupo de ácido oléico C18:1 n-9 (Zhang et al., 2018).

Los MCFA obtenidos a través de la dieta (o sintetizados por bacterias intestinales) pueden circular en el organismo y cruzar la barrera hematoencefálica donde los astrocitos los oxidan para obtener energía o pueden adsorberse a través de la pared intestinal y transferirse al hígado donde se unen a otras moléculas o se oxidan (β -oxidación) para producir energía. En este proceso se generan cuerpos cetónicos como β hidroxibutirato, acetoacetato y acetona, estas moléculas se han estudiado por su posible efecto terapéutico en enfermedades neuronales (epilepsia y enfermedad de alzheimer) (Augustin et al., 2018). Así mismo, en un estudio realizado por Geng y colaboradores administraron 3 tipos de dieta: normal, isocalórica alta en grasa, isocalórica alta en grasa con MCFA (67% C8:0, 23% C10:0 y 10% otros MCFA) a ratones. Después de 6 semanas se observó que el grupo con dieta isocalórica alta en grasa con MCFA presentó menor ganancia corporal, menor peso y masa grasa, sin afectar su ingesta, además, los niveles de glucosa e insulina en ayuno, así como los resultados del test de tolerancia a la glucosa e índice HOMA-IR, fueron menores en comparación con el grupo alimentado con dieta isocalórica alta en grasa, y similares al grupo control. Así mismo, el grupo con dieta enriquecida en MCFA mostró niveles menores de NF-kB p65 en hígado y menor expresión de NF-kB p65 fosforilada, lo que podría explicar el efecto protector de los MCFA al disminuir la respuesta inflamatoria en comparación con una dieta alta en grasa (Geng et al., 2016). Mientras tanto, en un estudio experimental, células periféricas mononucleares humanas se estimularon con C8:0 y C10:0 de manera separada, se observó que la estimulación con C10:0 aumentó significativamente la producción de IL-1 β e IL-6, en comparación con las células estimuladas con C8:0 (Sam et al., 2021). Lo que pone en evidencia que a pesar de que ambos ácidos grasos se clasifican en el mismo grupo (MCFA), los efectos pueden ser diferentes. En nuestro modelo, los niveles elevados de C8:0 y C10:0 en el grupo Caf-C, podrían deberse a alteraciones en la microbiota derivadas de

la dieta materna, sin embargo, para una mayor comprensión acerca del efecto que ejercen es necesario evaluar otras variables relacionadas a la inflamación u hormonas orexigénicas.

El ácido mirístico C14:0 fue mayor en el grupo Caf-C, este tipo de ácido graso puede obtenerse a través de la dieta al consumir alimentos ricos en aceite de coco, palma y leche, también puede sintetizarse de manera endógena al metabolizar el ácido palmítico (C16:0) a través de la β -oxidación o al elongar el ácido láurico (C12:0) (Olivieri et al., 2020). En cuanto al efecto biológico que ejerce, se ha reportado que en personas con enfermedades cardiovasculares se encuentra elevado, por lo cual en un estudio realizado por Olivieri y colaboradores, evaluaron *in vitro* el efecto de la administración de diferentes ácidos grasos en células hepáticas (HepG2). Los autores observaron que las células incubadas con C14:0 mostraron mayor cantidad de triglicéridos y apolipoproteína CIII (APOCIII) ($p < 0.05$), también observaron mayores niveles de expresión de ARNm de APOCIII ($p < 0.05$). Lo anterior supone que C14:0 podría estar implicado en la patología de enfermedades cardiovasculares al incrementar la expresión de APOCIII, componente de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) asociadas a la formación de placas aterogénicas (Olivieri et al., 2020). A pesar de lo anterior, también se ha reportado que la activación de la proteína de estimulación de genes de interferón (STING, por sus siglas en inglés), juega un papel relevante en la respuesta inmune al inducir la producción de citoquinas que se relacionan con autofagia, muerte celular y modulación del metabolismo de lípidos, al inhibir la desaturasa 2 de ácidos grasos (FADS2, por sus siglas en inglés) responsable de añadir insaturaciones en un ácido graso (Z. Zhang et al., 2022). Se ha postulado que el estrés mitocondrial (como aquel que existe en enfermedades metabólicas e infecciones virales) activa la acción de STING, sin embargo, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) pueden inhibir la actividad STING promoviendo así, un efecto benéfico en la inflamación asociada a esta proteína (Vila et al., 2022). Jia y colaboradores realizaron un estudio en el que evaluaron la actividad de STING

en ratones después de la administración de C14:0 e inducción de infección viral. Los autores observaron que C14:0 promovió la autofagia pero disminuyó la producción de TNF- α e IL-6. Los ratones tratados con C14:0 mostraron mayor supervivencia comparado con aquellos infectados sin suplementación de C14:0, lo que supone que C14:0 podría ejercer un rol en atenuar los efectos de STING, esto al promover la miristolación de ARF1 (Factor 1 de ribosilación de ADP, regulador que controla el tráfico de membrana) que facilita la autofagia dependiente de STING y su consecuente destrucción (Bai et al., 2020; Jia et al., 2023; Z. Zhang et al., 2022).

La composición de ácidos grasos séricos en los fosfolípidos pueden ser un indicador de los ácidos grasos en el sistema nervioso, las membranas neuronales y los fosfolípidos cerebrales (Q. Li et al., 2019). En el grupo C-C, el ácido lignocérico (C24:0), así como el ácido nervónico (C24:1 n-9) se encontraron elevados, estos ácidos grasos poseen funciones relevantes a nivel cerebral. El C24:0 es el componente principal de los cerebrósidos, mientras que el ácido nervónico se une a esfingosinas, ambas moléculas son relevantes en la transmisión neuronal (Blanco & Blanco, 2017). En modelos animales se ha reportado que una malnutrición en la etapa de la gestación ya sea por una inadecuada ingesta calórica o por deficiencia de hierro, provocan una disminución en ambos ácidos grasos en la descendencia lo cual podría tener implicaciones en el desarrollo neuronal (Larkin et al., 1986; Yeh, 1988). En nuestro estudio los niveles elevados de ambos ácidos grasos en el grupo C-C podrían ser indicadores de una adecuada formación cerebral durante la gestación, sin embargo, más estudios deben hacerse al respecto, ya que la literatura en relación a ambos ácidos grasos y la implicación en modelos animales es escasa.

Contrario a lo que hubieramos esperado el ácido araquidónico (C20:4 n-6), se presentó en mayores concentraciones en el grupo C-C, este ácido graso se ha relacionado con la generación de un ambiente proinflamatorio, al ser precursor de prostaglandinas y leucotrienos, y se ha reportado en estudios clínicos que se encuentra elevado en personas con obesidad e hígado graso no alcohólico

(Sonnweber et al., 2018). A pesar de lo anterior, Gundala y colaboradores indujeron diabetes tipo 2 a ratas wistar mediante estreptozotocina, y observaron que la suplementación con C20:4 n-6 restauró la glucemia, los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), así mismo, aumentó la sensibilidad a insulina. Lo anterior se puede explicar debido a que el grupo suplementado con C20:4 n-6 también presentó mayores niveles de lipoxina A4 (LXA4), esta molécula es parte del grupo de mediadores especializados proresolutivos (SPM, por sus siglas en inglés), conocidos así debido a que su principal función es resolver la inflamación y producir homeostasis (Gundala et al., 2018). Por lo anterior, C20:4 n-6 puede tener funciones antiinflamatorias así como proinflamatorias en el organismo, se ha reportado que en enfermedades cardiovasculares puede existir una alteración a nivel enzimático lo que promueve la mayor formación de eicosanoides inflamatorios derivados de C20:4 n-6 en lugar de SPM (Kotlyarov, 2022).

11.1.2. La obesidad materna inducida por la dieta modifica el perfil de ácidos grasos séricos de la fracción de ésteres de colesterol en ratas crías macho.

Los ésteres de colesterol se producen en el organismo mediante la transferencia de ácidos grasos de los fosfolípidos a estas moléculas, ya sea por la enzima lecitina colesterol acil transferasa (LCAT) que transfiere un ácido graso de la segunda posición (normalmente poliinsaturado) o por la enzima acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT), dando como resultado una especie lipídica que es particularmente rica en ácidos grasos poliinsaturados (Furtado et al., 2019).

El ácido heptadecenoico C17:1 se encontró en mayor concentración en el grupo Caf-C, en relación a este ácido graso, la literatura es reducida y existe un mayor enfoque a C17:0. El ácido heptadecanoico C17:0 se encuentra en pequeñas cantidades en la grasa y leche de rumiantes, sus derivados insaturados como C17:1 se encuentran en las mismas fuentes pero en menor concentración, por lo anterior se ha aceptado como un biomarcador de consumo de lácteos; se ha

reportado que estos ácidos grasos se producen en la fermentación microbiana en rumiantes así como en la lipogénesis *de novo* bacteriana y posteriormente se transfiere al metabolismo del huésped (Pfeuffer & Jaudszus, 2016). Se ha reportado también que en ciertos trastornos del metabolismo puede encontrarse elevado, en un estudio realizado en ratas Sprague Dawley se observó que aquellas a las que se indujo esteatosis hepática no alcohólica presentaron mayores niveles de C17:0, y en relación a C17:1 no hubieron diferencias significativas entre grupos, lo anterior, posiblemente debido a una alteración en el metabolismo lipídico (Maciejewska et al., 2019). Lo anterior resulta relevante ya que en nuestro estudio se podría hipotetizar que este aumento es debido a cambios en la microbiota asociada a la alimentación materna así como alteraciones en algunos órganos como el hígado.

Contrario a lo que se esperaba, el ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (EPA) se presentó en mayor proporción en el grupo Caf-C. Este ácido graso proviene de la elongación de su precursor el ácido α -linolénico C18:3 n-3 (ALA), la elongación se realiza a través de desaturasas delta 5 y delta 6, para formar ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (EPA) y ácido docosahexaenoico C22:6 n-3 (DHA), respectivamente. El ácido α -linolénico se obtiene principalmente a través de la dieta alimentaria, por lo cual, se considera un ácido graso esencial. En nuestro estudio, se administró dieta control en ambos grupos y no hubo diferencia en la ingesta alimentaria. Se presentó una mayor proporción de α -linolénico en el grupo Caf-C a pesar de que dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas, lo que apuntaría a una posible mayor acción de la enzima implicada en convertir ácido α -linolénico en ácido eicosapentaenoico. Lo anterior podría deberse a la elevación de otros ácidos grasos, como es el caso de C14:0 (que fue mayor en el grupo Caf-C). En un estudio realizado por Rioux y colaboradores, administraron a ratas Sprague Dawley cinco tipos de dietas, todas tenían la misma cantidad de ácido α -linolénico (1.3% de total de ácidos grasos) y ácido linoleico C18:2 n-6 (7% del total de ácidos grasos), las dietas fueron isocalóricas y se diferenciaban en la cantidad de ácido mirístico C14:0 (0%, 5%, 10%, 20% y

30% de la ingesta dietética). Se observó que en el grupo al cual se le administró C14:0 al 30% presentó mayores niveles de ácido docosahexaenoico C22:6 n-3 (DHA) en plasma y al 10% ocasionó mayores niveles de actividad en desaturasa delta 6. Los autores explicaron que lo anterior pudo haberse debido a que las dietas adicionadas con C14:0 presentaron menores niveles de ácido oleico, el ácido oleico también es un sustrato para la delta 6 desaturasa al formar ácido octadecadienoico C18:2 n-9, por lo cual al haber menos ácido oleico como sustrato la enzima tuvo mayor actividad sobre el ácido α -linolénico y por consiguiente mayor formación de derivados n-3 como es el caso de ácido docosahexaenoico C22:6 n-3 (DHA) (Rioux et al., 2008). Cabe destacar que, a pesar de no haber diferencia significativa, el grupo Caf-C presentó menores niveles de ácido oleico C18:1 n-9, lo cual indicaría que la mayor concentración de ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (EPA) en el grupo Caf-C podría deberse a adaptaciones enzimáticas debido a la mayor concentración de C14:0 y menor concentración de C18:1 n-9.

El grupo Caf-C presentó mayores concentraciones de n-3 totales, lo anterior debido a la mayor concentración de ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (EPA), explicado previamente. Así mismo, el grupo C-C al presentar menores niveles de n-3 totales presentó mayor nivel de n-6/n-3 ratio, este índice se ha asociado a mayores enfermedades metabólicas debido a que los ácidos grasos n-6 son precursores de eicosanoides relacionados con procesos inflamatorios, sin embargo, el mayor índice en el grupo C-C no necesariamente significa que exista mayor inflamación, sino que pone en evidencia las adaptaciones en el metabolismo lipídico generadas en el grupo Caf-C al compararlas con el grupo C-C.

11.1.3. El peso al nacer se correlaciona negativamente con el ácido palmitoleico.

De las fracciones de ésteres de colesterol y fosfolípidos, solamente el ácido palmítico CE C16:1 n-7 se correlacionó negativamente con el peso al nacer. Es decir, a menor peso al nacer mayor cantidad de CE C16:1 n-7 en etapa adulta. A pesar de no haber diferencia significativa entre grupos en el peso al nacer, se ha reportado que tanto un bajo peso así como un exceso de peso al nacer se correlacionan con mayor riesgo de enfermedades metabólicas en etapas posteriores, posiblemente a través de un mecanismo compensatorio que disminuye el gasto energético y la acumulación de tejido adiposo (Ramírez-Vélez, 2012). En relación con C16:1 n-7 la literatura que reporta la relevancia en la salud y enfermedad de este ácido graso no es concluyente. En modelos animales al administrar este ácido graso se han observado mejoras en el metabolismo de glucosa, sin embargo, en estudios clínicos de cohorte se han asociado niveles elevados en suero con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Bermúdez et al., 2022; Lankinen et al., 2015). En un estudio realizado por Man-Chin y colaboradores, se observó que niños con obesidad abdominal presentaron mayores niveles de C16:1 n-7 y SCD1, a su vez, ambas variables se correlacionaron positivamente con la presencia de resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia y mayor riesgo cardiometabólico. La producción de C16:1 n-7 está regulada por la actividad de la enzima esteroil-CoA desaturasa 1 (SCD1) y es un producto importante de la lipogénesis *de novo*. En un estudio realizado por Hua y colaboradores, se observó que una dieta alta en grasas administrada en ratones aumentó la expresión de SCD1 en hígado y aumentó la cantidad de tejido adiposo; se ha reportado que la expresión de SCD1 en el hígado se encuentra regulada positivamente por la ingesta de SFAs y negativamente por PUFAs (Hua et al., 2021). Dado lo anterior, creemos que la dieta ingerida en la etapa pregestacional en nuestro modelo, al ser rica en grasas saturadas pudo afectar a la descendencia a nivel enzimático, lo cual provocaría un aumento en la actividad de SCD1 y por consiguiente mayor producción de C16:1 n-7. La correlación entre el bajo peso al nacer y mayores niveles C16:1 n-7 podría también representar parte de las adaptaciones de la descendencia generadas para acumular mayor tejido adiposo. A pesar de todo lo anterior,

C16:1 n-7 no presentó diferencias entre grupos, lo cual podría sugerir que estas adaptaciones enzimáticas fueron contrarrestadas por la dieta control ingerida en la descendencia.

11.1.4. La programación de la alteración del perfil de ácidos grasos en la descendencia adulta de ratas hembra con obesidad pregestacional inducida por la dieta puede prevenirse.

En nuestro estudio, los ácidos grasos elevados en el grupo Caf-C todavía siguen en investigación para poder dilucidar los efectos en la salud o enfermedad, por lo cual, no podemos afirmar que una dieta de cafetería en la etapa pregestacional afectó de manera negativa en este modelo. Lo anterior pudo deberse a que la dieta de cafetería se administró únicamente durante la etapa pregestacional, además, las crías se alimentaron con dieta control hasta la etapa adulta, lo que pudo disminuir los efectos negativos en la descendencia. Keheler y colaboradores, reportaron que en un modelo animal, una dieta materna alta en grasa afecta principalmente a la descendencia a nivel de expresión génica, sin embargo, la dieta y el sexo de la descendencia tiene un efecto mayor en la instauración de fenotipos de enfermedades metabólicas ejerciendo un mayor impacto en crías hembras y cuando éstas también tenían una alimentación alta en grasa (Keleher et al., 2018). Similar a lo reportado por otro autor en un modelo murino, en el que se concluyó que la programación de un fenotipo intolerante a la glucosa solamente se observó cuando la cría consumió igualmente una alimentación altamente calorífica (Akyol et al., 2012).

Lo anterior, resulta relevante ya que pone un especial énfasis en los cambios de estilo de vida en la descendencia, así como las intervenciones en la etapa de gestación y lactancia para disminuir el riesgo del desarrollo de enfermedades metabólicas. Tal es el caso del estudio reportado por Castro y colaboradores, en el cual administraron dieta de cafetería o estándar a ratas hembra por tres meses, después administraron dieta control a ambos grupos por un mes y posteriormente ocurrió el apareamiento. Se observaron las crías por 4 meses posterior a la lactancia materna y administración de dieta estándar. Los

resultados de este estudio mostraron que no hubieron diferencias significativas en la acumulación de grasa y niveles de leptina en la descendencia, lo que sugiere que la normalización alimentaria en la descendencia así como la lactancia materna pudieron haber revertido los efectos epigenéticos provocados por la presencia de obesidad materna pregestacional (Castro et al., 2017). A pesar que nuestro estudio tuvo un diseño experimental diferente, podríamos deducir que un efecto parecido fue provocado al normalizar la dieta materna durante la lactancia y en la descendencia.

11.2. Modelo clínico

11.2.1. **La presencia de sobrepeso y obesidad materna impacta en el tipo de parto pero no en el peso al nacer de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes.**

Como era de esperarse, encontramos mayor cantidad de masa grasa en el grupo de mujeres con sobrepeso y obesidad, a su vez, encontramos una mayor proporción de cesáreas en este grupo. La relevancia de lo anterior radica en que el tejido adiposo materno puede proveer de mayores cantidades de lípidos a la circulación fetal y a la placenta, lo cual, puede generar un ambiente lipotóxico e inflamatorio, lo cual, podría afectar el desarrollo óptimo del bebé (Saben et al., 2014).

Contrario a lo que esperábamos, no observamos diferencias significativas en el peso al nacer entre los grupos de madres con sobrepeso y obesidad. Esto fue similar a lo reportado por Mitanchez y colaboradores en un estudio realizado con 222 madres con normopeso y 226 con obesidad. Se encontró que no hubo diferencias significativas entre grupos en relación al peso al nacer pero sí en el tejido adiposo de los recién nacidos (Mitanchez et al., 2017). El peso al nacer se ha reportado como un indicador de programación metabólica y es la principal medida antropométrica que se lleva a cabo en centros de salud públicos y privados, sin embargo, los resultados mencionados anteriormente demuestran la relevancia de utilizar otras mediciones antropométricas, así como generar otros biomarcadores que sean más sensibles a los cambios metabólicos.

También observamos que la presencia de sobrepeso y obesidad influyó en el tipo de parto en las mujeres mexicanas gestantes, existiendo mayor frecuencia ($p < 0.05$) de cesáreas en el grupo con sobrepeso y obesidad. Se ha reportado que el riesgo de tener cesárea es mayor en mujeres con mayor IMC (Riley et al., 2018). En un estudio realizado por Changzheng y colaboradores se realizaron seguimientos a 22,068 individuos que nacieron de 15,271 mujeres, durante los 9

-14 años y 20-28 años. En el estudio se observó que el nacer vía cesárea aumentó un 13% el riesgo de desarrollar diabetes, mientras que un parto eutócico disminuyó el riesgo de desarrollar obesidad en un 31%. Se realizaron análisis intrafamiliares y se concluyó que los nacidos por cesárea tuvieron un 64% más riesgo de desarrollar obesidad que sus hermanos nacidos vía vaginal o eutócica (Yuan et al., 2016).

Los mecanismos a través de los cuales la vía de nacimiento puede aumentar el riesgo de desarrollar obesidad todavía siguen en estudio, sin embargo, una creciente evidencia apunta que uno de los principales factores podría ser la microbiota intestinal (Yuan et al., 2016). El modo de parto se asocia con la diversidad de la microbiota intestinal en la descendencia, Los recién nacidos por vía vaginal son colonizados por bacterias vaginales y gastrointestinales maternas, mientras que los recién nacidos por cesárea son colonizados por bacterias ambientales, como resultado, los recién nacidos por cesárea albergan una microbiota intestinal con menor diversidad y menor abundancia de *Bifidobacterias* y *Bacteroides spp*, que han demostrado ser protectores contra la obesidad (Chavarro et al., 2020).

11.2.2. La presencia de sobrepeso y obesidad materna altera los niveles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de la fracción de ésteres de colesterol de recién nacidos.

En nuestro estudio observamos mayores niveles ($p < 0.05$) de ácido α -linolénico C18:3 n-3 en el grupo con normopeso, a su vez, este ácido graso fue el único incluido en el perfil perteneciente a la familia n-3, por lo cual, al hacer la sumatoria de n-3 totales también se observó una diferencia significativa. Aunado a lo anterior, observamos un mayor índice de n-6/n-3 en el grupo con sobrepeso y obesidad. C18:3 n-3 es un ácido graso esencial, componente de semillas y se encuentra en diversos aceites en especial en aceites de linaza, canola y soya. De acuerdo a datos reportados por la Asociación Nacional de Industriales de Aceites y Mantecas Comestibles (ANIAME), en México el principal aceite

consumido es de soya (31%) continuando con canola (18%), oliva (13%), maíz (11%), cártamo (8%), mixto (4%) y girasol (2%), por lo cual, podríamos hipotetizar, que la mayor concentración de C18:3 n-3 podría deberse a un mayor consumo de aceite de soya y canola en nuestra población. La relevancia para la salud de este ácido graso es que puede elongarse en ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (EPA) y ácido docosahexaenoico C22:6 n-3 (DHA), ejerciendo así, beneficios a la salud, como el menor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Sala-Vila et al., 2022). La mayoría de la literatura reporta los beneficios de los productos de la elongación de C18:3 n-3, es decir, EPA y DHA. En un estudio realizado por Standl y colaboradores, se reportó que mayores niveles de n-3 y menores niveles del índice n-6/n-3 en cordón umbilical, se correlacionaron con mayores niveles de adiponectina a los 10 años (Standl et al., 2015). La adiponectina, es una adipoquina secretada por los adipocitos y es conocida para regular los niveles de glucosa, el metabolismo de los lípidos y la sensibilidad a la insulina a través de sus efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antioxidantes. (Diep Nguyen, 2020). Los mecanismos biológicos a través de los cuales los n-3 pueden aumentar las concentraciones de adiponectina no están del todo claros, parecen activar el receptor activado por el proliferador peroxisomal γ (PPAR γ), que puede estimular la síntesis de adiponectina, además, los n-3 pueden promover la síntesis de resolvinas y protectinas antiinflamatorias, que también mejoran la producción de adiponectina (Standl et al., 2015). En otro estudio realizado en niños en etapa escolar (5-12 años) en Colombia se observó que los niveles de C18:3 n-3 se correlacionaron negativamente con la ganancia de peso después de dos años de seguimiento, los datos se tomaron en cuenta en relación a la puntuación z de IMC para la edad, se ajustaron las variables de sexo, edad al inicio del estudio y nivel socioeconómico (Perng et al., 2015). Lo anterior demuestra la relevancia de C18:3 n-3 como protector del desarrollo de obesidad en etapa infantil.

Con relación al ácido mirístico, encontramos mayores cantidades en el grupo con sobrepeso y obesidad (C14:0). En un estudio realizado en 80 niños, se observó que aquellos con obesidad y presencia de hígado graso no alcohólico tenían

mayores cantidades de C14:0 (Kopiczko et al., 2022). A su vez, Guerendiain y colaboradores, realizaron una intervención dietética para la reducción de peso en 127 adolescentes con sobrepeso y obesidad. Menores niveles de C14:0 comparado con el inicio de la intervención se observaron a los 2 meses, además, esta reducción se asoció significativamente con una disminución de colesterol LDL total, apolipoproteína B e insulina (Guerendiain et al., 2018). Lo anterior podría indicar que C14:0 aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, posiblemente mediante una interacción con apolipoproteína B, que es una molécula proaterogénica, sin embargo, los mecanismos no se encuentran establecidos. Por el contrario, Castillo y colaboradores reportaron que C14:0 se encuentra en mayor proporción en niños con normopeso y con obesidad metabólicamente sana, por lo tanto, es necesario realizar más estudios con relación a este ácido graso para dilucidar la relación con la salud y enfermedad en niños en edad escolar y adolescencia (Castillo et al., 2020).

El ácido heptadecenoico C17:1, se encontró en mayor concentración ($p < 0.05$) en el grupo con sobrepeso y obesidad. Como se ha comentado anteriormente, la literatura en relación a este ácido graso es limitada y se reporta como un biomarcador de consumo de lácteos; sin embargo, se ha reportado su presencia en personas veganas, lo cual indica que existe una síntesis endógena tal vez mediada por la microbiota intestinal (Pfeuffer & Jaudszus, 2016). Se ha reportado que en edad adulta, C17:0 (precursor de C17:1) se correlacionó negativamente con indicadores de adiposidad, así como menor riesgo de desarrollar DM2 (Aglago et al., 2017; Forouhi et al., 2014). Por el contrario, en población infantil, en la tesis realizada por Navarro, en la cual, se analizó a niños mexicanos entre 7-17 años se observó que C17:0 se encontró elevado en aquellos que tenían síndrome metabólico y DM2; mientras que Castillo y colaboradores también encontraron una elevación de C17:0 en niños con obesidad metabólicamente enferma, es decir, con alteraciones a nivel de glucosa, triglicéridos, entre otros (Castillo et al., 2020; Navarro, 2020). Lo anterior nos podría indicar que en etapas tempranas podría influir de manera negativa en el metabolismo, sin embargo, los mecanismos no se encuentran dilucidados.

11.2.3. La presencia de sobrepeso y obesidad materna altera los perfiles de ácidos grasos en suero de cordón umbilical de la fracción de fosfolípidos de recién nacidos.

Observamos una mayor concentración de ácidos grasos saturados totales (SFAs) en el grupo con normopeso, este grupo de ácidos grasos se asocia normalmente al desarrollo de enfermedades metabólicas. Sin embargo, observamos que, la mayor concentración de SFAs en el grupo con normopeso es explicado por la mayor concentración de ácido caprílico C8:0 ($p < 0.05$) y ácido palmítico C16:0 ($p < 0.05$). El C8:0, como se ha explicado anteriormente, carece de literatura en relación con el efecto en la salud o enfermedad. Sin embargo, en un estudio realizado por Carabui y colaboradores, observaron al analizar el plasma de cordón umbilical que el contenido total de ácidos grasos ≤ 8 carbonos era mayor en el grupo con normopeso, lo que sugiere una menor actividad mitocondrial en el grupo con sobrepeso y obesidad. La mitocondria es el principal sitio donde se lleva a cabo la beta oxidación de ácidos grasos, este hecho es importante para proveer de energía al feto sobre todo en el último trimestre de gestación, por lo cual, una menor actividad mitocondrial supone menor energía disponible, lo cual resulta en un riesgo para el desarrollo óptimo fetal (Calabuig-Navarro et al., 2017). La mayor proporción de C8:0 en el grupo con normopeso podría representar un metabolismo lipídico materno que provee de manera idónea la energía necesaria para el desarrollo del bebé.

El ácido palmítico C16:0 ha estado en estudio por la implicación en enfermedades metabólicas en modelos clínicos, ya que se ha reportado que en personas adultas y adolescentes con obesidad se encuentra elevado (Steffen et al., 2008). Por lo cual, la elevación de este ácido graso en el grupo con normopeso fue una sorpresa, sin embargo, es importante recalcar que durante el desarrollo fetal, el C16:0 tiene una gran relevancia, ya que es un componente esencial de los fosfolípidos de membrana, secretores y moléculas de transporte, con funciones cruciales en la palmitoilación de proteínas (como es el caso de

GLUT4) y moléculas señalizadoras. Un bebé a término sano tiene entre 13-15% de grasa corporal, de la cual el 45-50% corresponde a C16:0, en mujeres sanas durante el tercer trimestre la acumulación de tejido adiposo en el feto se da mediante la transferencia placentaria de glucosa y su uso como sustrato lipogénico así como la transferencia de ácidos grasos y la síntesis *de novo* en el bebé (Innis, 2016).

Yustiyani y colaboradores encontraron que los niveles de C16:0 presentes en cordón umbilical se correlacionaron negativamente con la presencia de adiposidad a los 3 años en la descendencia (Yustiyani et al., 2021). Se ha reportado que la relación de la elevación de C16:0 en fenotipos de enfermedades metabólicas puede estar relacionada a una sobrecarga de lípidos y mayor lipogénesis debido a un consumo de dieta occidental, lo cual podría alterar los procesos de palmitoilación, se ha reportado que una mayor palmitoilación de tiorredoxina reductasa (TrxR1) inhibe su función y promueve estrés oxidativo en el hígado así como en páncreas lo que podría promover la resistencia a la insulina (Qu et al., 2021). En un estudio realizado por Aydogan y colaboradores, se compararon diversos metabolitos de cordón umbilical de madres con sobrepeso y neonatos con poca adiposidad vs madres con sobrepeso y neonatos con alta adiposidad, se observaron mayores niveles de C16:0 en cordón umbilical en neonatos con poca adiposidad (Aydogan Mathyk et al., 2022). Por todo lo anterior, podríamos inducir que, en las últimas etapas del desarrollo embrionario, C16:0 juega un papel relevante en el crecimiento fetal sano y mayores niveles podrían indicar menor adiposidad, sin embargo, en adultos con enfermedades metabólicas podría estar ocurriendo una alteración en el metabolismo lipídico por la sobrealimentación lo cual provocaría aberraciones en la regulación de C16:0 y su posterior efecto en la palmitoilación de diversas proteínas.

A su vez, en el grupo con normopeso, se observaron mayores concentraciones ($p < 0.05$) de ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3 (EPA) y docosapentaenoico C22:5 n-3 (DPA). DPA se encuentra presente en cantidades pequeñas en productos marinos, en el organismo se puede convertir a ácido

docosahexaenoico C22:6 n-3 (DHA) y retroconvertir a EPA, lo que sugiere que puede servir como un reservorio de n-3 en el cuerpo humano (J. Li et al., 2016). Durante el embarazo, una adecuada ingesta materna de estos ácidos grasos es vital para un desarrollo óptimo fetal y del sistema inmune. En un estudio realizado por Donahue y colaboradores en 1250 binomios madre e hijo, se observó que mayores cantidades de n-3 (DHA y EPA) en cordón umbilical se asociaron con menores niveles de adiposidad en los niños a los 3 años, estas asociaciones persistieron después de realizar el ajuste por otras variables (Donahue et al., 2011).

Además, los ácidos grasos n-3 pueden ejercer otros efectos benéficos, como es el caso de la disminución del riesgo de alergias. Dichos efectos se deben a los diversos derivados de estos ácidos grasos, como el oxo-derivado electrofílico (7-oxo-DPA) que tiene propiedades antiinflamatorias al actuar como antagonista de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR) e inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias y óxido nítrico en macrófagos activados. La relevancia de lo anterior radica en que un aumento en los procesos de inflamación se ha relacionado con la fisiopatología de diferentes enfermedades metabólicas y en reacciones alérgicas (J. Li et al., 2016).

En un estudio realizado por Helland y colaboradores, se administró a madres durante la gestación y lactancia un aceite rico en EPA y DHA mientras que a otro grupo se le administró aceite de maíz. A los 4 años de edad, los niños nacidos de madres suplementadas con EPA y DHA obtuvieron puntajes más altos en un test compuesto de procesamiento mental en comparación con los niños con el grupo control, también se correlacionó significativamente con el perímetro cefálico al nacer, pero no se encontró relación con el peso al nacer (Helland et al., 2003). Lo anterior demuestra la relevancia de estos ácidos grasos en un correcto desarrollo neuronal.

En el grupo con sobrepeso y obesidad encontramos mayores niveles ($p < 0.05$) de ácido nervónico C24:1 n-9, ácido araquidónico C20:4 n-6 y PUFAs totales. Los mayores niveles de PUFAs totales se deben principalmente por C20:4 n-6,

en relación a este ácido graso se ha reportado que es precursor de diversos eicosanoides entre los que se encuentran el tromboxano A₂ y prostaglandina F_{2a} que contribuyen en la formación de trombos y ateromas. En un estudio realizado por Zhang y colaboradores observaron que la presencia de hipercolesterolemia materna se asoció con mayores niveles de C_{20:4} n-6 en fosfatidilcolinas (una especie de fosfolípidos), por lo cual, estas moléculas pueden ser el principal suministro de ácido araquidónico en la circulación fetal, lo que promueve la síntesis de eicosanoides, mayor cantidad de lípidos en suero en la descendencia, así como la programación de enfermedades cardiovasculares (Zhang et al., 2017). En otro estudio realizado por Castillo y colaboradores, clasificaron a niños (6 a 12 años) provenientes de Monterrey, Nuevo León, México en tres grupos: normopeso, obesidad metabólicamente sana y obesidad metabólicamente enferma. Se observó que los niños en el grupo de obesidad metabólicamente enferma presentaron mayores niveles de C_{20:4} n-6, triglicéridos y presión arterial (Castillo et al., 2020). Lo anterior indica que en nuestro estudio los mayores niveles de C_{20:4} n-6 podrían indicar una mayor transferencia materno-fetal de C_{20:4} n-6 debido a alteraciones metabólicas maternas como la presencia de hipercolesterolemia o hipertensión, lo cual, podría tener implicaciones en etapas posteriores.

El ácido nervónico C_{24:1} n-9 se presentó en mayores concentraciones en el grupo de recién nacidos de madres con sobrepeso y obesidad lo cual, resulta de especial interés. Como se ha mencionado antes este ácido graso ejerce funciones relevantes en el desarrollo cerebral, al ser componente principal de las esfingomielinas. En estudios clínicos se ha reportado que C_{24:1} n-9 se correlaciona inversamente con el IMC, presencia de síndrome metabólico, leptina y glucosa en hombres adultos (Pickens et al., 2015; Yamazaki et al., 2014; Oda et al., 2005). Sin embargo, en estudios realizados en mujeres se ha reportado que este ácido graso se relaciona con la presencia de síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés), incluso se ha propuesto como un posible biomarcador que podría ayudar a su diagnóstico (Szczyko et al., 2017; Tiuca et al., 2015; X.-J. Zhang et al., 2014). La causa de la elevación de este

ácido graso y la presencia de síndrome de ovario poliquístico aún no ha sido reportada en la literatura. En nuestro estudio, padecer enfermedades crónicas fue un criterio de exclusión, sin embargo, se estima que alrededor del 75% de mujeres con PCOS no han sido diagnosticadas (Wolf et al., 2018). Lo que podría indicar que mujeres incluidas en el estudio podrían padecer PCOS. Todavía no se ha establecido si la presencia de PCOS contribuye al desarrollo de obesidad o si es a la inversa, pero se encuentran relacionadas entre sí; ya que de acuerdo a la literatura la obesidad podría ser un factor importante para predecir el desarrollo de PCOS, y a su vez, las mujeres con PCOS presentan, cambios metabólicos, como resistencia a la insulina; y hormonales, como es el caso de hiperandrogenismo, los cuales pueden conducir al aumento de peso y, finalmente, a la obesidad (Barber et al., 2019). Lo anterior podría sugerir que la mayor concentración de C24:1 n-9 en el grupo con sobrepeso y obesidad se debe a una mayor transferencia placentaria materno-fetal debido a alteraciones maternas y una mayor producción de C24:1 n-9.

11.2.4. El peso materno pregestacional se correlaciona con perfiles séricos de ésteres de colesterol y fosfolípidos de cordón umbilical de recién nacidos.

A pesar de que no se encontraron correlaciones significativas entre el peso al nacer y los niveles de ácidos grasos pertenecientes a CE o PL, se observaron correlaciones positivas discretas entre el peso materno y el índice CE n-6/n-3, PL ácido eicosadienoico C20:2 n-6, PL ácido araquidónico C20:4 n-6 y PL ácido nervónico C24:1 n-9. Por el contrario, existieron correlaciones negativas discretas entre el peso materno y PL ácido caprílico C8:0, ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3, ácido docosapentaenoico C22:5 n-6 y PL SFAs. Lo anterior es similar a las diferencias encontradas entre grupos y las implicaciones ya se han discutido previamente. La causa de dichas correlaciones significativas radica en que el IMC toma en cuenta el peso materno para su cálculo. El mayor peso estuvo relacionado a mayor tejido adiposo en el grupo con sobrepeso y obesidad, por lo cual estas correlaciones nos indican las

fracciones pertenecientes a CE o PL en cordón umbilical asociadas de manera negativa o positiva al fenotipo de sobrepeso y obesidad materna.

Cabe destacar que en ambos modelos el ácido heptadecenoico C17:1 se encontró elevado en la fracción de ésteres de colesterol en los grupos de dieta de cafetería (modelo animal) y sobrepeso y obesidad (modelo clínico). A su vez, otros ácidos grasos tuvieron comportamientos similares pero en diferentes fracciones, tal es el caso del ácido mirístico C14:0 que se encontró elevado en el grupo Caf-C en la fracción de fosfolípidos y en el grupo de sobrepeso y obesidad en la fracción de ésteres de colesterol. El ácido palmítico C16:0 se encontró elevado en el grupo C-C de ésteres de colesterol y en normopeso en fosfolípidos. Lo anterior se debe a que los ésteres de colesterol y fosfolípidos son moléculas relacionadas por la transferencia de ácidos grasos que ocurre entre ellas, y nos indica la importancia de evaluar diferentes fracciones para tener un panorama más sensible del metabolismo lipídico. También es relevante destacar que estos ácidos grasos podrían tener implicaciones sólidas en relación a la presencia o ausencia de sobrepeso y obesidad materna y alteraciones metabólicas en la descendencia a corto y largo plazo. Además, pone en manifiesto la necesidad de generar conocimiento en relación al ácido heptadecenoico C17:1, ya que fue un ácido graso relevante en nuestros grupos experimentales en ambos modelos y la literatura en procesos de salud y enfermedad es sorprendentemente escasa debido a la baja concentración circulante.

Por el contrario, otros ácidos grasos como el ácido caprílico C8:0, ácido nervónico C24:1 n-9 y ácido araquidónico C20:4 n-6 tuvieron comportamientos opuestos entre modelos (PL C8:0 mayor en Caf-C y en normopeso; PL C24:1 n-9 mayor en C-C y sobrepeso y obesidad; PL C20:4 n-6 mayor en C-C y en sobrepeso y obesidad). Lo anterior podría ser debido a la naturaleza de los modelos, como se explicó en relación a la elevación del ácido nervónico C24:1 n-9 en ciertos cuadros clínicos como es el PCOS y el ácido caprílico C8:0 y su relación con la función mitocondrial en mujeres embarazadas; mientras que la variación entre el ácido araquidónico C20:4 n-6 todavía no es del todo clara,

podría deberse a adaptaciones compensatorias debidas a la programación metabólica, sin embargo, se necesitan más investigaciones para dilucidar los mecanismos.

Con la revisión de la literatura presentada podemos observar que la metabolómica y en especial la lipidómica son áreas de generación del conocimiento recientes que han ayudado a proponer nuevas moléculas que podrían servir como marcadores tempranos de diversas enfermedades. También, los lípidos no deben clasificarse solamente de acuerdo a la presencia o ausencia de insaturaciones, y deben analizarse a nivel individual, ya que, pesar de que un grupo de ácidos grasos sean saturados (o insaturados) ejercen funciones biológicas diferentes. Además, el análisis de diferentes especies de lípidos mejora la sensibilidad de la evaluación del metabolismo lipídico.

12. CONCLUSIONES

Este estudio permitió evaluar la influencia del estado de nutrición materno en la descendencia mediante la utilización de dos modelos: animal y clínico. Se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. En el modelo animal, la dieta de cafetería durante el periodo pregestacional alteró el perfil de ácidos grasos séricos en ratas crías macho en la edad adulta. El grupo experimental presentó mayores niveles de ácido caprílico C8:0, ácido cáprico C10:0 y ácido mirístico C14:0 en la fracción de fosfolípidos; mientras que en la fracción de ésteres de colesterol presentó mayores niveles de ácido heptadecenoico C17:1 y menores niveles de ácido palmítico C16:0.
2. El peso al nacer de las ratas crías macho se asoció negativamente con los niveles séricos de CE ácido palmitoleico C16:1 n-7.
3. En el modelo clínico, se encontraron mayores niveles de ácido nervónico C24:1 n-9, araquidónico C20:4 n-6 y menores niveles de ácido eicosapentaenoico C20:5 n-3, ácido palmítico C16:0 y ácido docosapentaenoico C22:5 n-3 de la fracción de fosfolípidos; mientras que en la fracción de ésteres de colesterol se presentó mayor índice de n-6/n-3, ácido mirístico C14:0, ácido heptadecenoico C17:1 y menores niveles de n-3 totales, en el grupo son sobrepeso y obesidad. Lo que resulta relevante ya que se ha reportado por otros autores que bajos niveles de n-3, C20:5 n-3, C16:0 así como elevados niveles de C20:4 n-6 se relacionan con el desarrollo de enfermedades metabólicas en la primera infancia.
4. El peso al nacer no se correlacionó de manera significativa con los ácidos grasos en las fracciones de fosfolípidos y ésteres de colesterol en el suero de cordón umbilical de recién nacidos de mujeres mexicanas gestantes.

Con todo lo anterior, podemos concluir que el combinar modelos clínicos y animales, así como diferentes fracciones nos proporciona una perspectiva más amplia del metabolismo lipídico. También, el estado de nutrición materno juega un papel importante en la alteración del metabolismo lipídico tanto al nacer (modelo clínico) como en etapa adulta (modelo animal) que podría aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Sin embargo, la corrección de la alimentación de la descendencia, como ocurrió en el modelo animal, podría disminuir los efectos provocados en la gestación. Por lo cual, una intervención nutricional oportuna resulta fundamental para disminuir el riesgo de presentar alteraciones metabólicas en etapas posteriores.

ANEXO 1



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre de protocolo de investigación

Obesidad y Perfil Metabólico Materno como Predictor de la Composición Corporal Fetal, Obesidad y Neurodesarrollo en la Infancia.

Número de registro de protocolo de investigación 3300-11402-01-575-17

Responsable del proyecto: Dra. Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología, Tel 55209900 ext. 160.

Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Alejandro Martínez Juárez, Tel. 55209900 Ext. 316

Acerca de esta carta de consentimiento informado

Por medio de esta carta se le invita a participar en un proyecto de investigación que ha sido aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad. Esta carta le dará información importante acerca de este proyecto. Un miembro de nuestro equipo de investigación le hablará a usted acerca de su participación en este proyecto. Si tiene preguntas acerca del proyecto o de esta forma por favor háganoslo saber. Si usted decide formar parte de este proyecto de investigación, se le pide firmar esta forma para mostrar que quiere participar. Nosotros le daremos una copia de la forma, la cual usted conservará. En este proyecto participan 3 instituciones: el Instituto Nacional de Perinatología, el Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE, ambos en la Ciudad de México, así como en el Hospital de la Universidad Autónoma de Sinaloa, en Culiacán.

¿Por qué se está haciendo esta investigación?

La mujer embarazada con sobrepeso u obesidad puede desarrollar padecimientos como presión alta y/o elevación del azúcar en la sangre y también su bebé puede desarrollar obesidad y estas mismas enfermedades en el futuro. Este protocolo de investigación tiene como propósito conocer si la alimentación, algunas bacterias en sangre o en heces (no infecciones), peso y grasa en su cuerpo y contaminantes ambientales tienen alguna relación con el desarrollo de complicaciones durante el embarazo y favorecen el desarrollo de enfermedades de su hijo(a).

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

A usted le tomará aproximadamente 2 años y 9 meses completar este estudio. Durante este tiempo se le pedirá hacer un total de 8 visitas para el estudio. Cada cita se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología y tendrá una duración aproximada de 4 horas.

¿Qué pasará en este estudio de investigación?

Si usted acepta participar en este estudio, se le recordará vía telefónica la fecha de su cita y se le proveerá de una tarjeta de despensa de 100 pesos cada vez que asista (3 veces durante el embarazo), como compensación de gastos de transporte y un desayuno durante su cita, debido a que está durará aproximadamente 4 horas. En estas citas se le pedirá que:

DURANTE SU EMBARAZO

1. Nos permita obtener información de su expediente médico.
2. Acuda a cada una de las citas que le programe la Unidad de Medicina Fetal.
3. Permita que personal calificado le realice un examen físico completo, que consiste en: Mediciones de peso, estatura y presión arterial. También se le realizará un análisis de composición corporal que permite medir la cantidad de grasa y músculo presentes en su cuerpo, colocando unos electrodos en el pie y brazo derecho. Estas mediciones no generan dolor ni riesgos para usted o el bebé.
4. Le permita a una enfermera cortar aproximadamente 50 de sus cabellos. Una cabeza promedio tiene alrededor de 100,000 cabellos.
5. Le permita a una enfermera que recorte las uñas de sus pies. Medir la cantidad de metales en sus uñas nos indicará el nivel de su exposición a estos metales en el pasado.
6. Le permita a una enfermera obtener hasta 10 ml de su sangre (alrededor de 3 cucharadas soperas) de una vena de su brazo. Las muestras de sangre permitirán identificar si existen partículas que estén asociadas con el desarrollo de la obesidad y con complicaciones durante su embarazo.
7. Nos de una muestra de orina de 45 ml (un vasito pequeño).
8. Nos proporciones muestras de heces en el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación, la cantidad será de aproximadamente un frijol, la muestra será tomada en su hogar y se le proporcionará el instructivo para saber como realizar la toma de muestra.
9. Nos permita tomar una muestra de sangre de alguno de sus dedos de la mano, en primero, segundo y tercer trimestre, con una aguja de aproximadamente 1 mm, muy similar a la que se utiliza cuando se mide azúcar en sangre y la muestra será de aproximadamente 2 gotas.
10. Es importante que su bebé nazca en los institutos participantes, debido a que se tomarán muestras y mediciones de su bebé al nacimiento.

CUANDO NAZCA SU BEBÉ

1. Le permita a una enfermera extraer a usted 10 ml de sangre (aproximadamente 3 cucharadas soperas) de una vena de su brazo.
2. Una vez que su bebé haya nacido, personal calificado tomará las siguientes muestras:
 - 10 ml de sangre (aproximadamente 3 cucharadas soperas) del cordón umbilical de su bebé (el cordón que conecta al bebé con la placenta) después de que éste haya sido separado del ombligo de su bebé.

- Una muestra de grasa visceral de unos 3 x 3 cm, esta grasa envuelve los órganos abdominales y es la más perjudicial ya que se le ha asociado con la elevación del azúcar de la sangre.
 - Una muestra de orina de 45 ml (un vasito pequeño).
 - Entre las 24 y 72 horas después que su hijo haya nacido, se le realizarán las siguientes mediciones: Peso y longitud. También se le realizará un análisis de composición corporal que permite medir la cantidad de grasa y músculo presentes en su cuerpo. Estas mediciones no generan dolor ni riesgos para su bebé.
 - Una muestra de leche materna entre las 24 y 72 horas, la cual se extraerá con un extractor de leche materna especial para uso hospitalario. Se requiere un mínimo volumen, sin afectar el consumo del bebé. Por el contrario, la estimulación puede favorecer la producción de leche. Se utilizarán materiales estériles para este procedimiento.
 - Antes de dejar el hospital, se le entregará un folleto con la información necesaria para que conozca las evaluaciones que se harán en las siguientes visitas.
3. Nos permita obtener información de su expediente médico.

SEGUIMIENTO MATERNO Y DEL BEBÉ

1. Si su bebé nació en el Instituto Nacional de Perinatología se dará seguimiento a usted y a su bebé. Se les dará una cita para cuando su bebé cumpla un mes, seis, doce, dieciocho y veinticuatro meses de vida. Se le recordará vía telefónica la fecha de su cita y se le proveerá de una tarjeta de dispensa de 100 pesos cada vez que asista (5 visitas), como compensación de gastos de transporte y un desayuno durante su cita, debido a que está durará aproximadamente 4 horas.
2. Nos permita tomar una muestra del pañal de la primera evacuación de su bebé con la cantidad aproximada del tamaño de un frijol.
3. En cada cita, un entrevistador calificado le realizará un cuestionario para evaluar la alimentación de usted y su bebé
4. Se le preguntará sobre la actividad física que realiza su bebé
5. Se le realizará una prueba estándar para medir su inteligencia
6. Su bebé participará en una sesión especial de juegos para observar el desarrollo de sus habilidades.
7. Personal calificado realizará a usted y a su bebé mediciones de peso y talla, además de un análisis de composición corporal que permite medir la grasa y músculo presentes en su cuerpo. Estas mediciones no generan dolor ni riesgo para usted y su bebé.
8. Se le pedirá extraerse una muestra de leche materna en cada una de las visitas. Se utilizará máximo 5ml de la leche extraída y se le devolverá el resto en bolsas estériles para almacenamiento de leche materna, las cuales pueden congelarse y utilizarse posteriormente. Se utilizarán materiales estériles para este procedimiento.

9. Personal calificado en el área le tomará una muestra de 10 ml de sangre de su vena y en su visita correspondiente a los 12 y 24 meses se tomarán 5 ml de sangre de la vena de su hijo.

AL MES DE VIDA

1. Se le aplicará un cuestionario para evaluar patrones de alimentación de usted y su bebé.
2. Personal calificado les realizará a usted y a su hijo mediciones de peso y talla, además de un análisis de composición corporal que permite la medir grasa y músculo presentes en su cuerpo. Estas mediciones no generan dolor ni riesgo para usted y su bebé. A su vez, se medirá su presión arterial.
3. Una psicóloga realizará una evaluación de su bebé para observar como se están desarrollando sus habilidades.
4. Se le realizarán varias preguntas cortas que le hará un entrevistador entrenado acerca de la dieta y alimentación de su niño y el ambiente de su hogar.
5. Una enfermera recortará las uñas de sus pies. Medir la cantidad de metales en sus uñas, nos indicará el nivel de exposición a metales en el pasado.
6. Una enfermera recortará las uñas de los pies de su bebé para analizarlas.
7. Una enfermera recortará de 3 y medio a 5 centímetros de 50 cabellos de la cabeza de usted.
8. Nos permita tomar una muestra de sangre del talón del pie, en el primer mes de vida, con una aguja de aproximadamente 1 mm, muy similar a la que se utiliza cuando se mide azúcar en sangre y la muestra será de aproximadamente 2 gotas.
9. Nos permita tomar una muestra del pañal de una evacuación de su bebe con la cantidad aproximada del tamaño de un frijol.
10. Se le pedirá coleccionar una muestra de su orina para medir la presencia de algunos químicos que pueden ser dañinos.
11. Se le pedirá extraerse una muestra de leche materna en cada una de las visitas. Se utilizará máximo 5ml de la leche extraída y se le devolverá el resto en bolsas estériles para almacenamiento de leche materna, las cuales pueden congelarse y utilizarse posteriormente. Se utilizarán materiales estériles para este procedimiento.
12. Se aplicará una prueba para medir la inteligencia de su bebé.

Usted puede saltarse cualquier pregunta que no desee contestar.

6, 12, 18 y 24 MESES DESPUÉS DEL NACIMIENTO DE SU NIÑO(A)

1. Se le aplicará un cuestionario para evaluar patrones de alimentación de su bebé.
2. Personal calificado les realizará a usted y a su hijo mediciones de peso y talla, además de un análisis de composición corporal que permite medir la grasa y músculo presentes en su cuerpo. Estas mediciones no generan dolor ni riesgo para usted y su bebé. A su vez, se medirá su presión arterial.
3. Una psicóloga realizará una evaluación de su bebé para observar cómo se están

desarrollando sus habilidades.

4. Se le realizarán varias preguntas cortas que le hará un entrevistador entrenado acerca de la dieta y alimentación de su niño y el ambiente de su hogar.
5. Una enfermera recortará las uñas de sus pies. Medir la cantidad de metales en sus uñas nos indicará el nivel de su exposición a estos metales.
6. Una enfermera recortará las uñas de los pies de su bebé para analizarlas.
7. Una enfermera recortará de 3 y medio a 5 centímetros de 50 cabellos de la cabeza de usted.
8. En las visitas en las que se continúe con la lactancia materna, se le pedirá extraerse una muestra de leche materna en cada una de las visitas. Se utilizará máximo 5ml de la leche extraída y se le devolverá el resto en bolsas estériles para almacenamiento de leche materna, las cuales pueden congelarse y utilizarse posteriormente. Se utilizarán materiales estériles para este procedimiento.
9. Se le pedirá colectar una muestra de su orina para medir la presencia de algunos químicos que pueden ser dañinos.

Usted puede saltarse cualquier pregunta que no desee contestar.

RIESGOS

La mayoría de los procedimientos no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno para usted y su bebé. Todos los procedimientos se realizarán por personal especializado en su área.

Las entrevistas se realizarán en un cuarto privado, las hará personal altamente calificado y no se ejercerá ninguna presión para lograr su participación. Si las preguntas llegan a incomodarle, se suspenderá la entrevista en el momento que lo indique; en caso de requerirlo, una psicóloga con experiencia en psicoterapia le atenderá en el momento.

La toma de la muestra de sangre puede causar un ligero dolor en el sitio del piquete y que aparezca un moretón en su brazo que no tiene ninguna consecuencia y que desaparecerá en 2 o 3 días y no producirá molestias. La toma de sangre se realizará siguiendo las medidas de higiene adecuadas con material nuevo, estéril y desechable.

La toma de la muestra de sangre capilar en la madre y en el recién nacido puede causar un ligero dolor en el sitio del piquete y puede que aparezca un pequeño moretón en su dedo que no tiene ninguna consecuencia y que desaparecerá en 2 o 3 días y no producirá molestias. La toma de sangre se realizará siguiendo las medidas de higiene adecuadas con material nuevo, estéril y desechable.

La toma de muestra de heces no tiene ningún riesgo para usted o para su bebe y se le darán las instrucciones precisas de cómo realizar la toma de la muestra.

La recolección de sangre de cordón umbilical no tiene ninguna consecuencia ya que se recolectará una vez que haya sido separado el cordón de su bebé.

Al sacar la grasa se tiene un riesgo muy bajo de sangrado en esa área, el médico encargado de su cesárea puede fácilmente controlarlo en ese mismo momento. La toma de grasa no tiene ninguna consecuencia para usted.

Todas las mediciones de su cuerpo y el de su bebé se realizarán siguiendo las medidas de higiene adecuadas. Al momento de la medición usted y su bebé podrían experimentar frío o incomodidad, pero no ocasionará ningún riesgo.

Es posible que la extracción de leche materna al nacimiento sea difícil, y en general pudiera provocar incomodidad. Personal de salud calificado estará con usted para lograr una adecuada extracción.

Nosotros le ofreceremos los cuidados necesarios para tratar cualquier lesión que sea resultado directo de su participación en este protocolo de investigación. Si piensa que usted o su bebé se han lesionado por participar en este estudio, por favor comuníquese a responsable del estudio tan pronto como sea posible.

Efectos secundarios

Los cuestionarios, mediciones y toma de muestras no generan ninguno efecto secundario

TRATAMIENTOS ALTERNOS:

Usted podrá continuar con cualquier tratamiento médico que esté recibiendo.

CONTRIBUCION Y BENEFICIOS

Los resultados de esta investigación podrán contribuir al avance del conocimiento científico y brindará información sobre como diversas moléculas podrían estar participando en el desarrollo de complicaciones en el embarazo, obesidad y complicaciones que se derivan de esta, tanto en la madre como en su hijo.

Como parte de este estudio, su hijo recibirá de manera gratuita una evaluación de su desarrollo y una revisión médica general en cada visita. Además le daremos una explicación de los resultados de las mediciones que se les tomaron a usted y a su bebé.

GASTOS

Este estudio no representa ningún costo para usted.

PARTICIPACION VOLUNTARIA/RETIRO

Si usted decide participar o no en el estudio no cambiará en nada la atención médica que recibirá en el instituto. Si usted cambia de opinión en cualquier momento y decide no participar en el estudio y retirar su consentimiento informado, lo podrá hacer en cualquier momento, solo llame al investigador responsable al teléfono mencionado arriba.

RESPONSABILIDAD DE LOS PARTICIPANTES

Su participación en este estudio incluye el que usted proporcione información personal y de alteraciones de la salud completa y precisa

PREGUNTAS

Usted tiene la libertad de hacer cualquier pregunta al personal médico del grupo de investigadores de este estudio, así como aclarar cualquier duda que tenga al respecto de la información que ha recibido. En caso de que no quiera o no pueda discutir algunas dudas con el investigador, podrá exponerlas o solicitar su debida aclaración al Comité de Ética en Investigación de este Instituto, con el Dr. Alejandro Martínez Juárez (Tel. 55209900 Ext. 316), responsable de dicho Comité. El Comité de Ética en Investigación ha revisado y aprobado los derechos de los investigados, teniendo la responsabilidad de proteger a los participantes y de que el estudio se lleve a cabo de manera ética.

OPCIONES PARA EL USO DE MUESTRAS

Los sobrantes de las muestras que obtengamos de usted podrán ser almacenadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes para estudios futuros relacionados con temas de obesidad, nutrición, medicina fetal, alteraciones metabólicas, regulación heredable y/o exposición a contaminantes ambientales en el embarazo. Algunas veces, de nuestra investigación surge información que genera nuevas preguntas y proyectos de investigación y estas muestras almacenadas podrían ser muy útiles en futuros estudios relacionados con estos temas. Le pedimos su autorización para utilizar estas muestras para fines no genéticos.

Por favor marque (✓) una de las cajas abajo para mostrar su decisión.

Los investigadores pueden usar estas muestras:

- Solo para este estudio
- Para este estudio y para futuros estudios sólo si me preguntan primero.
- Para este estudio y futuros estudios

YO _____
(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que he sido informado (a) de manera verbal y por escrito de los aspectos que se mencionan a continuación de la investigación titulada: "Obesidad y Perfil Metabólico Materno como Predictor de la Composición Corporal Fetal, Obesidad y Neurodesarrollo en la Infancia."

- Justificación y objetivos de la investigación
- Procedimientos que van a usarse y su propósito con un lenguaje entendible para mi (representado), así como las responsabilidades que adquiero al participar

- Molestias y riesgos esperados
- Procedimientos alternativos ventajosos
- Beneficios que pueden obtenerse
- La disponibilidad de tratamiento médico a la que tendría derecho, por parte de la institución de atención a la salud
- El compromiso de proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar mi voluntad para continuar participando
- Que si existieran gastos adicionales, derivados de este estudio de investigación, estos serán absueltos por el presupuesto de la misma
- La seguridad de que no se me identificará y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con mi privacidad de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. Capítulo I De los Principios de Protección de Datos Personales, Artículo 6, 7,8 y 9: Y aviso de privacidad institucional
- La libertad de retirar mi consentimiento en cualquier momento sin que por ello se creen prejuicios para continuar mi cuidado y tratamientos
- Que en caso de no aceptar participar en la investigación, no existirá ninguna penalidad, ni se verán afectados los derechos de atención médica presente o futura.
- La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta o duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados a la investigación.

Por lo anterior SI ó NO estoy de acuerdo en participar en la investigación arriba señalada firmando la declaración de Consentimiento Informado

Nombre y firma del sujeto de investigación o su representante legal

Testigo 1

Nombre y firma Parentesco Domicilio

Testigo 2

Nombre y firma Parentesco Domicilio

Dra. Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez

Nombre y firma del investigador principal

Ciudad de México a ____ de ____ de ____

Nota: La paciente obtendrá una copia del su consentimiento informado una vez que acepte participar en el estudio.

ANEXO 2



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

<p>INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS MATERNOS</p> <p>Nombre de protocolo de investigación</p> <p>Obesidad y Perfil Metabólico Materno como Predictor de la Composición Corporal Fetal, Obesidad y Neurodesarrollo en la Infancia.</p> <p>Número de registro de protocolo de investigación 3300-11402-01-575-17</p> <hr/> <p>Responsable del proyecto: Dra. Guadalupe del Carmen Estrada Gutiérrez, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología, Tel 55209900 ext. 160.</p> <p>Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Alejandro Martínez Juárez, Tel. 55209900 Ext. 316</p>
--

Nombre: _____

Teléfono: _____ Edad: ____ Folio: _____ Fecha: _____

Domicilio: _____

Talla actual: _____. Peso actual: _____ IMC: _____ kg/m²

Peso habitual: _____ IMC pregestacional: _____ kg/m²

Presión arterial: _____ mm/Mg

Porcentaje de masa grasa: _____% Porcentaje de masa muscular: _____%

REFERENCIAS

- Aglago, E. K., Biessy, C., Torres-Mejía, G., Angeles-Llerenas, A., Gunter, M. J., Romieu, I., & Chajès, V. (2017). Association between serum phospholipid fatty acid levels and adiposity in Mexican women. *Journal of Lipid Research*, 58(7), 1462–1470. <https://doi.org/10.1194/jlr.P073643>
- Agren, A., Julkunen, A., & Penttilä, I. (1992). Rapid separation of serum lipids for fatty acid analysis by a single aminopropyl column. *Journal of Lipid Research*, 33(12), 1871–1876.
- Ainge, H., Thompson, C., Ozanne, S. E., & Rooney, K. B. (2011). A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *International Journal of Obesity*, 35(3), 325–335. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.149>
- Akyol, A., McMullen, S., & Langley-Evans, S. C. (2012). Glucose intolerance associated with early-life exposure to maternal cafeteria feeding is dependent upon post-weaning diet. *British Journal of Nutrition*, 107(7), 964–978. <https://doi.org/10.1017/S0007114511003916>
- Álvarez, D., Muñoz, Y., Ortiz, M., Maliqueo, M., Chouinard-Watkins, R., & Valenzuela, R. (2020). Impact of Maternal Obesity on the Metabolism and Bioavailability of Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and Breastfeeding. *Nutrients*, 13(1), 19. <https://doi.org/10.3390/nu13010019>
- Augustin, K., Khabbush, A., Williams, S., Eaton, S., Orford, M., Cross, J. H., Heales, S. J. R., Walker, M. C., & Williams, R. S. B. (2018). Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *The Lancet Neurology*, 17(1), 84–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30408-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30408-8)
- Aydogan Mathyk, B., Piccolo, B. D., Alvarado, F., Shankar, K., & O'Tierney-Ginn, P. (2022). Metabolomic signatures of low- and high-adiposity neonates differ based on maternal BMI. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 322(6), E540–E550. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00356.2021>
- Azad, R. K., & Shulaev, V. (2019). Metabolomics technology and bioinformatics for precision medicine. *Briefings in Bioinformatics*, 20(6), 1957–1971. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx170>
- Bai, J., Cervantes, C., He, S., He, J., Plasko, G. R., Wen, J., Li, Z., Yin, D., Zhang, C., Liu, M., Dong, L. Q., & Liu, F. (2020). Mitochondrial stress-activated cGAS-STING pathway inhibits thermogenic program and contributes to

- overnutrition-induced obesity in mice. *Communications Biology*, 3(1), 257. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-0986-1>
- Barber, T. M., Hanson, P., Weickert, M. O., & Franks, S. (2019). Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13, 117955811987404. <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>
- Barker, D. (1999). The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 130(4), 322–324.
- Bedell, S., Hutson, J., de Vrijer, B., & Eastabrook, G. (2020). Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions. *Current Vascular Pharmacology*, 19(2), 176–192. <https://doi.org/10.2174/1570161118666200616144512>
- Blanco, A., & Blanco, G. (2017). Lipids. In *Medical Biochemistry* (pp. 99–119). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00005-7>
- Bond, L. M., Miyazaki, M., O'Neill, L. M., Ding, F., & Ntambi, J. M. (2016). Fatty Acid Desaturation and Elongation in Mammals. In *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (pp. 185–208). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63438-2.00006-7>
- Burgueño, A. L., Cabrerizo, R., Gonzales Mansilla, N., Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2013). Maternal high-fat intake during pregnancy programs metabolic-syndrome-related phenotypes through liver mitochondrial DNA copy number and transcriptional activity of liver PPARGC1A. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.12.008>
- Calabuig-Navarro, V., Hagiach, M., Minium, J., Glazebrook, P., Ranasinghe, G. C., Hoppel, C., Hauguel de-Mouzon, S., Catalano, P., & O'Tierney-Ginn, P. (2017). Effect of Maternal Obesity on Placental Lipid Metabolism. *Endocrinology*, 158(8), 2543–2555. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00152>
- Cardenas-Perez, R. E., Fuentes-Mera, L., De La Garza, A. L., Torre-Villalvazo, I., Reyes-Castro, L. A., Rodriguez-Rocha, H., Garcia-Garcia, A., Corona-Castillo, J. C., Tovar, A. R., Zambrano, E., Ortiz-Lopez, R., Saviile, J., Fuller, M., & Camacho, A. (2018). Maternal overnutrition by hypercaloric diets programs hypothalamic mitochondrial fusion and metabolic dysfunction in rat male offspring. *Nutrition and Metabolism*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0279-6>
- Casanueva, E., Flores-Quijano, M. E., Roselló-Soberón, M. E., De-Regil, L. M., & Sámano, R. (2008). Gestational Weight Gain as Predicted by Pregestational Body Mass Index and Gestational Age in Mexican Women.

- Castillo, E. C., Elizondo-Montemayor, L., Hernández-Brenes, C., Rodríguez-Sánchez, D. G., Silva-Platas, C., Marín-Obispo, L. M., Rodríguez-Gutierrez, N. A., Treviño, V., & García-Rivas, G. (2020). Integrative Analysis of Lipid Profiles in Plasma Allows Cardiometabolic Risk Factor Clustering in Children with Metabolically Unhealthy Obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2020/2935278>
- Castro, H., Pomar, C. A., Palou, A., Picó, C., & Sánchez, J. (2017). Offspring predisposition to obesity due to maternal-diet-induced obesity in rats is preventable by dietary normalization before mating. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(3), 1600513. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600513>
- Catalano, P. M., McIntyre, H. D., Cruickshank, J. K., McCance, D. R., Dyer, A. R., Metzger, B. E., Lowe, L. P., Trimble, E. R., Coustan, D. R., Hadden, D. R., Persson, B., Hod, M., & Oats, J. J. N. (2012). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 35(4), 780–786. <https://doi.org/10.2337/dc11-1790>
- Catalano, P. M., Presley, L., Minium, J., & Mouzon, S. H. De. (2009). Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*, 32(6), 1076–1080. <https://doi.org/10.2337/dc08-2077>
- Catalano, P. M., & Shankar, K. (2017). Obesity and pregnancy: Mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. In *BMJ (Online)* (Vol. 356). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1>
- Chavan-Gautam, P., Rani, A., & Freeman, D. J. (2018). *Distribution of Fatty Acids and Lipids During Pregnancy* (pp. 209–239). <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.12.006>
- Chavarro, J. E., Martín-Calvo, N., Yuan, C., Arvizu, M., Rich-Edwards, J. W., Michels, K. B., & Sun, Q. (2020). Association of Birth by Cesarean Delivery With Obesity and Type 2 Diabetes Among Adult Women. *JAMA Network Open*, 3(4), e202605. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2605>
- de la Garza, A. L., Martínez-Tamez, A. M., Mellado-Negrete, A., Arjonilla-Becerra, S., Peña-Vázquez, G. I., Marín-Obispo, L. M., & Hernández-Brenes, C. (2022). Characterization of the Cafeteria Diet as Simulation of the Human Western Diet and Its Impact on the Lipidomic Profile and Gut Microbiota in Obese Rats. *Nutrients*, 15(1), 86. <https://doi.org/10.3390/nu15010086>
- Delhaes, F., Giza, S. A., Koreman, T., Eastabrook, G., McKenzie, C. A., Bedell, S., Regnault, T. R. H., & de Vrijer, B. (2018). Altered maternal and placental

lipid metabolism and fetal fat development in obesity: Current knowledge and advances in non-invasive assessment. *Placenta*, 69, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.05.011>

Diep Nguyen, T. (2020). Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(1), 136. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20

Donahue, S. M., Rifas-Shiman, S. L., Gold, D. R., Jouni, Z. E., Gillman, M. W., & Oken, E. (2011). Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(4), 780–788. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005801>

Dreisbach, C., Morgan, H., Cochran, C., Gyamfi, A., Henderson, W. A., & Prescott, S. (2022). Metabolic and Microbial Changes Associated With Diet and Obesity During Pregnancy: What Can We Learn From Animal Studies? In *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.795924>

Dulloo, A. G., Jacquet, J., Seydoux, J., & Montani, J.-P. (2006). The thrifty 'catch-up fat' phenotype: its impact on insulin sensitivity during growth trajectories to obesity and metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*, 30(S4), S23–S35. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803516>

ENSANUT. (2022). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*.

Evia, B., & Roberto, J. (2018). México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante. In *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* (Vol. 65, Issue 1). www.medigraphic.com/patologiaclinicawww.medigraphic.org.mx

Fernandez-Twinn, D. S., Hjort, L., Novakovic, B., Ozanne, S. E., & Saffery, R. (2019). Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 62(10), 1789–1801. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4951-9>

Forouhi, N. G., Koulman, A., Sharp, S. J., Imamura, F., Kröger, J., Schulze, M. B., Crowe, F. L., Huerta, J. M., Guevara, M., Beulens, J. W., van Woudenberg, G. J., Wang, L., Summerhill, K., Griffin, J. L., Feskens, E. J., Amiano, P., Boeing, H., Clavel-Chapelon, F., Dartois, L., ... Wareham, N. J. (2014). Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(10), 810–818. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70146-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70146-9)

- Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2017). Ciencias “ómicas”, ¿cómo ayudan a las ciencias de la salud? *Revista Digital Universitaria*, 18(7). <https://doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2017.v18n7.a3>
- Furtado, Beqari, & Campos. (2019). Comparison of the Utility of Total Plasma Fatty Acids Versus those in Cholesteryl Ester, Phospholipid, and Triglyceride as Biomarkers of Fatty Acid Intake. *Nutrients*, 11(9), 2081. <https://doi.org/10.3390/nu11092081>
- García-García, J. A., Reding-Bernal, A., & López-Alvarenga, J. C. (2013). Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación En Educación Médica*, 2(8), 217–224. [https://doi.org/10.1016/s2007-5057\(13\)72715-7](https://doi.org/10.1016/s2007-5057(13)72715-7)
- Geng, S., Zhu, W., Xie, C., Li, X., Wu, J., Liang, Z., Xie, W., Zhu, J., Huang, C., Zhu, M., Wu, R., & Zhong, C. (2016). Medium-chain triglyceride ameliorates insulin resistance and inflammation in high fat diet-induced obese mice. *European Journal of Nutrition*, 55(3), 931–940. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0907-0>
- Grimes, S., Wild, R., Feingold, K., & Anawalt, B. (2018). *Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels*. . MDText.
- Gual-Grau, A., Guirro, M., Mayneris-Perxachs, J., Arola, L., & Boqué, N. (2019). Impact of different hypercaloric diets on obesity features in rats: a metagenomics and metabolomics integrative approach. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 71, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.06.005>
- Guerendiain, M., Montes, R., López-Belmonte, G., Martín-Matillas, M., Castellote, A. I., Martín-Bautista, E., Martí, A., Martínez, J. A., Moreno, L., Garagorri, J. M., Wärnberg, J., Caballero, J., Marcos, A., López-Sabater, M. C., & Campoy, C. (2018). Changes in plasma fatty acid composition are associated with improvements in obesity and related metabolic disorders: A therapeutic approach to overweight adolescents. *Clinical Nutrition*, 37(1), 149–156. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.006>
- Guerra, M. N. (2020). *Identificación y asociación del perfil de ácidos grasos e inflamación en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 2 y Síndrome Metabólico*. Tecnológico de Monterrey .
- Guijas, C., Montenegro-Burke, J. R., Warth, B., Spilker, M. E., & Siuzdak, G. (2018). Metabolomics activity screening for identifying metabolites that modulate phenotype. In *Nature Biotechnology* (Vol. 36, Issue 4, pp. 316–320). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nbt.4101>

- Gundala, N. K. V., Naidu, V. G. M., & Das, U. N. (2018). Amelioration of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats by arachidonic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496(1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.007>
- Harary, D., Akinyemi, A., Charron, M. J., & Fuloria, M. (2022). Fetal Growth and Intrauterine Epigenetic Programming of Obesity and Cardiometabolic Disease. *Neoreviews*, 23(6), e363–e372. <https://doi.org/10.1542/neo.23-6-e363>
- Hartvigsson, O., Barman, M., Savolainen, O., Ross, A. B., Sandin, A., Jacobsson, B., Wold, A. E., Sandberg, A.-S., & Brunius, C. (2022). Differences between Arterial and Venous Umbilical Cord Plasma Metabolome and Association with Parity. *Metabolites*, 12(2), 175. <https://doi.org/10.3390/metabo12020175>
- Helland, I. B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O. D., & Drevon, C. A. (2003). Maternal Supplementation With Very-Long-Chain n-3 Fatty Acids During Pregnancy and Lactation Augments Children's IQ at 4 Years of Age. *Pediatrics*, 111(1), e39–e44. <https://doi.org/10.1542/peds.111.1.e39>
- Hochner, H., Friedlander, Y., Calderon-Margalit, R., Meiner, V., Sagy, Y., Avgil-Tsadok, M., Burger, A., Savitsky, B., Siscovick, D. S., & Manor, O. (2012). Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: The jerusalem perinatal family follow-up study. *Circulation*, 125(11), 1381–1389. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070060>
- Hougland, J. L. (2019). Ghrelin octanoylation by ghrelin O-acyltransferase: Unique protein biochemistry underlying metabolic signaling. In *Biochemical Society Transactions* (Vol. 47, Issue 1, pp. 169–178). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/BST20180436>
- Hua, M.-C., Su, H.-M., Lai, M.-W., Yao, T.-C., Tsai, M.-H., Liao, S.-L., Lai, S.-H., & Huang, J.-L. (2021). Palmitoleic and Dihomo- γ -Linolenic Acids Are Positively Associated With Abdominal Obesity and Increased Metabolic Risk in Children. *Frontiers in Pediatrics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.628496>
- INEGI. (2020). *Encuesta Nacional de Vivienda*.
- Innis, S. M. (2016). Palmitic Acid in Early Human Development. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(12), 1952–1959. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1018045>
- Jia, M., Wang, Y., Wang, J., Qin, D., Wang, M., Chai, L., Fu, Y., Zhao, C., Gao, C., Jia, J., & Zhao, W. (2023). Myristic acid as a checkpoint to regulate

- STING-dependent autophagy and interferon responses by promoting N-myristoylation. *Nature Communications*, 14(1), 660. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36332-3>
- Keleher, M. R., Zaidi, R., Shah, S., Oakley, M. E., Pavlatos, C., El Idrissi, S., Xing, X., Li, D., Wang, T., & Cheverud, J. M. (2018). Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring. *PLOS ONE*, 13(2), e0192606. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192606>
- Kim, S. J., Song, H. E., Lee, H. Y., & Yoo, H. J. (2021). Mass Spectrometry-based Metabolomics in Translational Research. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1310, 509–531. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6064-8_19
- Kisla, S., Shook, L. L., & Edlow, A. G. (2020). Perinatal exposure to maternal obesity: Lasting cardiometabolic impact on offspring. *Prenatal Diagnosis*, 40(9), 1109–1125. <https://doi.org/10.1002/pd.5784>
- Klupczynska Agnieszka, Dereziński Paweł, & Kokot Zenon. (2015). Metabolomics in medical sciences: trends, challenges and perspectives. *Polish Pharmaceutical Society*, 72(4), 629–641.
- Knop, M. R., Geng, T. T., Gorny, A. W., Ding, R., Li, C., Ley, S. H., & Huang, T. (2018). Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. *Journal of the American Heart Association*, 7(23). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008870>
- Kominiarek, M. A., & Peaceman, A. M. (2017). Gestational weight gain. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(6), 642–651. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.040>
- Kopiczko, N., Bobrus-Chociej, A., Harasim-Symbor, E., Tarasów, E., Wojtkowska, M., Chabowski, A., & Lebensztejn, D. M. (2022). Serum concentration of fatty acids in children with obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition*, 94, 111541. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111541>
- Kotlyarov, S. (2022). Genetic and Epigenetic Regulation of Lipoxygenase Pathways and Reverse Cholesterol Transport in Atherogenesis. *Genes*, 13(8), 1474. <https://doi.org/10.3390/genes13081474>
- Larkin, E. C., Jarratt, B. A., & Ananda Rao, G. (1986). Reduction of relative levels of nervonic to lignoceric acid in the brain of rat pups due to iron deficiency. *Nutrition Research*, 6(3), 309–317. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(86\)80134-8](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(86)80134-8)

- Lecoutre, S., Deracinois, B., Laborie, C., Eberlé, D., Guinez, C., Panchenko, P. E., Lesage, J., Vieau, D., Junien, C., Gabory, A., & Breton, C. (2016). Depot- and sex-specific effects of maternal obesity in offspring's adipose tissue. *Journal of Endocrinology*, *230*(1), 39–53. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0037>
- Leite, D. F. B., & Cecatti, J. G. (2019). New Approaches to Fetal Growth Restriction: The Time for Metabolomics Has Come. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, *41*(7), 454–462. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692126>
- Lemarié, F., Beauchamp, E., Drouin, G., Legrand, P., & Rioux, V. (2018). Dietary caprylic acid and ghrelin O-acyltransferase activity to modulate octanoylated ghrelin functions: What is new in this nutritional field? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *135*, 121–127. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.07.009>
- Lewis, R. M., & Desoye, G. (2017). Placental Lipid and Fatty Acid Transfer in Maternal Overnutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *70*(3), 228–231. <https://doi.org/10.1159/000463397>
- Lewis, R. M., Wadsack, C., & Desoye, G. (2018). Placental fatty acid transfer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *21*(2), 78–82. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000443>
- Li, H., Liu, Y., Zhang, X., Xu, Q., Zhang, Y., Xue, C., & Guo, C. (2018). Medium-chain fatty acids decrease serum cholesterol via reduction of intestinal bile acid reabsorption in C57BL/6J mice. *Nutrition & Metabolism*, *15*(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0267-x>
- Li, J., Yin, H., Bibus, D. M., & Byelashov, O. A. (2016). The role of Omega-3 docosapentaenoic acid in pregnancy and early development. *European Journal of Lipid Science and Technology*, *118*(11), 1692–1701. <https://doi.org/10.1002/ejlt.201600076>
- Li, Q., Chen, J., Yu, X., & Gao, J.-M. (2019). A mini review of nervonic acid: Source, production, and biological functions. *Food Chemistry*, *301*, 125286. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125286>
- Lucas, A. (1991). Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp*, *156*, 38–50; discussion 50-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855415>
- Maciejewska, D., Palma, J., Dec, K., Skonieczna-Żydecka, K., Gutowska, I., Szczuko, M., Jakubczyk, K., & Stachowska, E. (2019). Is the Fatty Acids Profile in Blood a Good Predictor of Liver Changes? Correlation of Fatty Acids Profile with Fatty Acids Content in the Liver. *Diagnostics*, *9*(4), 197. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040197>

- Marciniak, A., Patro-Malysza, J., Kimber-Trojnar, Ż., Marciniak, B., Oleszczuk, J., & Leszczyńska-Gorzela, B. (2017). Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *56*(2), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.01.001>
- Maslova, E., Rytter, D., Bech, B. H., Henriksen, T. B., Olsen, S. F., & Halldorsson, T. I. (2016). Maternal intake of fat in pregnancy and offspring metabolic health - A prospective study with 20 years of follow-up. *Clinical Nutrition*, *35*(2), 475–483. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.018>
- Menting, M. D., Mintjens, S., Beek, C., Frick, C. J., Ozanne, S. E., Limpens, J., Roseboom, T. J., Hooijmans, C. R., Deutekom, A. W., & Painter, R. C. (2019). Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obesity Reviews*, *20*(5), 675–685. <https://doi.org/10.1111/obr.12817>
- Mitanchez, D., Jacqueminet, S., Nizard, J., Tanguy, M.-L., Ciangura, C., Lacorte, J.-M., De Carne, C., Foix L'Hélias, L., Chavatte-Palmer, P., Charles, M.-A., & Dommergues, M. (2017). Effect of maternal obesity on birthweight and neonatal fat mass: A prospective clinical trial. *PLOS ONE*, *12*(7), e0181307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181307>
- Monni, G., Atzori, L., Corda, V., Dessolis, F., Iuculano, A., Hurt, K. J., & Murgia, F. (2021). Metabolomics in Prenatal Medicine: A Review. *Frontiers in Medicine*, *8*(June). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.645118>
- Moreno Villares, J. M. (2016). Los mil primeros días de vida y la prevención de la enfermedad en el adulto. *Nutricion Hospitalaria*, *33*, 8–11. <https://doi.org/10.20960/nh.337>
- Most, J., Dervis, S., Haman, F., Adamo, K. B., & Redman, L. M. (2019). Energy Intake Requirements in Pregnancy. *Nutrients*, *11*(8), 1812. <https://doi.org/10.3390/nu11081812>
- Muhlhausler, B. S., & Ong, Z. Y. (2011). The Fetal Origins of Obesity: Early Origins of Altered Food Intake. In *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets* (Vol. 11).
- Navarro, M. (2020). *Identification and Association of Fatty Acid Profile and Inflammation in Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome*. Tecnológico de Monterrey.
- Neri, C., & Edlow, A. G. (2016). Effects of maternal obesity on fetal programming: Molecular approaches. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *6*(2), 1–21. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026591>
- Oda, E., Hatada, K., Kimura, J., Aizawa, Y., Thanikachalam, P. V., & Watanabe, K. (2005). Relationships Between Serum Unsaturated Fatty Acids and

Coronary Risk Factors Negative Relations Between Nervonic Acid and Obesity-Related Risk Factors. *International Heart Journal*, 46(6), 975–985. <https://doi.org/10.1536/ihj.46.975>

- Olivieri, O., Speziali, G., Castagna, A., Pattini, P., Udali, S., Pizzolo, F., Liesinger, L., Gindlhuber, J., Tomin, T., Schittmayer, M., Birner-Gruenberger, R., Cecconi, D., Girelli, D., Friso, S., & Martinelli, N. (2020). The Positive Association between Plasma Myristic Acid and ApoCIII Concentrations in Cardiovascular Disease Patients Is Supported by the Effects of Myristic Acid in HepG2 Cells. *The Journal of Nutrition*, 150(10), 2707–2715. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa202>
- O’Tierney-Ginn, P. F., Davina, D., Gillingham, M., Barker, D. J. P., Morris, C., & Thornburg, K. L. (2017). Neonatal fatty acid profiles are correlated with infant growth measures at 6 months. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(4), 474–482. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000150>
- Parisi, F., Milazzo, R., Savasi, V. M., & Cetin, I. (2021). Maternal low-grade chronic inflammation and intrauterine programming of health and disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 4, pp. 1–16). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22041732>
- Park, S., Sadanala, K. C., & Kim, E. K. (2014). A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. In *Molecules and Cells* (Vol. 38, Issue 7, pp. 587–596). Korean Society for Molecular and Cellular Biology. <https://doi.org/10.14348/molcells.2015.0126>
- Paul, H. A., Bomhof, M. R., Vogel, H. J., & Reimer, R. A. (2016). Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep20683>
- Perng, W., Villamor, E., Mora-Plazas, M., Marin, C., & Baylin, A. (2015). Alpha-linolenic acid (ALA) is inversely related to development of adiposity in school-age children. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(2), 167–172. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.210>
- Pfeuffer, M., & Jaudszus, A. (2016). Pentadecanoic and Heptadecanoic Acids: Multifaceted Odd-Chain Fatty Acids. *Advances in Nutrition*, 7(4), 730–734. <https://doi.org/10.3945/an.115.011387>
- Pickens, C. A., Sordillo, L. M., Comstock, S. S., Harris, W. S., Hortos, K., Kovan, B., & Fenton, J. I. (2015). Plasma phospholipids, non-esterified plasma polyunsaturated fatty acids and oxylipids are associated with BMI. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 95, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.12.001>

- Qu, M., Zhou, X., Wang, X., & Li, H. (2021). Lipid-induced S-palmitoylation as a Vital Regulator of Cell Signaling and Disease Development. *International Journal of Biological Sciences*, 17(15), 4223–4237. <https://doi.org/10.7150/ijbs.64046>
- Ramírez-Vélez, R. (2012). In utero fetal programming and its impact on health in adulthood. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, 59(6), 383–393. <https://doi.org/10.1016/j.endoen.2012.02.006>
- Rangel-Huerta, O. D., Pastor-Villaescusa, B., & Gil, A. (2019). Are we close to defining a metabolomic signature of human obesity? A systematic review of metabolomics studies. *Metabolomics*, 15(6), 93. <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1553-y>
- Renault, K. M., Carlsen, E. M., Nørgaard, K., Nilas, L., Pryds, O., Secher, N. J., Cortes, D., Jensen, J. E. B., Olsen, S. F., & Halldorsson, T. I. (2015). Intake of carbohydrates during pregnancy in obese women is associated with fat mass in the newborn offspring. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(6), 1475–1481. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.110551>
- Reynolds, C. M., Vickers, M. H., Harrison, C. J., Segovia, S. A., & Gray, C. (2014). High fat and/or high salt intake during pregnancy alters maternal meta-inflammation and offspring growth and metabolic profiles. *Physiological Reports*, 2(8). <https://doi.org/10.14814/phy2.12110>
- Riley, L., Wertz, M., & Mcdowell, I. (2018). *Editorials Obesity in Pregnancy: Risks and Management* (Vol. 97, Issue 9). www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician559
- Rioux, V., Catheline, D., Beauchamp, E., Le Bloc'h, J., Pédrone, F., & Legrand, P. (2008). Substitution of dietary oleic acid for myristic acid increases the tissue storage of α -linolenic acid and the concentration of docosahexaenoic acid in the brain, red blood cells and plasma in the rat. *Animal*, 2(4), 636–644. <https://doi.org/10.1017/S1751731108001705>
- Roberts, L. D., Souza, A. L., Gerszten, R. E., & Clish, C. B. (2012). Targeted metabolomics. *Current Protocols in Molecular Biology*, 1(SUPPL.98). <https://doi.org/10.1002/0471142727.mb3002s98>
- Romero-Delgado, B., Cárdenas-Tueme, M., Herrera-de la Rosa, J. de J., Camacho-Morales, A., Castro, H., & de la Garza, A. L. (2021). Maternal Sweeteners Intake During Gestation and Lactation Affects Learning and Memory in Rat Female Offspring. *Journal of Medicinal Food*, 24(8), 833–840. <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0134>
- Ross, A. B., Barman, M., Hartvigsson, O., Lundell, A. C., Savolainen, O., Hesselmar, B., Wold, A. E., & Sandberg, A. S. (2021). Umbilical cord blood

- metabolome differs in relation to delivery mode, birth order and sex, maternal diet and possibly future allergy development in rural children. *PLoS ONE*, 16(1 January). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242978>
- Saben, J., Lindsey, F., Zhong, Y., Thakali, K., Badger, T. M., Andres, A., Gomez-Acevedo, H., & Shankar, K. (2014). Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*, 35(3), 171–177. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.003>
- Saklayen, M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. In *Current Hypertension Reports* (Vol. 20, Issue 2). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- Sala-Vila, A., Fleming, J., Kris-Etherton, P., & Ros, E. (2022). Impact of α -Linolenic Acid, the Vegetable ω -3 Fatty Acid, on Cardiovascular Disease and Cognition. *Advances in Nutrition*, 13(5), 1584–1602. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac016>
- Sam, Q. H., Ling, H., Yew, W. S., Tan, Z., Ravikumar, S., Chang, M. W., & Chai, L. Y. A. (2021). The Divergent Immunomodulatory Effects of Short Chain Fatty Acids and Medium Chain Fatty Acids. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6453. <https://doi.org/10.3390/ijms22126453>
- Şanlı, E., & Kabaran, S. (2019). Maternal Obesity, Maternal Overnutrition and Fetal Programming: Effects of Epigenetic Mechanisms on the Development of Metabolic Disorders. *Current Genomics*, 20(6), 419–427. <https://doi.org/10.2174/1389202920666191030092225>
- Shokry, E., Marchioro, L., Uhl, O., Bermúdez, M. G., García-Santos, J. A., Segura, M. ^aT, Campoy, C., & Koletzko, B. (2019). Transgenerational cycle of obesity and diabetes: investigating possible metabolic precursors in cord blood from the PREOBE study. *Acta Diabetologica*, 56(9), 1073–1082. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01349-y>
- Sonnweber, T., Pizzini, A., Nairz, M., Weiss, G., & Tancevski, I. (2018). Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3285. <https://doi.org/10.3390/ijms19113285>
- Standl, M., Demmelmair, H., Koletzko, B., & Heinrich, J. (2015). Cord blood n-3 LC-PUFA is associated with adiponectin concentrations at 10 years of age. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 96, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.02.003>
- Steffen, L. M., Vessby, B., Jacobs, D. R., Steinberger, J., Moran, A., Hong, C.-P., & Sinaiko, A. R. (2008). Serum phospholipid and cholesteryl ester fatty acids and estimated desaturase activities are related to overweight and

- cardiovascular risk factors in adolescents. *International Journal of Obesity*, 32(8), 1297–1304. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.89>
- Suarez-Trujillo, A., Huff, K., Ferreira, C. R., Jose, T., Sobreira, P., Buhman, K. K., & Casey, T. (2020). High fat diet induced obesity increases proportion of linoleic acyl residues in dam serum and milk and in suckling neonate circulation Running title: Lipidome of lactating obese mice. *Biology of Reproduction*, 103(4). <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa103/5857628>
- Szczuko, M., Zapałowska-Chwyc, M., Drozd, A., Maciejewska, D., Starczewski, A., & Stachowska, E. (2017). Metabolic pathways of oleic and palmitic acid are intensified in PCOS patients with normal androgen levels. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 126, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.09.001>
- Tie, H. T., Xia, Y. Y., Zeng, Y. S., Zhang, Y., Dai, C. L., Guo, J. J., & Zhao, Y. (2014). Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: A meta-analysis. In *Archives of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 289, Issue 2, pp. 247–257). <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3053-z>
- Tiuca, I., Nagy, K., & Oprean, R. (2015). Recent developments in fatty acids profile determination in biological samples - a review. *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 23(4), 371–384. <https://doi.org/10.1515/rrlm-2015-0035>
- Vidakovic, A. J., Jaddoe, V. W. V., Gishti, O., Felix, J. F., Williams, M. A., Hofman, A., Demmelmair, H., Koletzko, B., Tiemeier, H., & Gaillard, R. (2015). Body mass index, gestational weight gain and fatty acid concentrations during pregnancy: the Generation R Study. *European Journal of Epidemiology*, 30(11), 1175–1185. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0106-6>
- Vila, I. K., Chamma, H., Steer, A., Saccas, M., Taffoni, C., Turtoi, E., Reinert, L. S., Hussain, S., Marines, J., Jin, L., Bonnefont, X., Hubert, M., Schwartz, O., Paludan, S. R., Van Simaey, G., Doumont, G., Sobhian, B., Vlachakis, D., Turtoi, A., & Laguet, N. (2022). STING orchestrates the crosstalk between polyunsaturated fatty acid metabolism and inflammatory responses. *Cell Metabolism*, 34(1), 125-139.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.007>
- Wolf, W., Wattick, R., Kinkade, O., & Olfert, M. (2018). Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2589. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>
- Yamazaki, Y., Kondo, K., Maeba, R., Nishimukai, M., Nezu, T., & Hara, H. (2014). The Proportion of Nervonic Acid in Serum Lipids is Associated with Serum

- Plasmalogen Levels and Metabolic Syndrome. *Journal of Oleo Science*, 63(5), 527–537. <https://doi.org/10.5650/jos.ess13226>
- Yeh, Y.-Y. (1988). Long chain fatty acid deficits in brain myelin sphingolipids of undernourished rat pups. *Lipids*, 23(12), 1114–1118. <https://doi.org/10.1007/BF02535275>
- Yu, H.-T., Xu, W.-H., Chen, Y.-R., Ji, Y., Tang, Y.-W., Li, Y.-T., Gong, J.-Y., Chen, Y.-F., Liu, G.-L., & Xie, L. (2022). Association of Prepregnancy Obesity and Remodeled Maternal-Fetal Plasma Fatty Acid Profiles. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.897059>
- Yuan, C., Gaskins, A. J., Blaine, A. I., Zhang, C., Gillman, M. W., Missmer, S. A., Field, A. E., & Chavarro, J. E. (2016). Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. *JAMA Pediatrics*, e162385. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2385>
- Yustiyani, Y., Anwar, F., & Dewi, M. (2021). Maternal and Cord Blood Saturated Fatty Acid Level and Infant Adiposity. *Jurnal Gizi Dan Pangan*, 16(2), 119–128. <https://doi.org/10.25182/jgp.2021.16.2.119-128>
- Zhang, R., Zhou, Q., Cai, X., Dong, S., Le, Z., Cai, X., Xiao, R., & Yu, H. (2017). Lipidomic analysis reveals the significant increase in diacylglycerophosphocholines in umbilical cord blood from pregnant women with gestational hypercholesterolemia. *Placenta*, 59, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.08.004>
- Zhang, X.-J., Huang, L.-L., Su, H., Chen, Y.-X., Huang, J., He, C., Li, P., Yang, D.-Z., & Wan, J.-B. (2014). Characterizing plasma phospholipid fatty acid profiles of polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance using GC–MS and chemometrics approach. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 95, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.02.014>
- Zhang, Y., Yang, X., Zhang, X., Xu, Q., Yu, X., Xue, C., & Liu, Y. (2018). Effects of medium-chain fatty acids on high-density-lipoprotein in rats fed with high fat diet. *Wei Sheng Yan Jiu = Journal of Hygiene Research*, 47(1), 123–127.
- Zhang, Z., Zhou, H., Ouyang, X., Dong, Y., Sarapultsev, A., Luo, S., & Hu, D. (2022). Multifaceted functions of STING in human health and disease: from molecular mechanism to targeted strategy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 394. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01252-z>
- Zhao, J.-P., Levy, E., Fraser, W. D., Julien, P., Delvin, E., Montoudis, A., Spahis, S., Garofalo, C., Nuyt, A. M., & Luo, Z.-C. (2014). Circulating

Docosahexaenoic Acid Levels Are Associated with Fetal Insulin Sensitivity.
PLoS ONE, 9(1), e85054. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085054>