

Artículo de revisión

**Avances en Biomarcadores Predictivos y Diagnósticos para la Diabetes Mellitus Gestacional: Revisión Sistemática**

**Advances in Predictive and Diagnostic Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review**

Supe Acosta Kerly Nicole\*, Tenorio Orbea Patricio Andrés\*\*, Yumbay Taris David Fernando\*\*\*, Zurita Beltran Melanie Dayana\*\*\*\*, Llumitasig Chuquiana Verónica Soledad\*\*\*\*\*

\* Universidad Técnica de Ambato – <https://orcid.org/0000-0002-6128-3791>

\*\* Universidad Técnica de Ambato – <https://orcid.org/0009-0009-0063-1885>

\*\*\* Universidad Técnica de Ambato – <https://orcid.org/0009-0009-1253-6463>

\*\*\*\* Universidad Técnica de Ambato – <https://orcid.org/0009-0006-5507-6266>

\*\*\*\*\* Universidad Técnica de Ambato – <https://orcid.org/0009-0003-1288-0674>

ksupe9762@uta.edu.ec

Recibido: 08 de enero del 2025

Revisado: 16 de mayo del 2025

Aceptado: 11 de agosto del 2025

**Resumen.**

La diabetes mellitus gestacional (DMG) afecta al 14% de las gestantes y está asociada a complicaciones como macrosomía, preeclampsia y riesgo elevado de diabetes tipo 2. Factores como obesidad y malos hábitos alimenticios aumentan su incidencia, especialmente en países de ingresos bajos. Identificar biomarcadores específicos permite intervenciones tempranas para prevenir complicaciones.

Esta revisión bibliográfica sistemática tiene como objetivo identificar biomarcadores en la diabetes mellitus gestacional (DMG) para su predicción, con el fin de encontrar información actualizada en los años 2017 al 2024. A través del uso de técnicas de biología molecular como Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR), entre otros detallados en esta revisión, los cuales identificaron biomarcadores clave. Las adipocinas (adiponectina, quequerina, lipocalina y apelina) mostraron alteraciones significativas. La hemoglobina (>12.6 g/dL) y enzimas hepáticas como alanina aminotransferasa (ALT) y gamma-glutamilo transferasa (GGT) también destacaron por su capacidad predictiva. Otros biomarcadores moleculares y genéticos, como los microARN y el gen PTK2, demostraron alta especificidad para DMG en combinación con datos clínicos. Aunque prometedores, los resultados presentan heterogeneidad por diferencias metodológicas. La integración de enfoques clínicos y moleculares podría optimizar la atención prenatal. En conclusión, estos biomarcadores ofrecen herramientas efectivas para la detección temprana y manejo personalizado de la DMG, aunque es necesaria más investigación para validar su uso clínico amplio.

Palabras clave: diabetes mellitus gestacional; biomarcador; diagnóstico: biomarcadores diabetes gestacional; marcadores glucémicos; adipocinas; marcadores inflamatorios; marcadores de resistencia a la insulina; marcadores derivados de la placenta.

**Abstract**

Gestational diabetes mellitus (GDM) affects 14% of pregnant women and is associated with complications such as macrosomia, preeclampsia and high risk of type 2 diabetes. Factors such as obesity and poor dietary habits increase its incidence, especially in low-income countries. Identifying specific biomarkers allows early interventions to prevent complications.

This systematic literature review aims to identify biomarkers in gestational diabetes mellitus (GDM) for prediction, in order to find updated information in the years 2017 to 2024. Through the use of molecular biology techniques such as Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), Polymerase Chain Reaction (PCR), among others detailed in this review, which identified key biomarkers. Adipokines (adiponectin, quemerin, lipocalin and apelin) showed significant alterations. Hemoglobin (>12.6 g/dL) and liver enzymes such as alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) also stood out for their predictive ability. Other molecular and genetic biomarkers, such as microRNAs and the PTK2 gene, demonstrated high specificity for GDM in combination with clinical data. Although promising, the results show heterogeneity due to methodological differences. Integration of clinical and molecular approaches could optimize prenatal care. In conclusion, these biomarkers offer effective tools for early detection and personalized management of GDM, although more research is needed to validate their broad clinical use.

Keywords: gestational diabetes mellitus; biomarker; diagnosis: biomarkers gestational diabetes; glycemic markers; adipokines; inflammatory markers; markers of insulin resistance; placenta-derived markers.

### Introducción.

En los seres humanos la glucosa en sangre se mantiene en homeostasis regulada gracias a un mecanismo regulador basado en la interacción entre la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. En individuos sanos, sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa, la secreción de insulina y la sensibilidad tisular se encuentran en constante equilibrio. Por lo tanto, la intolerancia a la glucosa se desarrolla ante una disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos y/o una reducción en la producción de esta por parte de las células  $\beta$  pancreáticas (1)

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como una intolerancia a la glucosa, caracterizada por hiperglucemia sostenida de severidad variable, que se inicia o es reconocida por primera vez durante la gestación (2)

Las mujeres con DMG tienen más probabilidades de experimentar una cesárea o un parto prematuro y los recién nacidos de estas mujeres enfrentan un mayor riesgo de macrosomía, dificultad respiratoria, ictericia neonatal, ingreso a cuidados neonatales y desarrollo de diabetes tipo 2 en etapas posteriores de la vida (3) De las mujeres diagnosticadas con diabetes durante el embarazo, aproximadamente el 87,5 % presenta DMG, el 7,5 % tiene DM tipo 1 y el 70% restante DM tipo 2 (1) (3). Además, aquellas que desarrollan DMG tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes tipo 2 en los primeros cinco años posteriores al embarazo, con una estabilización del riesgo hacia los diez años. Este diagnóstico representa una oportunidad crucial para implementar intervenciones dirigidas a reducir dicho riesgo (3). Se estima que aproximadamente el 14% de las mujeres embarazadas a nivel mundial padecen DMG, aunque las diferencias en los métodos de detección

y los criterios de diagnóstico dan lugar a estimaciones variables (3). Factores como la obesidad, la diabetes previa, los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo han contribuido al aumento de la prevalencia de DMG, especialmente en países de ingresos bajos y medios en comparación con naciones desarrolladas (2). En 2022, la prevalencia global de diabetes en adultos de 20 a 79 años alcanzó los 830 millones, en contraste con los 422 millones registrados en 2014, lo que evidencia una duplicación de los casos en menos de una década.(4)(5). A nivel regional, los países del norte de África y Oriente Medio presentan la mayor prevalencia de DMG (12,9 %), seguidos del sudeste asiático y el Pacífico occidental (11,7 %), América del Sur y Central y África (11,2 %), América del Norte (8,9 %) y el Caribe (7,0 %) (6).

En Ecuador. Según la encuesta Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años es de 1.7%, la misma que va en aumento a partir de los 30 años, y a los 50. Para la DMG, se estima una prevalencia del 7 % al 12 % (7).

La prevalencia de la DMG varía en función de las características de la población estudiada y los criterios diagnósticos empleados. Durante el embarazo, las mujeres experimentan cambios metabólicos adaptativos diseñados para garantizar un ambiente óptimo para el desarrollo fetal, al existir un desequilibrio en estos mecanismos la mujer se encuentra en riesgo de desarrollar patologías como la DMG. Estos incluyen una disminución de la glucemia en ayunas durante las primeras semanas y un aumento de la glucemia postprandial debido a cambios en la sensibilidad a la insulina en los tejidos maternos, lo cual permite que los nutrientes se dirijan hacia la unidad fetoplacentaria. Sin embargo, cuando este proceso

persiste, acompañado de la leptina y aumento de citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral  $\beta$ , se establece un estado proinflamatorio que representa la base para el desarrollo de DMG. Esta condición se ha relacionado con complicaciones materno-fetales como la preeclampsia, que ponen en riesgo la vida tanto de la madre como del feto (2).

Los criterios diagnósticos para DMG han evolucionado con el tiempo y varían entre países. Los criterios más comunes utilizados de manera universal son los de la OMS y la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), estos establecen que la DMG se diagnostica mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) estándar de 75 g realizada después del ayuno nocturno (8-14 h) en 250-300 ml de agua entre las semanas 24 y 28 de edad gestacional conjuntamente con una Glucemia basal  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L), HbA1C  $\geq 6.5\%$  (47,5 mmol/mol), Glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) tras confirmación con glucemia basal o HbA1C (8)

Dado el incremento en la prevalencia de DMG, la detección temprana se ha convertido en una estrategia esencial para la prevención de esta patología, por lo cual existen esfuerzos previos por identificar biomarcadores específicos limitados por el uso de técnicas diferentes para su diagnóstico. En los últimos años, el interés por identificar biomarcadores específicos ha crecido significativamente, dado que se ha demostrado su papel en la patogenia de la enfermedad. Estos biomarcadores pueden ser clasificados en varios grupos, donde los más conocidos son adipocinas, marcadores inflamatorios, marcadores de resistencia a la insulina, marcadores glucémicos y marcadores derivados de la placenta (7)(1)

La identificación temprana de biomarcadores específicos puede facilitar intervenciones más eficaces, disminuyendo las tasas de mortalidad y complicaciones asociadas con la DMG. Este estudio sistemático se enfocó en analizar estos biomarcadores, evaluando su utilidad diagnóstica y su relación con los principales factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de esta condición.

#### Objetivo

Efectuar una revisión bibliográfica sistemática acerca de biomarcadores predictivos en la diabetes mellitus gestacional encaminada en su identificación, descripción y diagnóstico, con el fin de encontrar información actualizada en revistas

especializadas médicas, artículos científicos e informes de investigación.

#### Métodos

Se realizó una revisión sistemática cualitativa con metaanálisis de la literatura según la declaración PRISMA 2020 para garantizar la transparencia y reproducibilidad., utilizando artículos de los años entre 2017 al 2024 en su gran mayoría.

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión para realizar una selección de artículos médicos para revisión sistemática y poder agruparlos y así, realizar una síntesis de los resultados.

#### Criterios de inclusión:

Se incluyeron artículos científicos de revistas indexadas, en los idiomas español e inglés con el tema biomarcadores predictivos diagnósticos de diabetes mellitus gestacional, cuyo año de publicación estuvo comprendido entre los años 2017 al 2025.

Se incluyeron estudios y ensayos aleatorizados estudios descriptivos y retrospectivos sobre el tema: biomarcadores predictivos y diagnósticos de la diabetes mellitus gestacional.

#### Criterios de exclusión:

Se excluyeron los artículos con conflictos de interés, metodología poco clara, no reproducible, artículos de opinión, como también artículos de presentación de casos clínicos, sin un diagnóstico clínico concluyente. Además, artículos de pacientes no gestantes con diabetes mellitus, tipo 1 y/o 2.

#### Fuentes de información:

Se consultaron estudios, ensayos aleatorizados, artículos de revisión, metaanálisis, revisión sistemática, guías, estudios descriptivos y retrospectivos de bases de datos como Google académico, PubMed, MDPI, Mendeley, New England Journal of Medicine, Tech Science Press, Frontiers, Elsevier, Chinese Medical Journal, Portland Press.

#### Estrategia de búsqueda:

Para la búsqueda de datos se utilizó el título de búsqueda “diabetes mellitus gestacional”, y “biomarcadores predictivos” en bases de datos y revistas ya mencionadas.

Para la búsqueda de información, se utilizaron combinaciones de los siguientes MeSH: (gestational diabetes[Title/Abstract]) AND (biomarkers[Title/Abstract]), (diabetes[Title]) AND (gestacional[Title]), diagnostic[Title], predictive[Title/Abstract], predictive biomarkers[Title/Abstract], (((diabetes gestacional[Title]) AND (biomarcadores[Title]))

AND (predictivos[Title/Abstract])) AND (diagnóstico[Title/Abstract]).

Proceso de selección de los estudios:

Según la taxonomía CRediT, se comprobaron los criterios inclusivos y exclusivos, luego se seleccionaron artículos, como: Diagnostic Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus Using Spectroscopy Techniques; Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus; Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes; A study to investigate the elevated maternal haemoglobin value as a risk biomarker for gestational diabetes; Nesfatin-1 and Vaspin as Potential Novel Biomarkers for the Prediction and Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus; Angiogenic Gene PTK2 is a Potential Biomarker of Gestational Diabetes Mellitus and is Significantly Associated with Breast Cancer Immune Infiltration; Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPARG, and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population; Adipokine Retinol Binding Protein 4 and Cardiovascular Diseases; Plasma retinol-binding protein 4 in the first and second trimester and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women: a nested case-control study; An early prediction model for gestational diabetes mellitus based on metabolomic biomarkers. Diabetol Metab Syndrome; Comparative Evaluation of Adipokine Metrics for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus; Preliminary Investigation of Potential Early Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus: Insights from PTRPG and IGKV2D-28 Expression Analysis; Cardiovascular Disease-Associated MicroRNAs as Novel Biomarkers of First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus in the Absence of Other Pregnancy-Related Complications; Liver biomarkers, lipid metabolites, and risk of gestational diabetes mellitus in a prospective study among Chinese pregnant women; con evidencia disponible y adecuada sobre el título de búsqueda en mención.

Proceso de extracción de los datos.

Para la extracción de datos e información, se descargaron los artículos disponibles con el DOI o desde la página web de cada una de las revistas: New England Journal of Medicine, Tech Science Press, Frontiers, Elsevier, Chinese Medical Journal, Portland Press, para la elaboración del documento.

Medidas del efecto.

El desenlace utilizado fue estimar la eficacia del valor predictivo de los biomarcadores conforme a

las directrices PRISMA, abarcando las etapas de identificación exhaustiva de la literatura, selección rigurosa de estudios conforme a criterios predefinidos, evaluación crítica de la elegibilidad metodológica y la inclusión final para el análisis cualitativo y cuantitativo. Las publicaciones más relevantes se concentran en revistas de alto impacto y prestigiosa indexación como Diabetes Care, Diabetes, Obesity and Metabolism, Biomarkers in Medicine y Journal of Diabetes Investigation, todas integradas en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. A nivel geográfico, la mayor producción científica se origina en Estados Unidos, China, Australia y el Reino Unido, destacándose por su innovación en investigación clínica y traslacional. Entre los aspectos más abordados destacan la identificación de biomarcadores circulantes (microARNs, proteínas plasmáticas, metabolitos), el desarrollo de modelos multivariados de predicción precoz y la caracterización de polimorfismos genéticos asociados a disfunción metabólica.

Métodos de síntesis.

Se seleccionaron estudios que abordaran el diagnóstico de DMG mediante biomarcadores específicos. Los datos se presentaron de forma descriptiva, utilizando tablas comparativas para analizar las características más relevantes de los biomarcadores identificados en la literatura revisada.

Los métodos utilizados para disminuir la heterogeneidad entre los resultados consistieron en la comparación del grupo poblacional que tiene la enfermedad y el grupo sin ella, además de considerar en cada biomarcador la especificidad y la sensibilidad en caso de tener dichos datos disponibles en los estudios.

Evaluación del sesgo en la publicación.

Para disminuir el sesgo de la heterogeneidad de los esquemas de manejo de la diabetes gestacional, que responde a parámetros como sexo, edad, genética, antecedentes familiares y antropometría, solo se consideraron los artículos que responden al título de búsqueda.

Certeza de la evidencia.

La revisión sistemática se basa en el uso de artículos de calidad superior, identificados durante el proceso de selección como aquellos que presentan el nivel más alto de evidencia disponible acerca del diagnóstico de diabetes mellitus gestacional mediante la detección de biomarcadores específicos de la enfermedad.

Resultados

1. Selección de estudios

Se identificaron principalmente un total 183 artículos. De estos, 104 fueron eliminados por no cumplir los criterios de inclusión iniciales. Se registran 79 artículos para cribado de los cuales se excluyen 29 por poseer literatura repetitiva, por lo que dispuso de 50 artículos. Posteriormente, se excluyen 19 artículos por no cumplir los parámetros necesarios. Finalmente, se descarta aquellos que no tratan exclusivamente de biomarcadores diagnósticos predictivos de diabetes gestacional, quedando una cantidad final de 10. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso. El proceso de inclusión se muestra en la Figura 1.

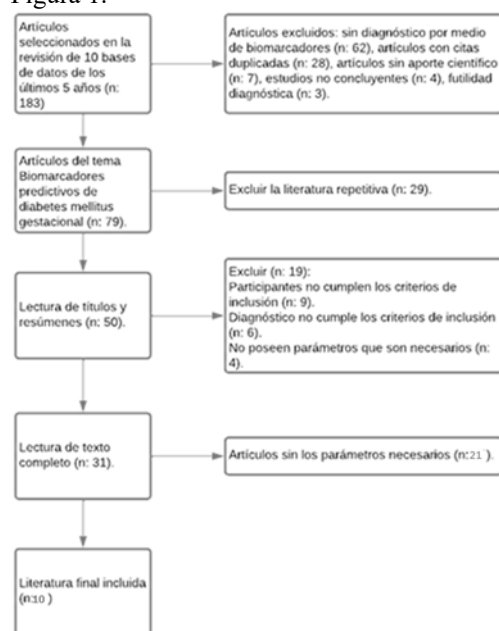


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de la literatura

## 2. Resultados de revisión sistemática

De las características clínicas de las pacientes, es evidente que la edad materna (especialmente aquella por encima de los 35 años), IMC (valores superiores a 30 kilogramos/metro cuadrado) en etapas tempranas del embarazo, la presencia de mutaciones en genes trombofílicos, el cribado positivo en el primer trimestre para preeclampsia y los antecedentes familiares de diabetes mellitus en parentescos de primer grado representan aquellos factores de riesgo importantes para el desarrollo posterior de diabetes gestacional (1).

Algunos biomarcadores pueden poseer potencial diagnóstico debido a que se ha evidenciado anteriormente que se involucran en la patogenia de la diabetes mellitus gestacional. Dichos marcadores pueden ser clasificados en varios

grupos, donde los más conocidos son adipocinas, marcadores inflamatorios, marcadores de resistencia a la insulina, marcadores glucémicos y marcadores derivados de la placenta (10). La Tabla 1 presenta una síntesis de los resultados de los estudios analizados, incluyendo los biomarcadores específicos evaluados en distintos momentos del período gestacional, las muestras biológicas utilizadas, las técnicas aplicadas y los principales hallazgos obtenidos en los estudios seleccionados sobre diabetes mellitus gestacional (elaboración propia).

## Hemoglobina

En el contexto de la DMG, los niveles elevados de hemoglobina han sido identificados como un potencial biomarcador de riesgo, debido a mecanismos relacionados con el estrés oxidativo promovido por el exceso de hierro. En particular, valores superiores a 12.6 g/dL en el segundo trimestre de gestación aumentaron la probabilidad de DMG cinco veces (OR: 5.0, IC 95%: 2.53–9.82,  $p < 0.001$ ) (11).

Además de los niveles de hemoglobina, se midieron parámetros como hematocrito, ferritina sérica y glucosa para determinar correlaciones con la DMG (11).

## Nesfatin-1

Es un péptido derivado de NUCB2. Los niveles bajos de nesfatina-1 correlacionan negativamente con la glucosa en ayunas y la insulina, sugiriendo su papel en la disfunción metabólica y la resistencia a la insulina. En el estudio, se encontró que las concentraciones de nesfatina-1 fueron significativamente más bajas en el grupo con DMG ( $5.15 \pm 3.51$  ng/mL) comparado con el grupo de control ( $6.69 \pm 4.21$  ng/mL). Este resultado tuvo una significancia estadística con  $p < 0.01$ . Un análisis de regresión mostró que un incremento de 1 ng/mL en los niveles de nesfatina-1 se asocia con una reducción del 9.85% en la incidencia de DMG (OR: 0.9015, IC 95%) (12).

## Vaspin

La vaspina, conocida como serpina A12, clasificada como una adipocina. Posee propiedades antiinflamatorias, sensibilizadoras de la insulina y antiaterogénicas. Durante el embarazo, también se ha identificado en la placenta, específicamente en sincitiotrofoblastos en etapas avanzadas del embarazo. Las concentraciones de vaspina fueron menores en el grupo DMG (media  $\pm$  desviación estándar:  $1.31 \pm 0.78$  ng/mL) en comparación con el grupo control ( $1.69 \pm 0.68$  ng/mL,  $p < 0.0001$ ). Un aumento de 1 ng/mL en los niveles de vaspina



se asoció con una reducción del 47.66% en la incidencia de DMG (OR = 0.5234; IC 95%) (12).

FYN

Es un protooncogén, se encarga de la transducción de señales mediada por receptores. El análisis realizado en muestras de mujeres con DMG identificó a FYN como un gen expresado diferencialmente significativo. El análisis de regresión mostró un OR significativo para la asociación entre niveles elevados de FYN y DMG, con un valor  $p < 0.05$  (13).

HDAC1

Es una enzima desacetilasa de histonas. Es particularmente relevante en contextos de enfermedad metabólica debido a su papel en la regulación de genes asociados al metabolismo y la inflamación. El análisis en pacientes con DMG mostró que su expresión diferencial se correlacionó con el desarrollo de DMG ( $p < 0.05$ ) (13)

PTK2

PTK2 es una enzima implicada en señalización celular. El análisis de datos genómicos se utiliza para validar su sobreexpresión en tejidos específicos. En el estudio, los principales hallazgos fueron: PTK2 mostró niveles más altos en tejidos relacionados con DMG ( $p < 0.05$ ), confirmando su asociación con la condición y la correlación de PTK2 con la infiltración de células inmunitarias sugiere su papel en la regulación de la inmunidad adaptativa y en la disfunción metabólica observada en DMG (13).

PSMB8

Es un componente esencial del inmunoproteasoma, su regulación disfuncional se vincula a procesos inflamatorios y metabólicos asociados con la DMG. Se destacó que se encontraba sobreexpresado en individuos con DMG ( $p < 0.05$ ) (13).

CCND1 (Ciclina D1)

Codifica la proteína ciclina D1, involucrada en la regulación del ciclo celular. En la DMG, su expresión alterada sugiere una relación con procesos de inflamación y regulación metabólica ( $p < 0.05$ ) (13).

VCAN (Versicano)

VCAN codifica una proteína de la familia de los proteoglicanos de la matriz extracelular. Su aumento sugiere un papel en la respuesta inflamatoria y resistencia a la insulina. La sobreexpresión de VCAN ( $p < 0.01$ ) se asocia con un aumento del riesgo de DMG. Su capacidad de modular la inflamación lo convierte en un posible objetivo terapéutico (13).

CSPG4

Proteoglicano del sulfato de condroitina 4 codifica un proteoglicano de membrana implicado en la migración celular y señalización intracelular. En mujeres con DMG, CSPG4 mostró sobreexpresión significativa ( $p < 0.05$ ) (13).

CAV1 (Caveolina-1)

CAV1, estructuras de membrana involucradas en la señalización celular y transporte de lípidos. Se relaciona con disfunción metabólica y resistencia a la insulina, mostró una expresión diferencial significativa ( $p < 0.01$ ). Su alteración puede predecir alteraciones metabólicas características de DMG (13).

FTO, LEPR, PPARg, TCF7L2

Todos los polimorfismos estudiados no mostraron diferencias significativas entre los grupos control y DMG ( $P > 0.05$ ) (14).

FTO predispone a obesidad infantil, adulta y gestacional, no se dispone de información sobre su frecuencia en mujeres embarazadas. LEPR se consideró un factor de riesgo independiente para la DG2 en malasio, no obstante, en finlandeses se presenta intolerancia a la glucosa con mayor riesgo de DG2. En el estudio, no mostraron una asociación significativa DMG en la población brasileña estudiada ( $P > 0.05$ ) (14).

PPARg provoca una mayor sensibilidad a la insulina por su asociación con una mayor actividad transcripcional de PPARg, pero en un estudio hecho en Turquía, su presencia influyó en el peso de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional. Las repeticiones alélicas en población brasileña fueron 7.6% en el grupo control y 8.3% en el grupo con DMG ( $P > 0.05$ ) (14).

TCF7L2 es un factor de transcripción que participa en la proliferación de células beta pancreáticas y la producción de GLP-1. Las periodicidades alélicas C en Brasil fueron 33.6% en el grupo control y 39.0% en el grupo con DMG ( $P > 0.05$ ) (14)

Proteína 4 transportadora de retinol plasmático

La RBP4 es una hormona secretada principalmente por el hígado. Además, RBP4 ha sido identificada como una adipocina que puede estar involucrada en la patogénesis de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (15).

El estudio evaluó los niveles significativamente más altos de RBP4 en el primer trimestre (mediana: 18.0  $\mu\text{g/L}$ ) en comparación con los controles (mediana: 14.4  $\mu\text{g/L}$ ) ( $P < 0.05$ ). Las concentraciones plasmáticas de RBP4 en el primer y segundo trimestre se asociaron con la insulina en ayunas, HOMA-IR y QUICKI en el segundo trimestre (todos  $P < 0.001$ ). Con el ajuste por dieta, actividad física y otros factores de riesgo, el riesgo

de DMG aumentó con cada incremento de 1 log  $\mu\text{g/L}$  de los niveles de RBP4. El OR (IC del 95%) fue de 3.12 (1.08–9.04) para RBP4 en el primer trimestre y de 3.38 (1.03–11.08) para RBP4 en el segundo trimestre (16).

#### Isovalerilcarnitina y tiglilcarnitina

Ambos compuestos pertenecen a la familia de las acilcarnitinas de cadena corta, asociados con la DMG como biomarcadores metabólicos. Están implicados en el metabolismo energético y presentan alteraciones en su concentración en mujeres que posteriormente desarrollarán DMG, por lo que pueden tomar utilidad diagnóstica temprana, especialmente antes de las 18 semanas de gestación (17).

La cuantificación de C5 constó de un rango de concentraciones en mujeres con DMG de 0,015–0,25  $\mu\text{mol/L}$ , mientras que para C5:1, el rango abarcó valores de 0,015–0,19  $\mu\text{mol/L}$  en dichas pacientes. Las mujeres que desarrollaron DMG tenían una mayor concentración de triglicéridos ( $p = 0,025$ ) y se observaron diferencias en el índice HOMA-IR ( $p = 0,049$ ) y HOMA- $\beta$  ( $p = 0,041$ ) (17).

#### Adiponectina, quemerina, lipocalina y apelina

Son biomarcadores metabólicos asociados con la DMG. La adiponectina, cuya reducción se relaciona con resistencia a la insulina, obesidad y mayor riesgo de DMG, contrasta con la quemerina y la lipocalina-2, cuyos niveles elevados se vinculan con resistencia a la insulina, obesidad y procesos inflamatorios. Por último, la apelina, implicada en la homeostasis de la glucosa y regulación metabólica, muestra alteraciones en condiciones de resistencia a la insulina y obesidad. (18).

Tras finalizar el procedimiento inmunológico, los límites de detección fueron: adiponectina 26 ng/ml (sensibilidad de 81,11%, especificidad de 82,14%), quemerina 0,1 ng/ml (sensibilidad de 66,67% y especificidad de 89,29%), lipocalina 0,02 ng/ml (sensibilidad de 86,67% y especificidad de 71,62%) y apelina 8,25 pg/ml (sensibilidad de 61,11% y especificidad de 58,33%) (18).

Por lo tanto, la utilidad clínica de adiponectina es la predicción de desarrollo de DMG, especialmente en las primeras etapas del embarazo; la quemerina podría identificar a mujeres en riesgo de desarrollar la patología debido a su correlación con marcadores de resistencia a la insulina como HOMA-IR; la lipocalina puede ser útil para diferenciar mujeres con DMG de aquellas sin la enfermedad (18)

#### PTRPG e IGKVD-28

El gen PTRPG, su disfunción puede estar asociada con enfermedades metabólicas se infiere un proceso de DMG en las pacientes, posiblemente debido a la resistencia a la insulina. Por su parte, el gen IGKV2D-28, su sobreexpresión puede relacionarse con inflamación y disfunción inmune en la DMG. El estudio se realizó durante el primer trimestre del embarazo, específicamente en mujeres con y sin DMG. (19)

A través de las curvas ROC, el gen PTRPG posee una sensibilidad de 83%, mientras que IGKV2D-28 tiene una especificidad de 94% y ambos una sensibilidad no especificada individualmente. El área bajo la curva (AUC) para la combinación de ambos posee un valor de 0,63. Dichos valores muestran que la combinación de ambos genes mejora la capacidad de predicción respecto a cada biomarcador por separado. Además, el gen PTRPG posee una correlación positiva con niveles de glucosa ( $r = 0,40$  y  $p = 0,01$ ) y el gen IGKV2D ( $r = 0,34$  y  $p = 0,01$ ). Estos parámetros sugieren que ambos genes pueden integrarse en paneles diagnósticos junto con otros biomarcadores para mejorar la precisión de la predicción de DMG (19).

#### Secuencias de microARN

El microARN se asocia a enfermedades cardiovasculares que muestran perfiles de expresión alterados y son útiles para predecir la DMG. Los microARN seleccionados (miR-20a-5p, miR-20b-5p y miR-195-5p) se eligieron por su papel probado en la patogénesis de esta clase de enfermedades y su asociación con procesos biológicos como la angiogénesis y la adipogénesis (20)

Se midió el nivel de regulación de los microARN y se identificó una regulación positiva de 11 microARN (incluyendo miR-20a-5p, miR-20b-5p, y miR-195-5p) en embarazos destinados a desarrollar diabetes mellitus gestacional. La combinación de 11 microARN desregulados poseen una sensibilidad de 47,93% y una especificidad de 90%, con una tasa de falsos positivos de 10%. Dicha combinación logró identificar de forma correcta 58 de 121 embarazos con DMG. Cuando se asocia con características clínicas, la sensibilidad asciende a 69,17% y la especificidad se mantiene en el mismo valor, logrando la identificación correcta de 84 de 121 embarazos con DMG con predicción correcta y mantuvo los mismos 8 falsos positivos (20)

#### Enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT y ALP)

La alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST), reflejan daño hepático o muscular, mientras que la glutamiltransferasa

(GGT) indica daño hepático, estrés oxidativo y está vinculada a enfermedades metabólicas. La fosfatasa alcalina (ALP) participa en el metabolismo óseo y hepático. El índice de esteatosis hepática (HSI), derivado de ALT, AST e IMC, es un marcador no invasivo útil para predecir esteatosis hepática no alcohólica (21)

Los niveles normalmente reportados son: ALT menor de 40 U/L, AST menor de 40 U/L, GGT menor de 50 U/L y ALP entre 40 y 150 U/L. En el análisis, el riesgo de DMG se incrementa significativamente entre los cuartiles extremos de ALT y GGT (OR de 2,24). Por su parte, el HSI se asocia con un aumento del riesgo de DMG en un 1,33 veces cuando incrementa 1 en la desviación estándar y si el índice supera el valor de 36 se vincula también con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad ( $p = 0,05$ ) (21). Los valores elevados de estas enzimas y el HSI son útiles en etapas tempranas del embarazo (6 a 15 semanas) como indicadores para la identificación de mujeres con mayor riesgo de desarrollar DMG (21).

En conjunto, estos datos subrayan la importancia de adoptar un enfoque integrado que combine biomarcadores metabólicos, hormonales y genéticos para mejorar el diagnóstico y manejo temprano de la DMG. Permitiendo una identificación más precisa de mujeres en riesgo y aplicación de intervenciones personalizadas de

cada paciente. Los marcadores más útiles para el diagnóstico temprano de la DMG: Niveles elevados de hemoglobina en el segundo trimestre aumentan significativamente el riesgo de DMG (OR: 5.0, IC 95%). El nesfatina-1 y la vaspina presentan niveles significativamente más bajos en mujeres con DMG ( $p < 0.01$  y  $p < 0.0001$ , respectivamente). La RBP4, con niveles elevados en el primer y segundo trimestre, se asocia con un aumento del riesgo de DMG, con un OR de 3.12 en el primer trimestre y 3.38 en el segundo trimestre ( $p < 0.05$ ). Los biomarcadores como isovalerilcarnitina y tiglilcarnitina también se asocian con mayores concentraciones de triglicéridos y alteraciones en el índice HOMA-IR ( $p = 0.025$  y  $p = 0.049$ , respectivamente). Los microARNs, que muestran desregulación en embarazos con DMG, presentan una sensibilidad de 47.93% y una especificidad de 90%. Además, las enzimas hepáticas como ALT y GGT se vinculan con un mayor riesgo de DMG (OR de 2.24), y el HSI aumento del riesgo en 1.33 veces ( $p = 0.05$ ). Estos biomarcadores, en conjunto, permiten una detección temprana de DMG, facilitando la intervención clínica personalizada. Sin embargo, se requiere estudios adicionales para validar su aplicabilidad en poblaciones más diversificadas.

Investigadores / País	Diseño del estudio	Plataforma analítica	Biomarcadores regulados	Muestras biológicas	Punto temporal gestación	Resultado del estudio
Binit, col.; India	Cohorte	Hemograma completo	Hemoglobina	Sangre en ayunas	13 - 28 semanas de gestación	Los resultados del estudio sugieren que la hemoglobina, la ferritina y el hierro sérico estaban elevados en el grupo con diabetes gestacional en comparación con el grupo sin diabetes gestacional.



Mierzynski, col.; Polonia	Cohorte	ELISA	Nesfatin-1 y Vaspin	Plasma sanguíneo	24-29 semanas	En el estudio presentado, las pacientes con diabetes gestacional se caracterizaron por niveles más bajos de nesfatina-1 y vaspina en comparación con las mujeres embarazadas sanas, lo que podría ser el resultado de una síntesis o liberación deficiente de estas adipocinas.
Xuelian, col.; China	Cohorte	Método espectrofotométrico o Espectrofotometría	FYN, HDAC1, PTK2, PSMB8, CCND1, CAN, CSPG4, CAV1	Sangre y plasma	N/A	Se identificó a PTK2 como un gen central en la diabetes gestacional que se relaciona con la inmunidad, que se expresaba significativamente en varios tipos de cáncer, por lo que dicho biomarcador puede servir como un objetivo terapéutico común.
Anghebem-Oliveira, col.; Brasil	Análisis transversal	Extracción de ADN por “salting out”	FTO LEPR PPARg	Sangre y plasma	Cualquier período de	FTO no se dispone de información

		PCR en tiempo real	TCF7L2		la gestación	sobre su frecuencia en mujeres embarazadas. LEPR se consideró un factor de riesgo independiente para la DG2 en malasio, no obstante, en finlandeses se presenta intolerancia a la glucosa. PPAR $\gamma$ provoca una mayor sensibilidad a la insulina, pero en un estudio hecho en Turquía, su presencia influyó en el peso de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional. TCF7L2 confirió un mayor riesgo de diabetes gestacional en caucásicos de EE. UU..
Chuyao, col.; China	Cohorte	ELISA	Proteína 4 transportadora de retinol plasmático	Plasma sanguíneo	Primer y segundo trimestre	El estudio informó una asociación dependiente de la dosis entre los niveles de RBP4 en el 1 y 2

						trimestre y el riesgo de DMG. Además, la concentración plasmática de RBP4 en el 1 y 2 trimestre se asocia con la resistencia a la insulina en el segundo trimestre
Azamar, col.; México	Estudio analítico prospectivo	Espectrometría de masas en tándem por electropulverización	Isovalerilcarnitina (C5) y tiglicarnitina (C5:1)	Plasma sanguíneo	Antes de las 18 semanas de gestación	Este estudio demuestra que los metabolitos maternos en las primeras etapas del embarazo se pueden utilizar para detectar e identificar a mujeres embarazadas que luego desarrollarán DMG. Este trabajo también respalda la hipótesis de que los niveles más altos de acilcarnitina pueden estar relacionados con la $\beta$ -oxidación incompleta de los ácidos grasos y el deterioro del metabolismo de los BCAA en

						mujeres embarazadas tempranas que luego desarrollarán DMG
Kaminski, col.; Suiza	Estudio prospectivo	Concentración en sangre de adipocinas	Adiponectina Quemerina Lipocalina Apelina	Muestras de sangre en ayunas	24 a 29 semanas de edad gestacional	Las alteraciones en la producción de adiponectina, lipocalina, quemerina y apelina podrían ser parte de los mecanismos implicados en la patogénesis de las diabetes gestacional. Se encontró que las pacientes con diabetes gestacional tenían niveles más bajos de adiponectina y niveles aumentados de lipocalina, quemerina y apelina.
Mariejim, col.; Filipinas	Cohorte	RTqPCR	PTPRG y IGKV2D-28	Sangre y plasma sanguíneo	Primer trimestre de gestación	Los resultados del estudio revelaron que PTPRG y IGKV2D-28 exhibió niveles de expresión elevados en muestras de sangre del primer

						trimestre de mujeres embarazadas con DMG.
Hromadnikov a, col.; República Checa	Cohorte de pacientes	Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la expresión génica y cribado de rutina	29 secuencias de microARN	Muestras de plasma/suero materno o de sangre periférica	Primer trimestre de la gestación	miR-23a-3p, miR-100-5p y miR-125b-5p pueden servir como biomarcadores de microARN con potencial predictivo temprano para diabetes mellitus gestacional (DMG). Adicional a ello, se identificaron otros biomarcadores de microARN (miR-1-3p, miR-20a-5p, miR-20b-5p, miR-126-3p, miR-181a-5p, miR-195-5p, miR-499a-5p y miR-574-3p), con el potencial de predicción de DMG en las primeras etapas de la gestación.
Ping Wu, col.; China	Cohorte de pacientes	Análisis bioquímico	Enzimas hepáticas séricas (ALT, AST, GGT y ALP)	Plasma sanguíneo	6 y 15 semanas de gestación	El estudio demostró que las enzimas hepáticas



						elevadas y la HSI como posible biomarcador de la EHGA en el embarazo temprano se asociaron con mayores riesgos de diabetes gestacional, incluso dentro de un rango normal en una cohorte de nacimientos chinos. Nuestros hallazgos también sugieren que la HSI en el embarazo temprano puede aumentar el riesgo de diabetes gestacional al alterar el metabolismo de los lípidos.
--	--	--	--	--	--	---

Tabla 1. Resultados de los estudios, biomarcadores específicos evaluados en diferentes momentos del período gestacional, muestras biológicas utilizadas y técnicas aplicadas (elaboración propia).

Discusión

La presente revisión sistemática se basó en el análisis de los biomarcadores predictivos y diagnósticos de la diabetes mellitus gestacional (DMG) como herramienta para el diagnóstico temprano de esta patología. La investigación sobre biomarcadores en DMG, previamente realizada mediante técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y otras pruebas moleculares, ha contribuido significativamente al diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, estas

técnicas presentan limitaciones relacionadas con diferencias en los diseños de los estudios, las características de las poblaciones evaluadas y los métodos analíticos empleados (22). Es fundamental desarrollar y explorar biomarcadores predictivos y diagnósticos para la diabetes mellitus debido a varias razones clave. En primer lugar, los biomarcadores pueden proporcionar métodos no invasivos, precisos y sensibles para la detección temprana de la enfermedad, lo cual es crucial para prevenir complicaciones a largo plazo, como nefropatía, retinopatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares. Además, se ha determinado que los biomarcadores pueden identificar a individuos

en riesgo antes de que desarrollen la enfermedad, permitiendo intervenciones preventivas más efectivas (22).

La integración de tecnologías avanzadas como la metabolómica y la proteómica ha demostrado ser prometedora en la identificación de nuevos biomarcadores que pueden mejorar la precisión del diagnóstico y la monitorización de la progresión de la enfermedad (23) (24). Estas tecnologías permiten analizar de manera detallada los cambios metabólicos y proteicos asociados con la diabetes, proporcionando una comprensión más profunda de los mecanismos patogénicos subyacentes y potenciales dianas terapéuticas (25). Diversas investigaciones han empleado técnicas innovadoras para identificar biomarcadores en DMG, aprovechando los avances en tecnologías "ómicas" y métodos analíticos avanzados entre ellos en un estudio realizado por Ulla Sobio et al., utilizaron la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (GC-MS) y cromatografía líquida (LC-MS) para analizar metabolitos en suero y plasma de los cuales se identificaron cuatro (manosa, 4-hidroxiglutamato, 1,5-anhidroglucitol y lactosil-N-palmitoil-esfingosina) los mismos que fueron validados externamente y mostraron una alta capacidad predictiva para DMG (26). Otro estudio utilizó GC-MS para identificar metabolitos como el ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico ( $\alpha$ -HB), el ácido  $\beta$ -hidroxibutírico ( $\beta$ -HB) y varios ácidos grasos, que demostraron ser altamente específicos y sensibles para el diagnóstico de DMG (27).

En 2022, Filardi et al. utilizaron los miRNAs circulantes, como miR-222-3p y miR-409-3p que han sido identificados como biomarcadores potenciales para la diabetes mellitus gestacional. Estos miRNAs mostraron correlaciones significativas con niveles de glucosa en ayunas y peso al nacer, lo que sugiere su utilidad en la clasificación y caracterización molecular de la enfermedad (28).

Por su parte, Wang et al. realizaron un estudio prospectivo en mujeres chinas utilizando cromatografía líquida de ultra-alta resolución acoplada a espectrometría de masas en tándem (ultra-HPLC-MS/MS) para perfilar los lipidomas en muestras de sangre materna recolectadas entre las semanas 6 y 15 de gestación. Este análisis identificó biomarcadores lipídicos plasmáticos específicos asociados con DMG en etapas tempranas del embarazo en mujeres chinas (29). Además, un estudio independiente empleó espectrometría de masas por infusión directa para medir lípidos en el segundo trimestre temprano. Se

identificaron 13 especies lipídicas, de las cuales 5 mostraron asociaciones significativas con los niveles de glucosa postcarga y el estado de DMG, mejorando la predicción de la enfermedad al combinarse con variables como la edad y el IMC maternos. (30).

La mayoría de las investigaciones se enfocaron en identificar biomarcadores diagnósticos y predictivos de la diabetes gestacional, así como en analizar los cambios metabólicos asociados con su desarrollo. Estos estudios han utilizado diversas muestras biológicas y múltiples plataformas analíticas. Gracias a los avances en nuevas tecnologías, es posible diseñar modelos integrales de atención que, mediante biomarcadores predictivos y diagnósticos, ofrezcan mejores resultados de salud a largo plazo para madres y recién nacidos (21)(28).

En nuestro análisis, los 10 biomarcadores identificados para DMG demuestran una alta utilidad y efectividad. Por lo tanto, la medición de hemoglobina y las enzimas hepáticas séricas constituye una técnica sencilla y accesible, estas pruebas podrían implementarse para optimizar la atención prenatal.

#### Conclusiones

En base a lo anterior podemos concluir que, para lograr una detección temprana de la diabetes mellitus gestacional (DMG) se debe implementar estrategias enfocadas en la utilización de los distintos biomarcadores predictivos que poseen gran eficacia y eficiencia para realizarlo, no solamente porque mejora la salud materna, sino que también disminuye el índice de complicaciones neonatales teniendo de dicha forma mejores resultados en el proceso gestacional.

Adicionalmente, gracias a los avances tecnológicos en diagnóstico se concluye que la implementación y enfoque de los biomarcadores debe ser multidimensional, es decir, se debe de poner en práctica la utilización de biomarcadores tanto clínicos como moleculares (metabólicos, genéticos y bioquímicos) para evaluar el riesgo y optimizar de mejor forma las estrategias de monitoreo y manejo de DMG en las mujeres embarazadas.

Finalmente, a pesar de que es indiscutible la gran calidad de evidencia que existe hasta la actualidad, se destaca la relevancia de seguir investigando dichos biomarcadores, debido a que aún existen ciertas limitaciones en términos de aplicabilidad clínica, por lo que la implementación de nuevos estudios que sigan con las directrices PRISMA y utilicen metodologías innovadoras permitirá avanzar en el entendimiento y desarrollo de

herramientas diagnósticas más precisas y con menor limitaciones, reduciendo de dicha forma el índice de mujeres embarazadas con esta patología.

## Referencias

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. Progresos de y Obstetricia Ginecología. 2022;65:35–41.
2. Cunningham FG LKBS et al. Williams Obstetrics. 25th ed. McGraw-Hill, editor. New York; 2019.
3. Eades CE, Burrows KA, Andreeva R, Stansfield DR, Evans JMM. Prevalence of gestational diabetes in the United States and Canada: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2024 Mar 15;24(1):204.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. IDF official website. 2021.
5. Thayer SM, Lo JO, Caughey AB. Gestational Diabetes: Importance of Follow-up Screening for the Benefit of Long-term Health. Vol. 47, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2020.
6. Khan RS, Malik H. Diagnostic Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus Using Spectroscopy Techniques: A Systematic Review. Diseases. 2023 Jan 25;11(1):16.
7. Dávila Flores JX, Montenegro Morán EE, Macías Gaytán ÁM, Tayupanda Martínez JL. La diabetes mellitus y diabetes gestacional, en adolescente, en el mundo y en el Ecuador, manejo, prevención, tratamiento y mortalidad. RECIMUNDO. 2023 Jun 29;7(2):33–48.
8. Molinet JM, Bogaña J, Bellart A, Pericot S, Santos A, Roldan MD, et al. Protocolo: Diabetes Gestacional. In: Protocolos Medicina Maternofetal. 11th Ed. Barcelona: Hospital Clínic- Hospital Sant Joan De Déu- Universitat De Barcelona; 2018.
9. Ruszala M, Niebrzydowska M, Pilszyk A, Kimber-Trojnar Ż, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzelak B. Novel Biomolecules in the Pathogenesis of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2021 Oct 27;22(21):11578.
10. Gan WZ, Ramachandran V, Lim CSY, Koh RY. Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2020 Mar 26;31(2).
11. Benny BM, Sai Sree Nayudu G, Adil Khan M, Gobinath P, Basutkar RS. A study to investigate the elevated maternal haemoglobin value as a risk biomarker for gestational diabetes: A nested case control study. Clin Epidemiol Glob Health. 2021 Oct;12:100897.
12. Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Dłuski D, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ż, Majsterek M, et al. Nesfatin-1 and Vaspín as Potential Novel Biomarkers for the Prediction and Early Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2019 Jan 4;20(1):159.
13. Du X, Shi H, Liu H, Zhou L, Xie A, Guo J. Angiogenic Gene PTK2 is a Potential Biomarker of Gestational Diabetes Mellitus and is Significantly Associated with Breast Cancer Immune Infiltration. Oncologie. 2022;24(4):769–87.
14. Anghebem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, Ramos EA de S, Picheth G, Rego FG de M. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR $\gamma$ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(3):238–48.
15. Ji Y, Song J, Su T, Gu X. Adipokine Retinol Binding Protein 4 and Cardiovascular Diseases. Front Physiol. 2022 Mar 2;13.
16. Jin C, Lin L, Han N, Zhao Z, Liu Z, Luo S, et al. Plasma retinol-binding protein 4 in the first and second trimester and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women: a nested case-control study. Nutr Metab (Lond). 2020 Dec 6;17(1):1.
17. Razo-Azamar M, Nambo-Venegas R, Meraz-Cruz N, Guevara-Cruz M, Ibarra-González I, Vela-Amieva M, et al. An early prediction model for gestational diabetes mellitus based on metabolomic biomarkers. Diabetol Metab Syndr. 2023 Jun 1;15(1):116.
18. Kamiński M, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Sadowska A, Sotowski M, Leszczyńska-Gorzelak B. Comparative Evaluation of Adipokine Metrics for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2023 Dec 22;25(1):175.
19. Payot MD, Villavieja A, Pineda-Cortel MR. Preliminary Investigation of Potential Early Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus: Insights from PTRPG and IGKV2D-28 Expression Analysis. Int J Mol Sci. 2024 Sep 30;25(19):10527.
20. Hromadnikova I, Kotlabova K, Krofta L. Cardiovascular Disease-Associated MicroRNAs as Novel Biomarkers of First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus in the Absence of Other Pregnancy-Related Complications. Int J Mol Sci. 2022 Sep 13;23(18):10635.

21. Wu P, Wang Y, Ye Y, Yang X, Huang Y, Ye Y, et al. Liver biomarkers, lipid metabolites, and risk of gestational diabetes mellitus in a prospective study among Chinese pregnant women. *BMC Med.* 2023 Apr 17;21(1):150.
22. Morshed MG, Lee MK, Jorgensen D, Isaac-Renton JL. Molecular methods used in clinical laboratory: prospects and pitfalls. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007 Mar;49(2):184–91.
23. McKillop AM, Flatt PR. Emerging Applications of Metabolomic and Genomic Profiling in Diabetic Clinical Medicine. *Diabetes Care.* 2011 Dec 1;34(12):2624–30.
24. Kurgan N, Kjærgaard Larsen J, Deshmukh AS. Harnessing the power of proteomics in precision diabetes medicine. *Diabetologia.* 2024 May 12;67(5):783–97.
25. Soares NP, Magalhaes GC, Mayrink PH, Verano-Braga T. Omics to Unveil Diabetes Mellitus Pathogenesis and Biomarkers: Focus on Proteomics, Lipidomics, and Metabolomics. In 2024. p. 211–20.
26. Sovio U, Clayton GL, Cook E, Gaccioli F, Charnock-Jones DS, Lawlor DA, et al. Metabolomic Identification of a Novel, Externally Validated Predictive Test for Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3479–86.
27. Raczkowska BA, Mojsak P, Rojo D, Telejko B, Paczkowska-Abdulsalam M, Hryniewicka J, et al. Gas Chromatography–Mass Spectroscopy-Based Metabolomics Analysis Reveals Potential Biochemical Markers for Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 19;12.
28. Filardi T, Catanzaro G, Grieco GE, Splendiani E, Trocchianesi S, Santangelo C, et al. Identification and Validation of miR-222-3p and miR-409-3p as Plasma Biomarkers in Gestational Diabetes Mellitus Sharing Validated Target Genes Involved in Metabolic Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 12;23(8):4276.
29. Wang Y, Huang Y, Wu P, Ye Y, Sun F, Yang X, et al. Plasma lipidomics in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective nested case–control study in Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2021 Nov;114(5):1763–73.
30. Lu L, Koulman A, Petry CJ, Jenkins B, Matthews L, Hughes IA, et al. An Unbiased Lipidomics Approach Identifies Early Second Trimester Lipids Predictive of Maternal Glycemic Traits and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2016 Dec 1;39(12):2232–9.