



Universidad de Concepción  
Facultad Farmacia

**DETERMINACIÓN DEL POLIMORFISMO**  
**rs9939609 DE *FTO*, COMO FACTOR DE RIESGO**  
**DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

**POR BERNEL IGNACIO ORTEGA CONTRERAS**

Tesis presentada a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción  
para optar al título profesional de Bioquímico

**Profesor Patrocinante y Guía**

Dr. Enrique Alberto Guzmán  
Gutiérrez  
Departamento de Bioquímica Clínica  
e Inmunología  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Concepción

**Profesora co-Guía**

Dra. Andrea Alejandra Sánchez  
Rubio  
Departamento de Bioquímica Clínica  
e Inmunología  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Concepción

Abril, 2021

Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

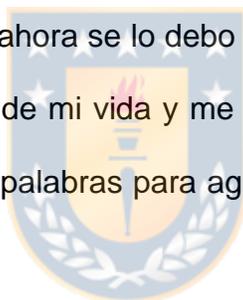




A mis padres, Úrsula y Bernel, a mi hermano César y a mi polola Daney, porque su apoyo fue fundamental durante toda mi carrera; a ellos dedico esta tesis.

## AGRADECIMIENTOS

Todo lo que logrado hasta ahora se lo debo a mi familia, mis padres y hermano, quienes han sido el motor de mi vida y me han apoyado en cada paso que he dado. No me alcanzan las palabras para agradecer todo el amor que me dan a diario.

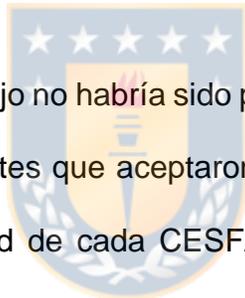


En la Universidad pude conocer a Daney, mi polola, con quien he compartido la mayor parte de mi vida universitaria, y a quién agradezco por alegrar mis días y estar conmigo tanto en los momentos buenos, como en los más difíciles.

Agradezco también a mi profesor guía, Dr. Enrique Guzmán, por todo lo que he aprendido con él en el transcurso de la tesis. Además de su apoyo continuo y su gran disposición durante este proceso, siempre creyó en mis capacidades, aun cuando ni yo mismo podía hacerlo. De igual manera agradezco a los miembros

del Laboratorio de Patologías del Embarazo; por el compañerismo, las risas y todo el apoyo que me han brindado.

A la Dra. Andrea Sánchez, profesora co-guía; y a las Dras. Liliana Lamperti y Ana María Obregón, miembros de la Comisión, les agradezco sus comentarios y correcciones que me hicieron mejorar, y su importante apoyo en mi proceso académico, tanto dentro como fuera de la tesis.



Sin duda alguna, este trabajo no habría sido posible de no ser por la participación de cada una de las pacientes que aceptaron colaborar en esta investigación, y de todo el equipo de salud de cada CESFAM. Gracias por ser parte de este trabajo y por la confianza que han puesto en nuestro equipo.

Me faltan líneas para nombrar a cada miembro de mi familia, a los amigos que han estado conmigo siempre, y a esos angelitos que desde el cielo me cuidan y ayudan, a quienes llevo siempre en el corazón. Gracias a todos ellos por ser incondicionales.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	iv
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	ix
<b>ÍNDICE DE ILUSTRACIONES</b> .....	xi
<b>RESUMEN</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. Diabetes gestacional</b> .....	4
1.1.1. <i>Definición</i> .....	4
1.1.2. <i>Diagnóstico</i> .....	5
1.1.3. <i>Prevalencia</i> .....	8
1.1.4. <i>Fisiopatología</i> .....	9
1.1.5. <i>Complicaciones asociadas al feto y a la madre.</i> .....	12
1.1.6. <i>Factores de riesgo</i> .....	13
<b>1.2. Polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i></b> .....	18
<b>1.3. El polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i> en el embarazo y su asociación con DMG.</b> .....	22
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	27
<b>3. OBJETIVO GENERAL</b> .....	27
<b>4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	27
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	29
<b>5.1. Diseño del estudio</b> .....	29
<b>5.2. Tamaño muestral</b> .....	29
<b>5.3. Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	30
<b>5.4. Reclutamiento de pacientes</b> .....	31

5.5.	Recolección de datos clínicos y obstétricos.....	32
5.6.	Aspectos éticos de la investigación .....	32
5.7.	Clasificación del grupo de estudio.....	33
5.8.	Obtención y preparación de las muestras .....	33
5.9.	Extracción de ADN genómico.....	34
5.9.1.	<i>Lisis de coágulos provenientes de muestras de sangre periférica.....</i>	34
5.9.2.	<i>Extracción de ADN genómico desde lisado de coágulo .....</i>	35
5.9.3.	<i>Cuantificación y evaluación de la integridad del ADN genómico.....</i>	35
5.10.	Genotipificación mediante PCR-HRM.....	36
5.11.	Cálculo de frecuencias alélicas.....	38
5.12.	Estimación del riesgo de DMG .....	38
5.13.	Análisis estadístico .....	39
6.	RESULTADOS.....	40
6.1.	Características clínicas del total de pacientes embarazadas. ....	40
6.2.	Características clínicas de las pacientes embarazadas, según desarrollo de DMG. ....	43
6.3.	Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs9939609 en muestra de pacientes embarazadas.....	45
6.4.	Características clínicas de las pacientes embarazadas según su genotipo para el SNP rs9939609.....	49
6.5.	Estimación del riesgo a desarrollar DMG por la presencia del alelo de riesgo del SNP rs9939609.....	52
7.	DISCUSIÓN .....	54
7.1.	Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i> y el riesgo a desarrollar DMG. ....	54
7.2.	Sobre las características clínicas evaluadas. ....	56
7.3.	El gen <i>FTO</i> y el polimorfismo rs9939609.....	59
7.4.	Efecto celular del polimorfismo rs9939609.....	63
7.5.	Interacción entre polimorfismo rs9939609 de <i>FTO</i> y genes cercanos.....	64
7.6.	Limitaciones, fortalezas y validez clínica del estudio .....	65
8.	CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES .....	69
9.	GLOSARIO .....	72

<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	74
<b>11. ANEXOS</b> .....	99
<b>11.1. Anexo N°1: Consentimiento informado</b> .....	99
<b>11.2. Anexo N°2: Orden de toma de muestra</b> .....	104
<b>11.3. Anexo N°3: Ficha clínica Proyecto FONDECYT 11170710</b> .....	105



## ÍNDICE DE TABLAS

1-I. Factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes mellitus gestacional en Chile.....	14
1-II. Función, expresión y efectos asociados a FTO efectos en la expresión de FTO.....	19
1-III. Patologías asociadas a la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i> . ....	21
1-IV. Cambios en los parámetros antropométricos relacionados al polimorfismo rs9939609 del gen <i>FTO</i> , reportados en meta-análisis. ....	22
5-V. Protocolo utilizado para la amplificación y genotipificación de la región de ADN de interés.....	37
6-VI. Caracterización de la población de pacientes embarazadas en el estudio y exclusión de valores atípicos. ....	41
6-VII. Características de las pacientes embarazadas según diagnóstico de DMG .....	44
6-VIII. Frecuencias genotípicas de los grupos estudiados y evaluación del equilibrio de Hardy Weinberg.....	46
6-IX. Frecuencias alélicas de los grupos de embarazadas estudiadas.....	48

6-X. Características clínicas de las pacientes embarazadas según su genotipo para el SNP rs9939609.....	50
6-XI. Tabla de contingencia para estimación de riesgo de DMG para un modelo dominante de asociación genética.....	53
6-XII. Tabla de contingencia para estimación de riesgo de DMG para un modelo alélico de asociación genética. ....	53



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

1-1. Flujoograma establecido para la detección y diagnóstico de diabetes en el embarazo.....	7
5-2. Representación de la técnica de genotipificación utilizada por análisis de PCR-HRM.....	37
6-3. Frecuencias genotípicas del SNP rs9939609 del gen FTO en el total de pacientes embarazadas.....	47
6-4. Frecuencias alélicas del SNP rs9939609 del gen FTO en el total de pacientes embarazadas.....	48
6-5. Niveles glicémicos durante el segundo trimestre de embarazo en las pacientes embarazadas, según su genotipo.....	51

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es una patología caracterizada por la intolerancia a la glucosa durante el embarazo, que puede generar complicaciones materno-fetales y a largo plazo en ambos. El polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* podría generar predisposición genética a desarrollar DMG, dada su asociación con el índice de masa corporal, factor de riesgo para dicha patología.

El objetivo de esta investigación fue determinar si el alelo de riesgo "A", del polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* aumenta el riesgo a desarrollar DMG, en mujeres embarazadas de la ciudad de Concepción.

Se reclutaron 81 pacientes embarazadas, 13 con DMG y 68 con Tolerancia Normal a la Glucosa (TNG), provenientes de CESFAMs de Concepción. Las pacientes fueron genotipificadas mediante PCR-HRM, y se recolectaron antecedentes clínicos durante su embarazo.

Se determinó que las proporciones de las frecuencias genotípicas y alélicas eran significativamente distintas entre ambos grupos, siendo el alelo de riesgo “A”, identificado en mayor proporción en el grupo de pacientes con DMG, observándose niveles de glicemia significativamente mayores. Finalmente, con los resultados obtenidos se logró establecer que el riesgo a desarrollar DMG era casi 7 veces mayor en pacientes que presentaban al menos un alelo de riesgo “A”.

En conclusión, el alelo de riesgo “A” del SNP rs9939609 aumenta el riesgo de desarrollar DMG en mujeres embarazadas.



## ABSTRACT

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a pathology characterized by glucose intolerance during pregnancy, which can generate maternal-fetal and long-term outcomes in both. The rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene could generate genetic predisposition to develop GDM, because of its association with the body mass index, a risk factor to this pathology.

The aim of this study was determining if the risk allele “A”, on rs9939609 polymorphism in the *FTO* gene is a risk factor to develop GDM, in pregnant women of Concepción city.

It was recruited 81 pregnant patients, 13 with GDM and 68 with Normal Glucose Tolerance (NGT), from CESFAMs of Concepción. The patients were genotyped by PCR-HRM, and clinical data during pregnancy were collected.

It was determined that the proportions of genotypic and allelic frequencies were significantly distinct between both groups, being the “A” risk allele, identified in greater proportion in the group of patients with GDM, with significantly higher glycemic levels. Finally, with the results obtained it was established that the risk to develop GDM was almost 7 times greater in patients that present at least one “A” risk allele.

In conclusion, the “A” risk allele of rs9939609 SNP increase the risk of develop GDM in pregnant women.



## 1. INTRODUCCIÓN

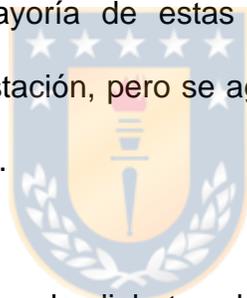
Durante el embarazo ocurren diversos cambios a nivel fisiológico, metabólico y también morfológico en la mujer, todos ellos para poder suplir los requerimientos nutricionales necesarios para el normal desarrollo fetal (Lockitch y Gamer, 1997). Estos cambios ocurren en gran parte del organismo, y entre los más relevantes se encuentran la expansión del volumen plasmático y la vasodilatación a nivel periférico, lo que genera una redistribución del gasto cardiaco, para mantener una adecuada oxigenación y nutrición en la unidad fetoplacentaria, además de permitir una mayor capacidad para eliminar toxinas (Chesley, 1972; Chapman *et al.*, 1998; Kiserud *et al.*, 2006). También se ha descrito que en etapas tempranas del embarazo aumenta significativamente la concentración plasmática de la hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG), la cual tiene un efecto tirotrópico por su similitud con la hormona estimulante de tiroides (TSH), generando un hipertiroidismo transitorio, detectable como un aumento de la concentración de hormonas tiroideas en circulación y disminución en la secreción de TSH por una retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas en la glándula tiroides (Pekonen *et al.*, 1988). El aumento de hormonas tiroideas

maternas en el primer trimestre de embarazo contribuye en el desarrollo embrionario, ya que en este periodo dicha glándula aún no ha sido desarrollada, siendo incapaz de producir sus hormonas (Contempré *et al.*, 1993). Otros cambios fisiológicos asociados al embarazo ocurren en el metabolismo lipídico, en el cual se ha observado un incremento en la síntesis de colesterol total y en los niveles de triglicéridos (Saarelainen *et al.*, 2006), los cuales son utilizados como principal fuente de energía por la madre en este periodo, debido a que los carbohidratos, principalmente glucosa y aminoácidos, son transportados primeramente a la placenta para el desarrollo fetal (Bell, 1995; King, 2000).

En etapas tempranas del embarazo, se desarrolla un estado de resistencia a la insulina fisiológico, el cual se intensifica a finales de la gestación (Lain y Catalano, 2007). Lo anterior está dado por el aumento en las concentraciones plasmáticas de algunas hormonas como prolactina y el lactógeno placentario, que estimulan la hiperplasia de células beta pancreáticas e incrementan la producción de insulina en la madre (Brelje *et al.*, 1993). Dicha condición, sumado a una mayor utilización de glucosa a nivel periférico y la síntesis de glicógeno aumentada, generan una disminución de la glicemia en ayuno en etapas tempranas del embarazo (Di Cianni *et al.*, 2003).

Diversos factores ambientales y/o genéticos pueden alterar el normal desarrollo de la gestación, presentándose complicaciones como el embarazo ectópico, la

enfermedad trofoblástica gestacional, hiperémesis, síndromes hipertensivos como preeclampsia, infecciones o fallos a nivel renal, problemas al hígado, complicaciones a nivel endocrino, entre otros (Lockitch y Gamer, 1997). Estas complicaciones pueden generar altas tasas de muerte en mujeres embarazadas y problemas asociados al embarazo. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 830 mujeres mueren al día por causas prevenibles asociadas al embarazo y el parto. Es por estas cifras alarmantes, que se hace necesaria la detección temprana de factores predisponentes a patologías asociadas al embarazo, ya que la mayoría de estas complicaciones, se comienzan a desarrollar antes de la gestación, pero se agravan durante este periodo (World Health Organization, 2018).



La OMS además indica que la diabetes durante el embarazo es una de las principales causas de complicaciones en este periodo. Algunas hormonas que durante el embarazo se encuentran elevadas, como el cortisol y la progesterona, serían las responsables de generar un estado diabetogénico, ya que inducen una progresiva resistencia a la insulina (Ryan y Enns, 1988; Lockitch y Gamer, 2008), cuya alteración genera cambios en el metabolismo de la glucosa en la madre, provocando complicaciones tanto en ella como en el feto (Di Cianni et al., 2003). En este contexto, si la función del páncreas endocrino se ve alterada durante la gestación, y el organismo es incapaz de sobrellevar la resistencia a insulina, se produce un estado patológico de intolerancia a la glucosa, que al sobrepasar los

límites establecidos, es considerada como Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) (Sonagra *et al.*, 2014; Soma-Pillay *et al.*, 2016; Lockitch y Gamer, 2008).

## **1.1. Diabetes gestacional**

### *1.1.1. Definición*



La *American Diabetes Association* (ADA) define la DMG como un tipo de diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de embarazo que no es reconocida como una diabetes previa al periodo de gestación (American Diabetes Association, 2020). Esta patología se caracteriza por la intolerancia a la glucosa que se manifiesta durante el embarazo y que cesa después del parto (Duncan, 1882; Buchanan y Xiang, 2005; MINSAL, 2014). Además, en los últimos años, se ha evidenciado que la incidencia de esta enfermedad va en aumento paralelamente con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (Coustan, 2013; American Diabetes Association, 2020).

### 1.1.2. Diagnóstico

Esta patología es detectada principalmente entre el segundo y tercer trimestre de embarazo, es por esto que, si se detectan valores anormales de glicemia durante el primer trimestre de embarazo, según los criterios diagnósticos estándar para diabetes establecidos por la ADA, se diagnostica a la paciente con diabetes pregestacional, pudiendo ser tipo 2 e inclusive tipo 1 (American Diabetes Association, 2020). En el caso de la diabetes gestacional propiamente tal, existen diferencias en cuanto a los criterios diagnósticos, entre las distintas poblaciones (Ben-Haroush *et al.*, 2004). Según las recomendaciones de la ADA, la DMG se puede diagnosticar mediante los siguientes criterios:

- Prueba de tolerancia a glucosa oral (PTGO) con 75 g de glucosa (Prueba en un paso).
- PTGO con 50 g de glucosa, sin ayuno, seguida de PTGO con 100g de glucosa, para las pacientes con resultado anterior positivos (Prueba en dos pasos).

Para la estrategia en un paso se hacen mediciones de glicemia en ayuno, 1 y 2 horas post-carga de 75 g de glucosa, entre las semanas 24 y 28 de gestación en mujeres que no han sido diagnosticadas previamente con diabetes. La

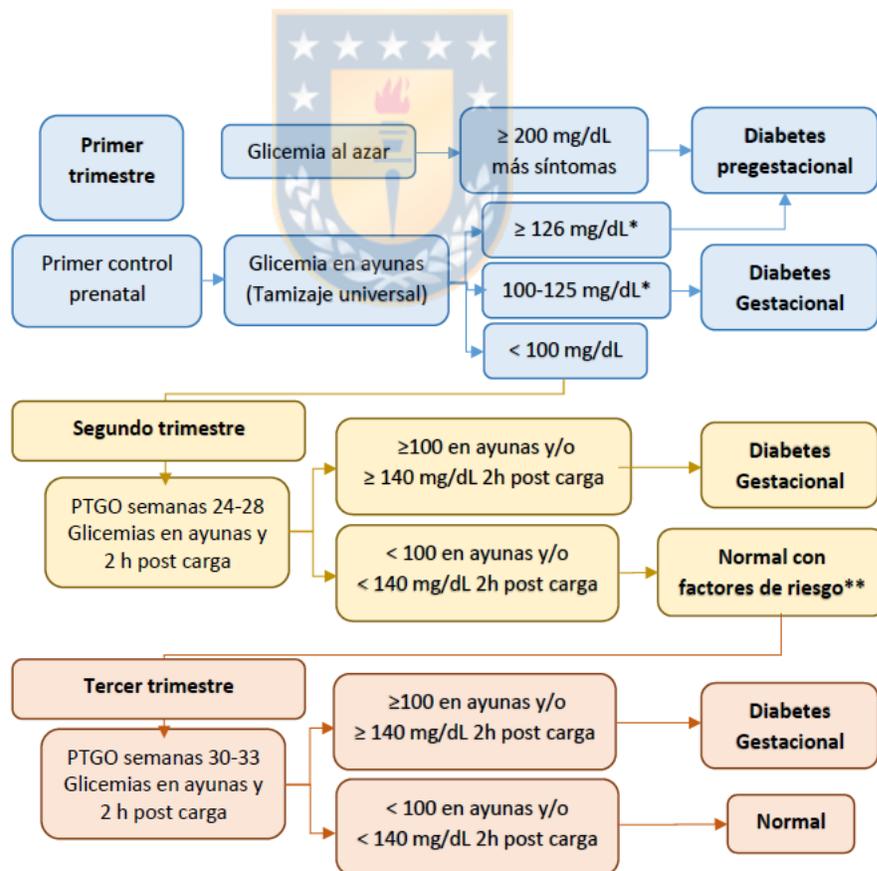
*International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), define los puntos de corte para el diagnóstico de DMG, donde cualquier valor mayor o igual al siguiente es considerado diagnóstico para esta patología.

- Glicemia en ayuno: 92 mg/dL
- Glicemia 1 hora post-carga: 180 mg/dL
- Glicemia 2 horas post-carga: 153 mg/dL

Para la estrategia en dos pasos se realiza una prueba de tolerancia oral a glucosa (sin ayuno) con 50 g de glucosa y se mide la glicemia una hora post-carga, entre las semanas 24 y 28, en mujeres no diagnosticadas previamente con diabetes. Si esta medición es mayor o igual a 130 mg/dL, se procede a realizar una PTGO con 100 g de glucosa en ayuno. Se diagnostica DMG cuando al menos dos de las mediciones de glicemia (en ayuno, 1 hora, 2 horas y 3 horas durante la PTGO) son mayores o iguales a los cortes establecidos por Carpenter y Coustan en 1982.

- Glicemia en ayuno: 95 mg/dL
- 1 hora post-carga de glucosa: 180 mg/ dL
- 2 horas post-carga de glucosa: 155 mg/dL
- 3 horas post-carga de glucosa: 140 mg/dL

Sin embargo, Chile decidió no adoptar este criterio diagnóstico justificando que aumentaría el número de embarazadas diagnosticadas con DMG, además de que se basa solo en la glicemia, y no considera otros factores de riesgo como la obesidad y la hipertrigliceridemia que pueden influir aún más en las complicaciones en el feto u otros problemas durante el embarazo (MINSAL, 2014). El flujograma presentado en la Figura 1, indica los criterios para el diagnóstico de DMG en Chile, basado en lo que determina la Guía Clínica de Diabetes y Embarazo del Ministerio de Salud.



**Figura 1. Flujograma establecido para la detección y diagnóstico de diabetes en el embarazo (Modificación de: Guía Diabetes y Embarazo.**

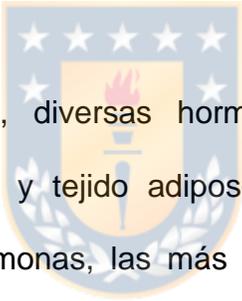
Ministerio de Salud, 2014). \*Se debe repetir glicemia sin restricción alimentaria en un plazo máximo de 7 días. \*\*Factores de riesgo: Polihidramnios, macrosomía fetal y aumento de peso mayor a 2 DS o cambio de curva Gráfica Atalah.

### 1.1.3. Prevalencia

A nivel mundial se estima que la prevalencia de DMG varía entre un 1,7% a un 11,7% (Griffin *et al.*, 2000; Schneider *et al.*, 2012), sin embargo, no se ha logrado conocer la prevalencia actual debido a las diferencias entre las poblaciones y en los criterios diagnósticos utilizados por cada país. Se ha estimado que los países que presentan mayores tasas de DMG son los del Medio Oriente y Norte de África con un 12,9%, seguido del Sudeste de Asia (11,7%), el Pacífico Oeste (11,7%), Sudamérica y Centroamérica (11,2%), África (8,9%), Norteamérica y el Caribe (7,0%), mientras que Europa tiene la menor prevalencia con un 5,8% (Zhu y Zhang, 2016). Se ha descrito además que, en países desarrollados como Estados Unidos, Australia, Canadá y Reino Unido, la prevalencia es menor al 6% (Zhao *et al.*, 2016). En el continente sudamericano, el cual presenta altas tasas de DMG, existe mucha variación en cuanto a la prevalencia de esta patología, ya que, por ejemplo, en Perú el 15,8% aproximadamente desarrolla DMG (Larrabure-Torrealva *et al.*, 2018), en Argentina el 5,8% (McCarthy *et al.*, 2010), en Brasil el 5,7% (Zhu y Zhang, 2016) y en Colombia el 3,3% (Zhao *et al.*, 2016).

En nuestro país se ha estimado que de un 5% a un 15% de las mujeres embarazadas desarrollan DMG (Huidobro *et al.*, 2004; Belmar *et al.*, 2004), además, un reciente estudio estimó que la prevalencia había sido de un 13% en el 2015 y que ha ido en constante crecimiento a través de los años (Garmendia *et al.*, 2020).

#### 1.1.4. Fisiopatología



En un embarazo normal, diversas hormonas comienzan a estimular la acumulación de glicógeno y tejido adiposo en la madre durante el primer trimestre. Entre estas hormonas, las más importantes son la prolactina y el lactógeno placentario que estimulan la hiperplasia de células beta pancreáticas e incrementan la producción de insulina (Karnik *et al.*, 2007; Baeyens *et al.*, 2016). Los niveles aumentados de insulina, sumado a la utilización aumentada de glucosa a nivel periférico, y la síntesis de glicógeno, producen una disminución temprana de la glicemia (Lockitch y Gamer, 1997). Este aumento en los requerimientos de insulina y la resultante disminución de sensibilidad que acompañan al embarazo, sobre todo en etapas más tardías de este periodo (Lain y Catalano, 2007), ocurren debido a la acción de hormonas como lactógeno placentario, progesterona y estrógeno, que aumentan su concentración durante

la gestación. El aumento en la secreción de insulina compensatorio mantiene la homeostasis normal de la glucosa.

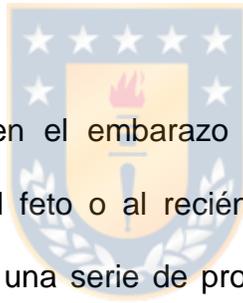
Durante el embarazo, el aumento en la secreción de hormonas y mediadores placentarios estimulan una serie de cambios metabólicos que ocurren en la madre para poder suplir los requerimientos que tiene el feto durante su gestación. Estos cambios generan un aumento en la resistencia a la insulina, fisiológico durante este periodo, lo cual estimula una mayor secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas. Sin embargo, diversos factores genéticos y/o ambientales pueden generar, ya sea, un aumento en la resistencia a la insulina o una disminución en la secreción de esta hormona, lo que permitiría el desarrollo de un estado de intolerancia a la glucosa, característico de la diabetes mellitus gestacional (Chiefari *et al.*, 2017; Catalano *et al.*, 1999; Homko *et al.*, 2001; Baz *et al.*, 2016). A pesar de que se conocen diversos factores asociados a esta patología, no están del todo claro los mecanismos por los cuales se establece esta enfermedad.

Una de las posibles causas que se proponen para la DMG es la obesidad, la cual es considerada como un importante factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus. Las mujeres que desarrollan DMG, generalmente tienen un índice de masa corporal (IMC) elevado, usualmente mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>

(Shah *et al.*, 2011), comparándolas con embarazadas sin la patología. El riesgo de una mujer a desarrollar DMG es 2, 4 y hasta 8 veces mayor si la embarazada tiene sobrepeso, obesidad u obesidad mórbida, respectivamente (Chu *et al.*, 2007). La relación entre el elevado IMC de las embarazadas y el riesgo de DMG ha sido asociado a que en ambas condiciones existe una aumentada expresión de citoquinas proinflamatorias, disminución de citoquinas antiinflamatorias y de adiponectina, lo que caracterizaría un estado de inflamación crónica de bajo grado o denominado también como un estado inflamatorio subclínico (Kinalski *et al.*, 2005; Kuzmicki *et al.*, 2008; Pantham *et al.*, 2015). Este estado proinflamatorio estarían desreguladas diversas vías metabólicas, entre las cuales se estimularía la síntesis de ácido xanturénico, lo cual ha sido asociado al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), prediabetes y DMG (Oxenkrug, 2015; Bennink y Schreurs, 1975; Law y Zhang, 2017). Además, se ha descrito una desregulación en la síntesis de purinas tanto en DMG como en obesidad, encontrándose niveles elevados de metabolitos y productos de degradación involucrados en esta vía, liberándose moléculas superóxido y ácido úrico (Law *et al.*, 2017) que podrían tener efectos directos en el desarrollo de la enfermedad o deterioro posterior de esta condición (Weijers y Bekedam, 2007; Yang *et al.*, 2016). Se postula también, que la inflamación crónica leve que ocurre en DMG, mediaría la desregulación del metabolismo del triptófano por la vía del triptófano-quinurenina, donde citoquinas proinflamatorias y hormonas liberadas en el embarazo, inducirían la transformación de triptófano a quinurenina, y de ésta a ácido quinurénico,

inhibidor de la síntesis de insulina; o a ácido xanturénico, el cual estimula la apoptosis de células beta pancreáticas e inhibe la síntesis y secreción de insulina. Además, genera metabolitos que han sido asociados al desarrollo de nefropatías, retinopatías y neurotoxicidad (Law y Zhang, 2017), comorbilidades asociadas a la condición de diabetes mellitus.

#### 1.1.5. *Complicaciones asociadas al feto y a la madre.*



La diabetes gestacional en el embarazo trae complicaciones de severidad variable para la madre, el feto o al recién nacido. Entre las complicaciones neonatales se encuentran una serie de problemas conocidos como fetopatías diabética que incluyen malformaciones genéticas (Martínez-Frías *et al.*, 1998), macrosomía (Hod *et al.*, 1991; Ruiz-Palacios *et al.*, 2017), debido principalmente a la hiperinsulinemia neonatal (Baz *et al.*, 2016), síndrome de distrés respiratorio, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinemia e hipocalcemia (Coustan, 2013; Kampmann *et al.*, 2015; Velázquez *et al.*, 2010; Hod *et al.*, 1991; Griffin *et al.*, 2000). Además, aumenta el riesgo de desarrollar DMT2 y obesidad en edades más avanzadas (Dabelea *et al.*, 2000). Los riesgos más recurrentes asociados a la madre son la hiperglicemia, DMG en próximos embarazos, desarrollo futuro de DMT2 (Ben-Haroush *et al.*, 2004; Griffin *et al.*, 2000), obesidad y preeclampsia

(Coustan, 2013; Kampmann *et al.*, 2015). Lo anterior, determina que la madre durante el embarazo tenga un alto riesgo obstétrico, asociado también a un mayor riesgo fetal de nacimientos prematuros, retardo en el crecimiento intrauterino, e incluso desenlaces fatales como la muerte perinatal (Montoro *et al.*, 2005; Holmes *et al.*, 2011); y complicaciones obstétricas como cesárea e inducción del parto (Hod *et al.*, 1991).

Una investigación de gran relevancia en el estudio de la DMG, es la realizada por el *HAPO Study Cooperative Research Group*, en donde se ha demostrado que existe una fuerte y significativa correlación entre el riesgo de complicaciones materno-fetales como macrosomía, hiperinsulinemia e hipoglicemia neonatal y las cesáreas; y los niveles sanguíneos de glucosa en la madre durante su embarazo (HAPO Study Cooperative Research Group, 2002 y 2008).

#### 1.1.6. Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo han sido asociados con el desarrollo de DMG, y se ha observado que la magnitud del riesgo puede variar según la población estudiada. Una reciente investigación realizada por Garmendia *et al.* (2020), ha determinado varios de estos factores en la población chilena (Tabla I), en donde

se ha descrito que el haber tenido DMG en un embarazo previo, la obesidad pregestacional o la edad materna avanzada, son factores que aumentarían al menos en dos veces el riesgo a desarrollar esta patología (Garmendia *et al.*, 2020).

**Tabla I. Factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes mellitus gestacional en Chile.**

Factor de riesgo	OR (IC95%)
Edad materna > 40 años	2,74 (2,45 – 3,06)
Paridad (número de hijos)	
2	1,26 (1,16 – 1,37)
3 o más	1,29 (1,18 – 1,42)
Historial familiar de diabetes tipo 2	1,82 (1,73 – 1,92)
Hipertensión materna previa	1,40 (1,23 – 1,60)
Diabetes gestacional previa	5,52 (4,67 – 6,52)
Consumo de alcohol	1,40 (1,23 – 1,60)
Sobrepeso	1,93 (1,81 – 2,10)
Obesidad	3,15 (2,94 – 3,37)

Modificado de: Garmendia *et al.*, 2020

OR: Odd Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Además de los factores de riesgo mencionados anteriormente, se indican también otros asociados a diversas poblaciones, asociadas al estilo de vida, como dieta de baja calidad (relacionado al consumo excesivo de carbohidratos y grasas saturadas, y al bajo consumo de ácidos grasos poliinsaturados), el

sedentarismo y el hábito tabáquico. También algunas condiciones clínicas que anteceden el embarazo como el síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina (Sonagra *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2018), y el hipotiroidismo (Gong *et al.*, 2016); como también condiciones asociadas a un embarazo previo como la macrosomía fetal o el aborto espontáneo, pueden generar mayor riesgo a desarrollar DMG.

Dentro de los factores no modificables, se ha descrito también que la etnia generaría mayor susceptibilidad a esta patología, específicamente en población asiática e hispana (Ferrara, 2007). En este contexto, y debido a que las mujeres con un familiar en primer grado con diabetes mellitus presentan mayor riesgo a desarrollar DMG (Wang *et al.*, 2018), se ha descrito que esta patología podría estar asociada a susceptibilidad genética, principalmente por la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), transmitidos de generación en generación, y que podrían generar cambios en la expresión y actividad de diversas proteínas y metabolitos importantes en el desarrollo de la DMG (Zhang *et al.*, 2016; Mwanri *et al.*, 2015; Chiefari *et al.*, 2017).

Aparentemente la DMG, al igual que la obesidad y la DMT2, ha sido asociada a un componente genético importante (Kwak *et al.*, 2012). Diversas variantes genéticas han sido estudiadas y relacionadas al desarrollo de DMT2, sin

embargo, la correlación con DMG no es tan clara en todos los casos (Anghebem-Oliveira *et al.*, 2017).

Diversos polimorfismos podrían incrementar el riesgo de desarrollar DMG, entre los que han logrado mayor relevancia se encuentran algunos asociados a los genes *GCK* (*glucokinase*) y *HNF1A* (*hepatocyte nuclear factor-1 alpha*) como lo son rs1799884 y rs1169288 respectivamente, otros asociados a diabetes de tipo MODY, que por un lado generarían disfunción en la glucoquinasa, y por otro, desregulación en la transcripción de genes respectivamente, ambos a nivel de las células beta pancreáticas y teniendo como efecto final la pérdida de sensibilidad a glucosa. Se ha establecido que se aumenta el riesgo de DMG al ser portadores de estos alelos (OR: 1,29 y 1,16 respectivamente) (Shaath *et al.*, 2006). Otros SNPs ampliamente estudiados en DMT2 y también en DMG, son los que se presentan en el gen *TCF7L2* (*transcription factor 7-like 2*), en donde se ha descrito que el polimorfismo rs7903146 en dicho gen ha sido asociado con una mayor predisposición a desarrollar DMG en portadoras del alelo de riesgo "T" (OR: 1,43) (Wang y Xue, 2020), posiblemente generada por una desregulación en la secreción de insulina estimulada por incretinas (Lyssenko *et al.*, 2007).

Por medio de estudios *GWAS* (*Genome Wide Association Study*), se han logrado determinar variantes genéticas asociadas a distintas enfermedades en diversas poblaciones, como es el caso de polimorfismos en el gen *FTO* (*fat mass and obesity-associated*), en el cual, el más estudiado y de mayor relevancia es el rs9939609, asociado con el riesgo de DM2, en población europea y asiática (Sabarneh *et al.*, 2018; Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). En este contexto, se ha definido que el alelo de riesgo “A” de este polimorfismo se relaciona con un elevado IMC en la población americana (Hunt *et al.*, 2008), particularmente asociado a la obesidad tipo III (Villalobos-Comparán *et al.*, 2008). Este polimorfismo también se ha relacionado con el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Yan *et al.*, 2009) y con los niveles aumentados de proteína C reactiva (Fisher *et al.*, 2009), marcador inflamatorio que podría relacionarse al desarrollo de DMG, por el estado proinflamatorio crónico subclínico que caracteriza esta patología.

Debido a que son muchos los estudios que dicen relacionar este polimorfismo al desarrollo de DMG, es que se postula que esta variante genética podría generar predisposición a dicha patología, por lo cual surge la necesidad de estudiar sus asociaciones con la DMG.

## 1.2. Polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*

El gen *FTO* se encuentra en el cromosoma 16q12.2 y codifica la proteína FTO, una dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, la cual se expresa mayoritariamente dentro del núcleo celular, en donde cataliza la demetilación oxidativa de N(6)-metiladenina (m6A) en el ARNm (Jia *et al.*, 2011). Aunque su rol fisiológico aún se encuentra en estudio, se postula que estaría regulando el *splicing* de ARNm en genes involucrados en el metabolismo, generando una expansión mitótica en etapas tempranas de la adipogénesis, y favoreciendo la diferenciación de preadipocitos (Merkestein *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015). Algunas de las características más relevantes de esta enzima se encuentran descritas en la Tabla II.

El polimorfismo rs9939609 de *FTO* es un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) de este gen (Frayling *et al.*, 2007), en donde el alelo común “T” es reemplazado por el alelo de riesgo “A” en la primera región intrónica de dicho gen. La frecuencia del alelo “A”, a nivel global es de un 37%, a nivel sudamericano es de 24%, según lo reportado en *The PAGE Study* (dbSNP), y en nuestro país se ha descrito una prevalencia del 30% (Petermann *et al.*, 2018).

**Tabla II. Función, expresión y efectos asociados a FTO efectos en la expresión de FTO.**

Característica	Descripción	Referencias
<b>Función enzimática</b>	Demetilación de residuos m6A en ARNm, aumentando estabilidad del transcrito.	Gerken <i>et al.</i> , 2007; Wu <i>et al.</i> , 2018; Wu <i>et al.</i> , 2019; Wang <i>et al.</i> , 2019
<b>Patrón de expresión</b>	Ubicuo, con altos niveles en núcleos hipotalámicos que regulan la homeostasis energética	Gerken <i>et al.</i> , 2007; Rinkwitz <i>et al.</i> , 2015; Stratigopoulos <i>et al.</i> , 2008
<b>Efecto por disminución de la expresión</b>	Disminuye la traducción de ARNm Incremento en el gasto energético y generación de un fenotipo delgado en modelos murinos	Gulati <i>et al.</i> , 2013 Church <i>et al.</i> , 2010; Ronkainen <i>et al.</i> , 2016
<b>Efecto por aumento de la expresión</b>	Aumento en la ingesta alimentaria y la grasa corporal en modelo murino Mayor número de adipocitos y acumulación de triglicéridos	Church <i>et al.</i> , 2010 Merkestein <i>et al.</i> , 2015; Wang <i>et al.</i> , 2015
<b>Modulación del <i>splicing</i> de ARNm</b>	Promueve la unión de factores de <i>splicing</i> al transcrito, que favorecen o reprimen dicho proceso	Zhao <i>et al.</i> , 2014, Merkestein <i>et al.</i> , 2015
<b>Rol en la adipogénesis</b>	Regulación de genes asociados a la diferenciación temprana en preadipocitos (CEBPB, CEBPD, RUNX1T1) Regulación de genes asociados al funcionamiento de los adipocitos (PPAR $\gamma$ , FABP4 y CEBPA) Regulación de genes que controlan el ciclo celular durante la adipogénesis (CCNA2, CDK2 y CDKN1A) Regulación de vías de señalización por Akt y $\beta$ -catenina	Martin Carli <i>et al.</i> , 2018; Zhao <i>et al.</i> , 2014; Wang <i>et al.</i> , 2015 Wu <i>et al.</i> , 2018; Chen <i>et al.</i> , 2017;; Merkestein <i>et al.</i> , 2015; Wang <i>et al.</i> , 2015) Wu <i>et al.</i> , 2018 Jiao <i>et al.</i> , 2016; Chen <i>et al.</i> , 2017

Este polimorfismo ha sido relacionado ampliamente con un riesgo mayor de generar sobrepeso y obesidad, por ende, IMC elevado, mayor porcentaje de grasa corporal, menor saciedad, mayor consumo calórico total y de grasas (Rendo *et al.*, 2009; Prakash *et al.*, 2016; Hotta *et al.*, 2008; Villalobos-Comparán *et al.*, 2008); también se ha descrito que FTO jugaría un rol importante en la forma en que se reconocen los nutrientes en el organismo, específicamente los aminoácidos (Loos y Yeo, 2013).



Diversos estudios han establecido asociaciones entre la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* y patologías o parámetros clínicos en distintas poblaciones, resumidas en la Tabla III y IV. En estas se puede observar los resultados de meta-análisis llevados a cabo en grandes poblaciones y de variadas etnias, en donde la obesidad y la DM2 son las patologías más comúnmente relacionadas con la presencia de este alelo de riesgo, incluso luego de ajustar estos resultados por el IMC. Si bien, existen estudios que muestran asociación de este polimorfismo con la DMG, aún existe discrepancia entre los resultados (He *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2018).

**Tabla III. Patologías asociadas a la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*.**

Parámetro	OR (IC95%)	Referencia
Obesidad	1,28 (1,05 – 1,55)	Xi and Mi, 2009
	1,39 (1,04 – 1,85)	Liu <i>et al.</i> , 2010a
	1,31 (1,26 – 1,36)	Peng <i>et al.</i> , 2011
	1,25 (1,19 – 1,31)	Li <i>et al.</i> , 2012
	1,15 (1,08 – 1,21)	Vasan <i>et al.</i> , 2014
Diabetes mellitus tipo 2	1,19 (1,04 – 1,37) *	Liu <i>et al.</i> , 2010a
	1,09 (1,04 – 1,15)*	Hertel <i>et al.</i> , 2011
	1,18 (1,10 – 1,27)*	Rees <i>et al.</i> , 2011
	1,10 (1,05 – 1,16)*	Li <i>et al.</i> , 2012
	1,07 (1,05 – 1,09)*	Xi <i>et al.</i> , 2014
	1,14 (1,08 – 1,20)	Phani <i>et al.</i> , 2015
<b>Diabetes Gestacional</b>	<b>1,31 (1,07 – 1,61)</b>	<b>Lin <i>et al.</i>, 2018</b>
Síndrome Metabólico	1,17 (1,10 – 1,25)	Povel <i>et al.</i> , 2011
	1,11 (1,06 – 1,17)	Zhou <i>et al.</i> , 2012
	1,19 (1,12 – 1,27)	Wang <i>et al.</i> , 2012
Obesidad en niños y adolescentes	1,34 (1,21 – 1,48)	Liu <i>et al.</i> , 2013a
	1,39 (1,22 – 1,58)	Quan <i>et al.</i> , 2015
Síndrome de ovario poliquístico	1,26 (1,02 – 1,55)*	Cai <i>et al.</i> , 2014
	1,36 (1,25 – 1,47)	Liu <i>et al.</i> , 2017
Enfermedad Cardiovascular	1,16 (1,05 – 1,27)*	Liu <i>et al.</i> , 2013b
Obesos con DMT2	1,27 (1,03 – 1,54)	Phani <i>et al.</i> , 2015
Cáncer pancreático	1,10 (1,03 – 1,19)	Lek <i>et al.</i> , 2012
Depresión	0,92 (0,89 – 0,97)	Samaan <i>et al.</i> , 2013

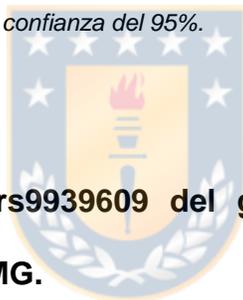
\*Ajustado por IMC

OR: *Odd Ratio*; IC95%: *Intervalo de confianza del 95%*.

**Tabla IV. Cambios en los parámetros antropométricos relacionados al polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*, reportados en meta-análisis.**

Parámetro	Aumento por cada alelo de riesgo (IC95%)	Referencia
Índice de masa corporal	0,45 kg/m <sup>2</sup> (0,24 – 0,67)	Rees et al., 2011
	0,28 kg/m <sup>2</sup> (0,23 – 0,33)	Hertel et al., 2011
	0,26 kg/m <sup>2</sup> (0,20 – 0,31)	Li et al., 2012
	0,30 kg/m <sup>2</sup> (0,21 – 0,38)	Vasan et., 2013
	0,32 kg/m <sup>2</sup> (0,28 – 0,32)	Zimmermann et al., 2015
Circunferencia de cintura	0,88 cm (0,36 – 1,41)	Rees et al., 2011
	0,74 cm (0,49 – 0,99)	Vasan et., 2013
	0,76 cm (0,68 – 0,84)	Zimmermann et al., 2015
Índice de grasa corporal	0,17 kg/m <sup>2</sup> (0,13 – 0,22)	Zimmermann et al., 2015

OR: *Odd Ratio*; IC95%: *Intervalo de confianza del 95%*.



### **1.3.El polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* en el embarazo y su asociación con DMG.**

Se han descrito diversas condiciones asociadas a la presencia de este SNP en la población general, sin embargo, pocas investigaciones se han enfocado en el rol que podría tener este factor durante el periodo gestacional y las consecuencias que esto puede generar en el recién nacido y en su posterior desarrollo.

Como se ha descrito anteriormente, la principal asociación de este polimorfismo es con el aumento del IMC en los portadores del alelo de riesgo, y asociado al embarazo, se ha descrito que las portadoras de esta variante presentan mayor IMC antes, durante y después de la gestación (Kroll *et al.*, 2018), y una mayor ganancia de peso durante este periodo, en algunas poblaciones (Lawlor *et al.*, 2011; Groth *et al.*, 2018; Gesteiro *et al.*, 2016), mientras que para otras, esto aún es controversial (Martins *et al.*, 2016; Beysel *et al.*, 2019a). El aumento de peso durante la gestación podría estar, en cierta medida, asociado a que este polimorfismo se relaciona con un mayor consumo de carbohidratos y menor consumo de proteínas anterior al embarazo, y al aumento de aproximadamente un 13% en el consumo de calorías totales, al compararlas con el genotipo común. Además, esta mayor ingesta calórica estaría dada por el aumento en el consumo de alimentos ultra procesados, anterior y durante el embarazo (Martins *et al.*, 2018). Esta nutrición inadecuada asociada a la predisposición genética de las embarazadas podría llevar a cambios metabólicos durante el embarazo, por ejemplo, ha sido determinado que existe correlación entre el polimorfismo rs9939609 y parámetros del perfil lipídico como los niveles de colesterol LDL (Franzago *et al.*, 2017) y los de triglicéridos (Franzago *et al.*, 2018), durante el embarazo.

Asociado a cambios en el metabolismo, también se ha determinado aumento en el índice HOMA-IR y en la HbA1c en embarazadas portadoras del genotipo AA

(Beysel *et al.*, 2019a), lo que podría estar dando cuenta de un fenotipo más diabetogénico, al compararlo con embarazadas portadoras del genotipo común. La asociación de este polimorfismo con la DMG aún no está clara, y podría depender de la etnia de la población estudiada (de Melo *et al.*, 2015; He *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2018; Lin *et al.*, 2018), sin embargo se ha descrito que las mujeres que desarrollan esta patología y son portadoras del alelo de riesgo del polimorfismo, presentan niveles mayores de TNF- $\alpha$ , y menores de adiponectina, en comparación con el genotipo común (Khawaja *et al.*, 2018), lo que estaría relacionado con una mayor severidad de la patología.

Esta variante genética de la madre, también tendría repercusiones en el desarrollo fetal, donde se ha asociado con el riesgo de ser pequeño para su edad gestacional, la ocurrencia de partos prematuros (Andreaweera *et al.*, 2016) y de abortos espontáneos (Andraweera *et al.*, 2015). De manera similar, se ha determinado que los recién nacidos de madres portadoras del genotipo de riesgo para este polimorfismo, tiene IMC y circunferencia de brazo significativamente menores en comparación con los recién nacidos de madres que portan el genotipo común (Mărginean *et al.*, 2016); además de presentar niveles significativamente menores de glucosa e insulina en ayuna, y con esto, menor índice HOMA-IR (Gesteiro *et al.*, 2016).

Si bien la aparición de enfermedades crónicas en el adulto tiene un componente tanto genético como ambiental, el ambiente intrauterino del individuo en su gestación, generado por el estado de salud materno, podrían estar condicionando el origen y desarrollo de patologías que pueden presentarse en la vida fuera del útero (Barker, 2007). Por lo tanto, es necesario un diagnóstico temprano de las patologías del embarazo, como la DMG, que pueden generar problemas tanto en el periodo gestacional, como postparto. De esta manera, la determinación de la predisposición genética en la madre, a desarrollar DMG, permitiría tomar medidas preventivas para disminuir su prevalencia y severidad. La evidencia reportada, indica que aún hay controversia en cuanto a si el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* podría considerarse como un factor genético relevante en esta patología, pero también nos indica que dicha variante genética se ha asociado a diversas condiciones que se relacionan al desarrollo de DMG, como la obesidad, el síndrome metabólico, el síndrome de ovario poliquístico, entre otras. Además, se han descrito diversas condiciones patológicas asociadas a recién nacidos, provenientes de madres portadoras del alelo de riesgo de este SNP. Es por todo lo anteriormente señalado, que se podría hipotetizar que las mujeres embarazadas con esta predisposición genética serían más propensas a desarrollar dicha patología. Sin embargo, en la población latina, al igual que a nivel mundial, aún hay controversia, y muy pocos estudios en nuestro continente han sido realizados en base a este tema, y específicamente en nuestro país, no

se ha evaluado la relación entre el polimorfismo rs9939609 y la DMG, pese a ser la patología del embarazo de mayor prevalencia en nuestra población.

En resumen, y dada la información presentada, se plantea la siguiente **pregunta de investigación**: ¿Cuánto aumentaría el riesgo a desarrollar DMG en mujeres embarazadas de la ciudad de Concepción, al ser portadoras del alelo de riesgo “A” del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*, en comparación con las que poseen el genotipo común?



## 2. HIPÓTESIS

Mujeres embarazadas de la ciudad de Concepción que portan el alelo de riesgo “A” del polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO*, tienen mayor riesgo a desarrollar diabetes gestacional, en comparación con las que poseen el genotipo común.

## 3. OBJETIVO GENERAL



Estimar el riesgo a desarrollar diabetes gestacional en mujeres embarazadas de Concepción, por la presencia del alelo de riesgo “A” del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*.

## 4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los genotipos para el polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO*, en mujeres embarazadas de Concepción, con y sin diabetes gestacional.

2. Calcular las frecuencias alélicas para el polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* en mujeres embarazadas de Concepción con y sin diabetes gestacional.
  
3. Estimar el riesgo de desarrollar diabetes gestacional por la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO*, en mujeres embarazadas de Concepción.



## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, de tipo caso-control.



### 5.2. Tamaño muestral

Se estimó un tamaño muestral de 49 casos y 99 controles, mediante la *Online Sample Size Estimator*, disponible de manera online (<http://osse.bii.a-star.edu.sg/index.php>). Dicho tamaño muestral es necesario para alcanzar un poder estadístico del 80%, con nivel de significancia de un 5%, considerando la frecuencia del alelo menor para los controles en un 23% (dbSNP), y la del mismo alelo en los casos de un 46% (Lin *et al.*, 2018), para una proporción entre casos y controles de 1:2.

### 5.3. Criterios de inclusión y exclusión

Las pacientes para este estudio fueron incluidas según los siguientes criterios:

1. Mujeres embarazadas mayores de 18 años de edad.
2. Reciben atención en salud para su embarazo en alguno de los siguientes

Centros de Salud Familiar (CESFAM) de Concepción:

- a. CESFAM Víctor Manuel Fernández
- b. CESFAM Tucapel
- c. CESFAM Santa Sabina

Las pacientes fueron excluidas del estudio si presentaron alguna de las siguientes condiciones:

1. Nacionalidad extranjera
2. Embarazo múltiple (mellizos o gemelos)
3. Haber sido diagnosticada con diabetes pregestacional
4. Presentar alguna otra patología del embarazo (preeclampsia u otras)

#### **5.4. Reclutamiento de pacientes**

Las pacientes fueron reclutadas entre marzo de 2017 y diciembre de 2019, en los CESFAM anteriormente mencionados, durante alguno de sus controles prenatales de embarazo. Se entregó verbalmente y de manera explícita a las pacientes, la información necesaria acerca del estudio, y se consultó por su intención de participar en dicho proyecto. Las pacientes que aceptaron expresamente a participar firmaron un consentimiento informado asociado al proyecto FONDECYT 11170710 (Anexo N° 1), y se le hizo entrega de una copia de dicho documento.

Además, a las pacientes se les entregaron las indicaciones necesarias para la toma de muestra de sangre en su CESFAM de procedencia, asociada a este estudio, y se les hizo entrega de una orden de toma de muestra para dicho fin (Anexo N° 2).

## 5.5. Recolección de datos clínicos y obstétricos

Un muestreo por conveniencia se utilizó para el reclutamiento de las pacientes en los CESFAMs, y su información clínica fue obtenida mediante una encuesta estandarizada, en la cual se solicitaron datos personales de las pacientes, historial obstétrico, historial previo al embarazo, antecedentes familiares, entre otros (Anexo N° 3). El primer trimestre fue considerado hasta las 14 semanas de embarazo, el segundo trimestre fue considerado entre las 14 y 28 semanas de embarazo, y el tercer trimestre fue considerado entre las 28 semanas de embarazo y el parto. La ganancia de peso durante el embarazo fue calculada como la diferencia entre el peso al tercer trimestre de embarazo y el peso del primer trimestre. El IMC fue calculado como:  $masa (kg)/estatura (cm)^2$ . La presión arterial media fue calculada como  $(presión\ sistólica + 2 \times (presión\ diastólica))/3$ .

## 5.6. Aspectos éticos de la investigación

Cada paciente accedió voluntariamente a participar de esta investigación y firmó un consentimiento informado en donde se le dio a conocer la investigación, los objetivos, beneficios, riesgos y se identificó al investigador responsable del

estudio. Este documento se encuentra revisado y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción (Código CEC 23-2017-20) y el Comité Ético de la Universidad de Concepción.

### **5.7. Clasificación del grupo de estudio**

Las pacientes reclutadas fueron clasificadas en dos grupos, según si cursaron o no con DMG durante su embarazo. El diagnóstico de DMG se realizó según lo establecido en la Guía Clínica de Diabetes y Embarazo del Ministerio de Salud de nuestro país (Figura 1) (MINSAL, 2014). En base a lo anterior, las pacientes diagnosticadas con DMG fueron clasificadas dentro del grupo de “Casos”, mientras que las pacientes que presentaron tolerancia normal a la glucosa (TNG) fueron definidas como “Controles”.

### **5.8. Obtención y preparación de las muestras**

Personal capacitado de la unidad de toma de muestra de cada CESFAM, les extrajo una muestra de sangre de 6 mL a las pacientes embarazadas, en tubos sin anticoagulantes (tapa roja). Estas muestras fueron trasladadas en una unidad

refrigerante a 4°C, hasta el Laboratorio de Patologías del Embarazo, en el Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología perteneciente a la Facultad de Farmacia, de la Universidad de Concepción. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a temperatura ambiente por 10 minutos a 3000 rpm, el suero en el sobrenadante fue alicuotado y almacenado a -20°C, al igual que los coágulos producto de la centrifugación, desde los cuales posteriormente se extrajo ADN genómico.

## 5.9. Extracción de ADN genómico



### 5.9.1. Lisis de coágulos provenientes de muestras de sangre periférica

Cada coágulo fue lisado dentro de tubos de 7 mL con beads, *Precellys® CK14 Lysing Kit, Soft Tissue Homogenizing*, (Bertin Instruments), en el homogeneizador *Precellys® Evolution Super Homogenizer 3* (Bertin Instruments), en 3 ciclos de 15 segundos a 6000 rpm.

### 5.9.2. Extracción de ADN genómico desde lisado de coágulo

Desde 200 uL de los lisados de coágulos, se extrajo ADN genómico, utilizando el kit de extracción de ADN, *NuceloSpin® Blood* (Machery-Nagel), según las indicaciones del fabricante para el trabajo con muestras de sangre coagulada. Se eluyó el ADN genómico para cada muestra, en un volumen final de 100 uL.

### 5.9.3. Cuantificación y evaluación de la integridad del ADN genómico



El ADN extraído fue cuantificado en el espectrofotómetro *Synergy™ HTX Multi-Mode Microplate Reader* (BioTeck®), y se determinó el índice de pureza mediante la relación 260/280 nm. Se evaluó la integridad del ADN mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% p/v. Las muestras de ADN con una concentración igual o mayor a 50 ng/uL, índice de pureza entre 1.8 y 2.0, además de presentar una banda única y sin degradación en la electroforesis, fueron seleccionadas para su genotipificación.

## 5.10. Genotipificación mediante PCR-HRM

Se realizó la amplificación del segmento de ADN que contiene el polimorfismo en estudio, mediante la técnica de PCR. Se utilizó *Fast Evagreen® qPCR Master Mix (2X)* (Biotium), siguiendo las indicaciones del fabricante para la reacción, flanqueando la región de interés con los oligonucleótidos sentido (5'-CTAGGTTCCCTTGCGACTGCT-3') y anti-sentido (5'-TGCTCTCCCACTCCATTCT-3') para obtener un producto de 101 pares de bases. En cada corrida se amplificó ADN de 3 muestras controles para cada genotipo de este polimorfismo (*Wild Type* (TT), heterocigoto (TA) y homocigoto mutado (AA)). Se realizaron 2 reacciones por cada muestra, la primera con 100 ng de ADN de la paciente correspondiente; y la segunda con 50 ng de ADN de la paciente y 50 ng de ADN control de genotipo *Wild Type*, para una mejor detección de los genotipos, como se ejemplifica en la Figura 2. La reacción de PCR y la posterior curva de *melting* se realizaron en el termociclador *Rotor Gene 6000* (QIAGEN). El protocolo utilizado se indica en la Tabla V.

Los resultados de fluorescencia fueron recolectados en el software asociado a *Rotor Gene 6000*. Los genotipos de las muestras fueron asignados comparando los patrones de "*melting*" con los genotipos de referencia.

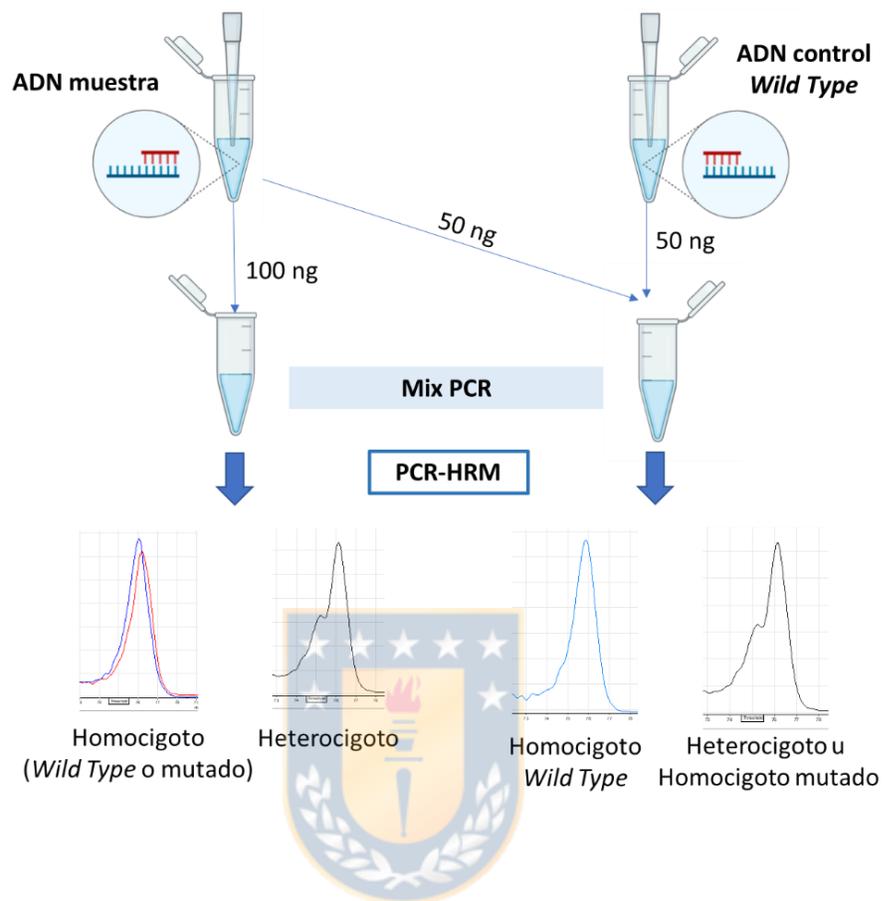


Figura 2. Representación de la técnica de genotipificación utilizada por análisis de PCR-HRM.

Tabla V. Protocolo utilizado para la amplificación y genotipificación de la región de ADN de interés.

Etapa	N° de ciclos	Temperatura	Tiempo
Activación	1	94 °C	10 min
Amplificación	45	94 °C	30 s
		58 °C	30 s
		72 °C	45 s
Melting	1	68-90 °C	0,1 °C cada 2 s

### 5.11. Cálculo de frecuencias alélicas

Se evaluó el cumplimiento del equilibrio de Hardy-Weinberg y se calcularon las frecuencias alélicas mediante las ecuaciones indicadas (Ecuación 1 y 2), donde “TT”, “TA” y “AA” corresponden al número de pacientes con cada genotipo.

$$\text{Frecuencia alelo "T"} = \frac{(TT) + 0.5(TA)}{N} \text{ Ecuación 1}$$

$$\text{Frecuencia alelo "A"} = \frac{(AA) + 0.5(TA)}{N} \text{ Ecuación 2}$$

### 5.12. Estimación del riesgo de DMG

Se determinaron los *Odd Ratios* (ORs) mediante la fórmula señalada (Ecuación 3), en donde “a1”corresponderá al número de pacientes que presentan el alelo de riesgo y que fueron diagnosticadas con DMG, “a0” el número de pacientes con el alelo de riesgo y que no presentaron la patología, “b1” las que no presentaron el alelo de riesgo y desarrollaron DMG, y b0 los que no presentaron el alelo de

riesgo y no desarrollaron la patología. Los resultados se expresan con un intervalo de 95% de confianza.

$$OR = \frac{a0 \times b1}{a1 \times b0} \quad \text{Ecuación 3}$$

### 5.13. Análisis estadístico



Las variables continuas se presentan como promedio  $\pm$  Desviación Estándar (DE), y las discontinuas como porcentaje (%). Los valores atípicos fueron excluidos mediante el método ROUT, con un valor Q = 1%. La normalidad de las variables fue evaluada mediante Test D'Agostino Pearson, y en el caso de muestras pequeñas ( $n < 10$ ) se evaluó mediante Test de Shapiro-Wilk. La comparación entre los grupos se realizó mediante Test-t de Student o Test-U de Mann-Whitney, según si las variables presentaron o no una distribución normal, respectivamente. La comparación entre proporciones y la estimación del OR fueron evaluados mediante Test exacto de Fisher. Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con el software estadístico GraphPad Prism 6®. Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Características clínicas del total de pacientes embarazadas.



Se logró reclutar y genotipificar correctamente a un total de 81 pacientes embarazadas, provenientes de CESFAMs de Concepción, y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente. En la Tabla VI se presentan las características del grupo de estudio, luego de la exclusión de 4 valores atípicos, para la descripción de los datos.

La mayoría de los parámetros evaluados poseen una distribución normal de los datos. En el caso de las variables que no siguen distribución normal, como el IMC en el segundo trimestre, podemos observar que posee una distribución que tiende a valores más elevados en dicho parámetro, sin embargo, la distribución

de este parámetro es normal tanto en etapas tempranas como tardías del embarazo.

**Tabla VI. Caracterización de la población de pacientes embarazadas en el estudio y exclusión de valores atípicos.**

<u>Características</u>	<u>Media <math>\pm</math> DE o Mediana (RIC)</u>	<u>Valores atípicos excluidos</u>	<u>Normalidad</u>
Edad (años)	29,54 $\pm$ 5,41	-	Si
Estatura (cm)	160,0 $\pm$ 5,81	-	Si
Peso 1T (kg)	69,30 $\pm$ 12,01	124,5	Si
Peso 2T (kg)	73,52 $\pm$ 11,15	131,0	Si
Peso 3T (kg)	78,21 $\pm$ 11,66	130,5	Si
Ganancia de peso (kg)	10,29 $\pm$ 3,84	-	Si
IMC 1T (kg/m <sup>2</sup> )	27,32 $\pm$ 4,93	-	Si
IMC 2T (kg/m <sup>2</sup> )	29,00 (26,80 – 31,70)	-	No
IMC 3T (kg/m <sup>2</sup> )	31,00 $\pm$ 4,72	-	Si
Presión sistólica 1T (mmHg)	109,3 $\pm$ 10,69	-	Si
Presión sistólica 2T (mmHg)	109,8 $\pm$ 9,88	-	Si
Presión sistólica 3T (mmHg)	113,5 (104,0 – 119,0)	-	No
Presión diastólica 1T (mmHg)	66,93 $\pm$ 7,88	-	Si
Presión diastólica 2T (mmHg)	66,49 $\pm$ 7,99	-	Si
Presión diastólica 3T (mmHg)	70,73 $\pm$ 8,98	-	Si
Presión media 1T (mmHg)	81,07 $\pm$ 7,60	-	Si

Presión media 2T (mmHg)	80,94 ± 7,26	-	Si
Presión media 3T (mmHg)	82,67 (79,00 – 91,33)	-	No
Glicemia en ayuno 1T (mg/dL)	80,13 ± 6,81	-	Si
Glicemia en ayuno 2T (mg/dL)	79,00 (72,0 – 85,5)	-	No
Glicemia en ayuno 3T (mg/dL)	77,26 ± 8,99	137	Si
Glicemia 2 horas PTGO (mg/dL)	104,0 (92,00 – 125,0)	-	No

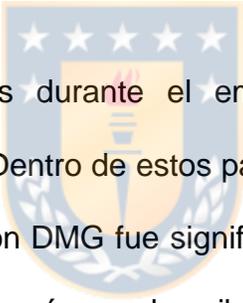
*DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartil; 1T: Primer trimestre; 2T: Segundo trimestre; 3T: Tercer trimestre; PTGO: Prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa oral.*

En el caso de la presión arterial, podemos ver que presenta distribución normal durante la mayor parte del embarazo, pero que en el tercer trimestre se observan cambios en la distribución, tanto de la presión sistólica, como la media.

Los valores de glicemia del segundo trimestre, tanto basal como a las 2 horas luego de la PTGO, se encuentran sesgados a la derecha, dando cuenta de valores glicémicos elevados en una parte de la población en estudio.

## **6.2. Características clínicas de las pacientes embarazadas, según desarrollo de DMG.**

Del total de 81 pacientes reclutadas, 68 presentaron TNG, y fueron definidas como “Controles”, mientras que 13 pacientes desarrollaron DMG durante su embarazo, siendo definidas como “Casos”, lo que equivale a una incidencia del 16% de DMG en este estudio.



Los parámetros evaluados durante el embarazo para ambos grupos, se presentan en la Tabla VII. Dentro de estos parámetros logramos determinar que la edad de las pacientes con DMG fue significativamente mayor que la edad de las pacientes con TNG. Además, se describe que el peso de las pacientes con DMG, durante el tercer trimestre de gestación, es significativamente mayor al peso de las pacientes con TNG durante este trimestre; y que también, el IMC es significativamente mayor en el grupo con DMG, en los tres trimestres de embarazo. La presión arterial entre los casos y controles, no presentó diferencias significativas durante el transcurso del embarazo. Los niveles basales de glicemia presentaron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayores en el grupo de casos de DMG en el primer y segundo trimestre de embarazo, así como también los niveles glicémicos a las 2 horas tras la PTGO en el segundo trimestre de gestación.

**Tabla VII. Características de las pacientes embarazadas según diagnóstico de DMG**

<u>Características</u>	Controles (TNG)	Casos (DMG)	<u>Valor p*</u>
	<u>Media ± DS o Mediana (RIC)</u>	<u>Media ± DS o Mediana (RIC)</u>	
Edad (años)	28,93 ± 5,07	32,62 ± 6,28	<b>0,0233</b>
Estatura (cm)	160,2 ± 5,86	158,9 ± 5,65	0,4714
Peso 1T (kg)	70,00 (58,00 - 76,60)	75,75 (64,25 - 82,75)	0,0898
Peso 2T (kg)	73,00 (64,00 – 80,50)	80,75 (68,38 – 84,88)	0,1873
Peso 3T (kg)	77,30 ± 11,88	90,96 ± 19,02	<b>0,0138</b>
Ganancia de peso (kg)	10,30 ± 3,90	10,23 ± 3,77	0,9619
IMC 1T (kg/m <sup>2</sup> )	27,30 (23,50 - 29,70)	30,20 (26,13 - 32,15)	<b>0,0226</b>
IMC 2T (kg/m <sup>2</sup> )	28,70 (24,70 – 31,20)	31,35 (27,53 – 35,03)	<b>0,0421</b>
IMC 3T (kg/m <sup>2</sup> )	30,20 ± 4,21	35,71 ± 5,07	<b>0,0032</b>
Presión sistólica 1T (mmHg)	109,1 ± 10,95	110,6 ± 9,56	0,6662
Presión sistólica 2T (mmHg)	109,4 ± 10,08	111,6 ± 9,16	0,5364
Presión sistólica 3T (mmHg)	112,0 (103,0 – 118,0)	119,0 (112,0 – 120,0)	0,2109
Presión diastólica 1T (mmHg)	67,21 ± 8,13	65,45 ± 6,53	0,5028
Presión diastólica 2T (mmHg)	66,43 ± 8,04	66,80 ± 8,14	0,8944
Presión diastólica 3T (mmHg)	70,93 ± 9,19	69,57 ± 8,18	0,7164
Presión media 1T (mmHg)	81,17 ± 7,82	80,52 ± 6,62	0,7963
Presión media 2T (mmHg)	80,77 ± 7,26	81,72 ± 7,63	0,7097

Presión media 3T (mmHg)	82,70 (78,65 – 91,30)	83,70 (79,70 – 92,70)	0,7153
Glicemia en ayuno 1T (mg/dL)	79,33 ± 6,89	84,00 ± 4,99	<b>0,0294</b>
Glicemia en ayuno 2T (mg/dL)	78,29 ± 8,23	84,27 ± 11,42	<b>0,0422</b>
Glicemia en ayuno 3T (mg/dL)	77,00 ± 8,70	88,67 ± 25,88	0,3224
Glicemia 2 horas PTGO (mg/dL)	99,62 ± 17,71	148,5 ± 23,14	<b>&lt; 0,0001</b>

\*Valor p para el test t de Student no pareado.

*DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartil; 1T: Primer trimestre; 2T: Segundo trimestre; 3T: Tercer trimestre; PTGO: Prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa oral.*



### 6.3. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs9939609 en muestra de pacientes embarazadas

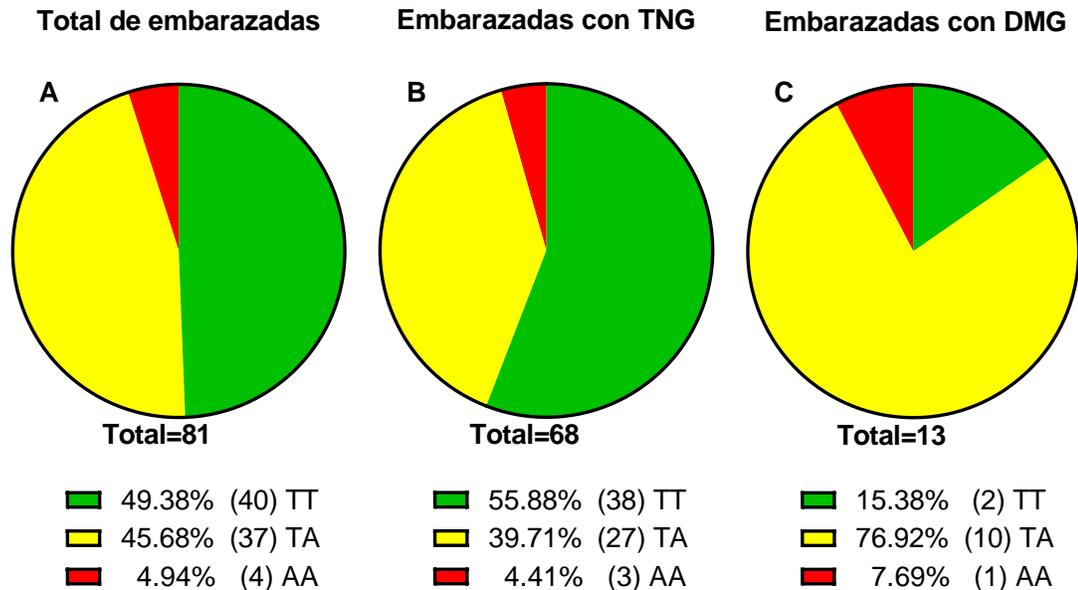
Las frecuencias genotípicas, tanto del total de pacientes, como de los grupos con TNG y DMG, se encuentran dentro del equilibrio de Hardy Weinberg (Tabla VIII) ( $p > 0,05$ ).

**Tabla VIII. Frecuencias genotípicas de los grupos estudiados y evaluación del equilibrio de Hardy Weinberg.**

Genotipos	Frecuencias genotípicas, n (%)			Equilibrio de Hardy Weinberg	
	<u>TT</u>	<u>TA</u>	<u>AA</u>	$\chi^2$	Valor p
<b>Pacientes Totales (n=81)</b>	40 (49,4)	37 (45,7)	4 (4,9)	1,556	0,4594
<b>Pacientes con TNG (n=68)</b>	38 (55,9)	27 (39,7)	3 (4,4)	0,440	0,8026
<b>Pacientes con DMG (n=13)</b>	2 (15,4)	10 (76,9)	1 (7,7)	3,899	0,1424

$\chi^2$ : Valor del estadístico para la prueba Chi-cuadrado con 1 grado de libertad

En el grupo de pacientes con TNG, la frecuencia del genotipo común (TT) alcanza el 55,9%, mientras que los genotipos de riesgo (TA y AA) se presentaron en el 44,1% de dicha población (Figura 3B), siendo en su mayoría heterocigotas (39,7%) (Tabla VIII). En tanto, la frecuencia del genotipo común solo alcanza un 15,4% en el grupo de pacientes con DMG, y los genotipos de riesgo llegan al 84,6% (Figura 3C), siendo el genotipo heterocigoto el mayormente representado (76,9%) (Tabla VIII). De hecho, se determinó que existían diferencia significativa entre las proporciones de frecuencias genotípicas entre pacientes con TNG y DMG ( $p < 0,05$ ).



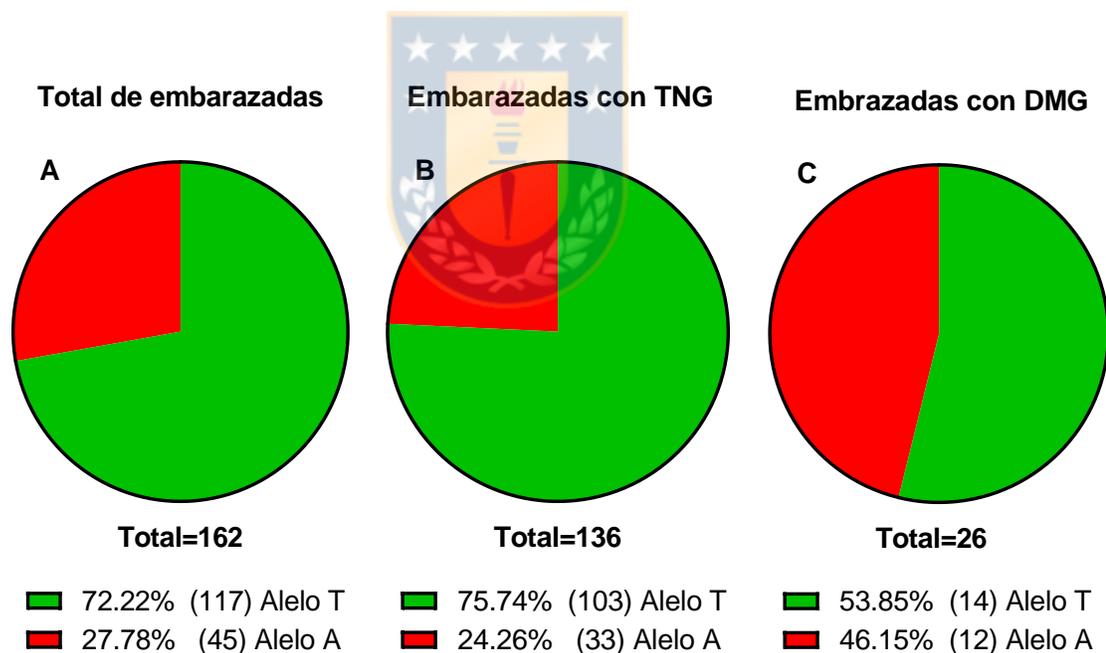
**Figura 3. Frecuencias genotípicas del SNP rs9939609 del gen FTO en el total de pacientes embarazadas.** Total de pacientes embarazadas (A), pacientes con TNG (B) y con DMG (C). Las regiones de color verde en los gráficos, representan la proporción de pacientes con el genotipo común “TT”, el color amarillo al genotipo heterocigoto “TA” y el rojo al genotipo de riesgo “AA”, para el polimorfismo en estudio. Los valores bajo cada gráfico indican la frecuencia (%) y el número (n) de pacientes en cada grupo.

En cuanto a las frecuencias del alelo de riesgo “A” en los grupos estudiados, se determinó que, para la población total fue de un 27,8%. Para los grupos de mujeres embarazadas con TNG y con DMG, las frecuencias de este alelo fueron de 24,3% y de un 46,2%, respectivamente (Tabla IX y Figura 4).

**Tabla IX. Frecuencias alélicas de los grupos de embarazadas estudiadas.**

	Frecuencias alélicas, n* (%)	
	<u>Alelo T</u>	<u>Alelo A</u>
<b>Pacientes Totales (n=162)</b>	117 (72,2)	45 (27,8)
<b>Pacientes con TNG (n=136)</b>	103 (75,7)	33 (24,3)
<b>Pacientes con DMG (n=26)</b>	14 (53,8)	12 (46,2)

*n\**: Número de alelos en cada grupo, según corresponde al genotipo, donde el genotipo "TT" aporta 2 alelos "T", el genotipo "TA" aporta 1 alelo "T" y 1 alelo "A", y el genotipo "AA" aporta 2 alelos "A".



**Figura 4. Frecuencias alélicas del SNP rs9939609 del gen FTO en el total de pacientes embarazadas.** Total de pacientes embarazadas (A), pacientes con TNG (B) y con DMG (C). Las regiones de color verde en los gráficos, representan la proporción del alelo común "T" dentro de cada grupo, mientras que el color rojo al alelo de riesgo "A", para el polimorfismo en estudio. Los valores bajo cada gráfico indican la frecuencia (%) y el número (n) de alelos en cada grupo.

#### **6.4. Características clínicas de las pacientes embarazadas según su genotipo para el SNP rs9939609.**

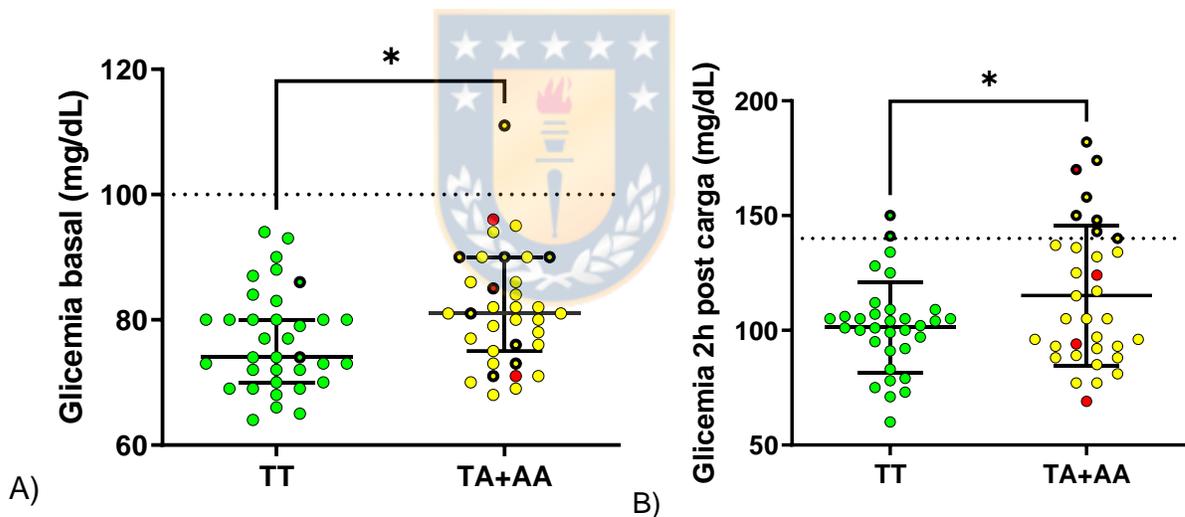
Al evaluar las características de las embarazadas según su genotipo, comparando a quienes portan el genotipo común (TT), con quienes poseen al menos una copia del alelo de riesgo (TA+AA) (Tabla X), se puede observar que en la mayoría de los parámetros evaluados no existen diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, al evaluar los niveles de glicemia durante el embarazo, se observa una tendencia en el grupo de mujeres con genotipos de riesgo, a presentar mayores niveles de glicemia basal durante el primer trimestre de embarazo ( $p \sim 0,05$ ), en comparación a portadoras del genotipo común. Además, los niveles de glicemia durante el segundo trimestre de embarazo, se encuentran significativamente elevados en el grupo de mujeres con genotipos de riesgo para este SNP, al compararlo con embarazadas portadoras del genotipo común, tanto en sus niveles basales de glicemia, como a las 2 horas luego de la PTGO (Figura 5). Pese a lo anterior, los niveles de glicemia en el tercer trimestre, no presentan diferencias significativas entre ambos grupos estudiados.

**Tabla X. Características clínicas de las pacientes embarazadas según su genotipo para el SNP rs9939609.**

	TT	TA + AA	
<u>Características</u>	<u>Media ± DS</u>	<u>Media ± DS</u>	<u>Valor p</u>
Edad (años)	29,26 ± 5,13	29,93 ± 5,79	0,5689
Estatura (cm)	159,5 ± 5,66	160,6 ± 5,98	0,3914
Peso 1T (kg)	66,55 ± 11,49	71,14 ± 12,57	0,0872
Peso 2T (kg)	71,12 ± 10,57	75,91 ± 11,38	0,1083
Peso 3T (kg)	76,00 (66,55 – 86,75)	79,00 (74,00 – 91,50)	0,1971
Ganancia de peso (kg)	10,28 ± 4,15	10,31 ± 3,57	0,9738
IMC 1T (kg/m <sup>2</sup> )	26,17 ± 4,40	28,05 ± 5,28	0,0833
IMC 2T (kg/m <sup>2</sup> )	28,85 (23,63 – 30,7)	29,50 (27,00 – 33,45)	0,1722
IMC 3T (kg/m <sup>2</sup> )	30,04 ± 4,35	32,05 ± 4,97	0,1418
Presión sistólica 1T (mmHg)	109,8 ± 11,88	108,8 ± 9,34	0,7049
Presión sistólica 2T (mmHg)	108,9 ± 10,93	110,7 ± 8,86	0,4893
Presión sistólica 3T (mmHg)	114,0 (105,0 – 119,5)	112,0 (100,0 – 119,0)	0,4827
Presión diastólica 1T (mmHg)	67,74 ± 8,56	66,17 ± 7,05	0,4047
Presión diastólica 2T (mmHg)	65,82 ± 7,86	67,14 ± 8,19	0,5388
Presión diastólica 3T (mmHg)	71,56 ± 8,52	69,83 ± 9,57	0,5100
Presión media 1T (mmHg)	81,76 ± 8,37	80,39 ± 6,68	0,4522
Presión media 2T (mmHg)	80,18 ± 7,82	81,66 ± 6,74	0,4479

Presión media 3T (mmHg)	83,70 (79,65 – 91,30)	80,30 (77,30 – 91,70)	0,2314
Glicemia en ayuno 1T (mg/dL)	78,50 ± 6,62	81,37 ± 6,67	0,0675
Glicemia en ayuno 2T (mg/dL)	74,00 (70,00 – 80,00)	81,00 (75,00 – 90,00)	<b>0,0178</b>
Glicemia en ayuno 3T (mg/dL)	77,50 ± 7,49	77,09 ± 10,10	0,8920
Glicemia 2 horas PTGO (mg/dL)	101,4 ± 19,68	115,1 ± 30,55	<b>0,0322</b>

DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartil; 1T: Primer trimestre; 2T: Segundo trimestre; 3T: Tercer trimestre; PTGO: Prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa oral.



**Figura 5. Niveles glicémicos durante el segundo trimestre de embarazo en las pacientes embarazadas, según su genotipo.** Glicemia en condiciones basales (ayuno) (A) y a las 2 horas tras la PTGO (B), según la presencia o no del alelo de riesgo “A”. Cada círculo corresponde a una paciente. Los círculos verdes corresponden al genotipo “TT”, los amarillos al genotipo “TA” y los rojos al genotipo “AA”. Los círculos de bordes gruesos representan a las pacientes diagnosticadas con DMG. Las líneas punteadas horizontales representan el límite en los niveles de glicemia que define la patología.

### **6.5. Estimación del riesgo a desarrollar DMG por la presencia del alelo de riesgo del SNP rs9939609.**

Mediante un modelo genético dominante y uno alélico, se determinó el riesgo a desarrollar DMG en los grupos de estudio, según si presentaban o no el alelo de riesgo para el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO*.

Para el modelo dominante, en el cual se asume que basta con un solo alelo de riesgo (alelo A) para modificar el riesgo a desarrollar la patología, la presencia del genotipo heterocigoto "TA" o del genotipo homocigoto mutado "AA" aumentaría 7 veces el riesgo a desarrollar DMG, en comparación a las portadoras del genotipo *Wild-Type* "TT" (Tabla XI).

Por otra parte, para el modelo alélico, el alelo de riesgo "A" estaría asociado al aumento del riesgo a desarrollar DMG en 2,8 veces, en comparación con el alelo común "T" (Tabla XII).

**Tabla XI. Tabla de contingencia para estimación de riesgo de DMG para un modelo dominante de asociación genética.**

Modelo Dominante	Frecuencias genotípicas, n (%)		OR (IC 95%)	p*
	Con TNG	Con DMG		
TT	38 (55,9)	2 (15,4)		
TA+AA	30 (44,1)	11 (84,6)	<b>6,967 (1,434 – 33,85)</b>	<b>0,0131</b>

OR: Odd Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

**Tabla XII. Tabla de contingencia para estimación de riesgo de DMG para un modelo alélico de asociación genética.**

Modelo Alélico	Frecuencias genotípicas, n (%)		OR (IC 95%)	p*
	Con TNG	Con DMG		
Alelo T	103 (75,7)	14 (53,8)		
Alelo A	33 (24,3)	12 (46,2)	<b>2,675 (1,126 – 6,354)</b>	<b>0,0310</b>

OR: Odd Ratio; IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

Debido al escaso número de pacientes genotipificadas como “AA” (n=4), es que no se pudo evaluar el riesgo con otros modelos genéticos como el recesivo (TT+TA vs AA) o codominante (TT vs TA vs AA).

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y el riesgo a desarrollar DMG.



El alelo de riesgo “A” del polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* ha sido asociado con un riesgo mayor a desarrollar DMG en las pacientes embarazadas de la población estudiada, al compararlas con las que presentan el alelo común “T”, bajo los modelos de asociación genética dominante y alélico.

Tres metaanálisis han evaluado la asociación entre este polimorfismo con el desarrollo de DMG, sin encontrar asociación significativa entre ambas variables en dos de ellos (He *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2018), pudiendo estar limitados los resultados al tamaño de la población, su procedencia, las metodologías y los criterios utilizados para el diagnóstico de la patología (Guo *et al.*, 2018). Pese a lo anterior, el estudio de Lin *et al.* (2018), logró determinar una asociación

significativa entre el SNP estudiado y el desarrollo de DMG, considerando un mayor tamaño de la población evaluada. Sin embargo, la mayor parte de los estudios incluidos han sido realizados en población europea y existe poca evidencia en latinoamericana (Lin *et al.*, 2018; Saucedo *et al.*, 2017; de Melo 2015). En este contexto, la presente tesis es el primer trabajo que ha logrado asociar una variante genética al desarrollo de DMG en nuestro país, y puede contribuir a determinar esta asociación en la población latinoamericana.

La frecuencia para el alelo de riesgo de este SNP es de un 36% aproximadamente, según lo reportado por estudios realizados en mujeres embarazadas (López-Bermejo *et al.*, 2008; Pagán *et al.*, 2014; Beysel *et al.*, 2019a y 2019b), sin embargo, puede existir variabilidad entre países (de Melo *et al.*, 2015). Lo mismo ocurren al separar las poblaciones según la patología en estudio, donde la frecuencia alélica de embarazadas con TNG se encuentra entre el 12% y 45%, mientras que las que cursan con DMG tienen frecuencias alélicas entre un 14% y 48% (de Melo *et al.*, 2015; Beysel *et al.*, 2019a y 2019b; Franzago *et al.*, 2018; Saucedo *et al.*, 2017). En tanto, los resultados de este estudio se encuentran dentro de los rangos anteriormente descritos.

## 7.2. Sobre las características clínicas evaluadas.

Dentro de las características clínicas del grupo de pacientes evaluadas, se observa que el promedio de sus edades no representa un riesgo significativo para complicaciones maternas, obstétricas o perinatales (Pinheiro et al., 2019), pese a que las embarazadas con DMG poseen una edad significativamente mayor que el grupo con TNG en el momento del embarazo. Si bien, la mayoría de los estudios indican que la edad de las mujeres con DMG es significativamente mayor a la del grupo sin la patología (Popova et al., 2017; Franzago et al., 2018; Huopio et al., 2013; de Melo et al., 2015; Saucedo et al., 2017; Pagán et al., 2014), existen algunos en los que esto no es evidente (Beysel et al., 2019a y 2019b). En cuanto a la estatura, no hubo asociación con el desarrollo de la DMG, lo cual también ha sido descrito en otro estudio (Beysel et al., 2019a).

La totalidad de la población evaluada presentaba, en promedio, un IMC correspondiente con el sobrepeso, durante el primer trimestre de embarazo, el cual se mantiene en el grupo de pacientes controles, pero que avanza a obesidad en las pacientes con DMG. El sobrepeso y la obesidad son recurrentes en las pacientes con DMG, lo cual ha sido ampliamente reportado (Beysel et al., 2019a; Popova et al., 2017; Franzago et al., 2018; Huopio et al., 2013; de Melo et al.,

2015; Saucedo *et al.*, 2017; Pagán *et al.*, 2014); y estos estados metabólicos serían los responsables del 42,8% de los casos de DMG (Santos *et al.*, 2019).

Dado el sobrepeso de las pacientes con TNG, la ganancia de peso recomendada durante el embarazo era de entre 7,0 y 10,0 kg (según lo establecido en la Guía Clínica Perinatal de nuestro país (MINSAL, 2015)), sin embargo, el valor fue levemente mayor (10,3 kg). En tanto, el grupo con DMG, dada su obesidad al inicio del embarazo, debería haber tenido un incremento de peso promedio entre 6,0 y 7,0 kg, pese a esto, el aumento fue mucho mayor (10,2 kg), lo que se relaciona con resultados de otros estudios (Beysel *et al.*, 2019a).



Es preocupante que la mayoría de la población estudiada comience su embarazo con un IMC por sobre lo normal, ya que el sobrepeso y la ganancia excesiva de peso durante la gestación, predisponen para el desarrollo de diversas complicaciones en este periodo como, desordenes hipertensivos, DMG, recién nacidos grandes para su edad gestacional y mayor riesgo de parto pretérmino. (Santos *et al.*, 2019).

La presión arterial es otro parámetro importante a evaluar durante el embarazo, dado que la hipertensión es más recurrente en embarazadas de edad avanzada y/o con IMC elevado (Hauspurg *et al.*, 2019). Sin embargo, en este estudio las

pacientes reclutadas no presentaron complicaciones relacionadas a la presión arterial durante su embarazo, y tampoco existió diferencia entre los casos y controles, asociados a este parámetro. Si bien, en el tercer trimestre se observa un leve aumento en la presión arterial, este es fisiológico y ha sido reportado anteriormente (Oostvogels *et al.*, 2017). Pese a los resultados presentados, se ha reportado en otros estudios que pacientes con DMG tienen una presión arterial significativamente mayor en comparación con las normoglicémicas (Lao *et al.*, 2003; Franzago *et al.*, 2018; de Melo *et al.*, 2015), y que incluso son más propensas a desarrollar desordenes hipertensivos durante su embarazo (Szymanska *et al.*, 2008). Junto con lo anterior, se ha descrito que los niveles de glicemia, se correlacionan con la presión arterial media en las embarazadas a partir del segundo trimestre de gestación (Ma y Lao, 2001). Pese a esto, la ausencia de asociación en este estudio, se relaciona con lo determinado en otros (Beysel *et al.*, 2019a y 2019b), y podría estar dado por el bajo número de pacientes con DMG evaluadas y a la exclusión de pacientes embarazadas que cursaron alguna otra patología distinta a la estudiada, como la hipertensión durante el embarazo; ya que, se ha evidenciado que niveles elevados de presión arterial, además de predisponer para complicaciones obstétricas y/o neonatales, también podría aumentar el riesgo a desarrollar DMG (Lao *et al.*, 2003; Hauspurg *et al.*, 2019).

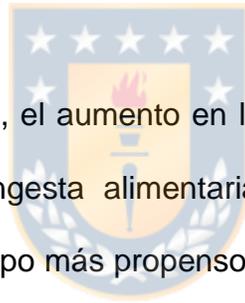
En cuanto a los niveles glicémicos de las pacientes embarazadas del estudio, estos concuerdan con lo reportado en otras investigaciones (Lowe *et al.*, 2019), siendo significativamente mayores en los casos de DMG, durante el primer y segundo trimestre de embarazo, lo cual coincide con otros estudios (Beysel *et al.*, 2019a y 2019b; Huopio *et al.*, 2013; Saucedo *et al.*, 2017; Pagán *et al.*, 2014); sin embargo, durante el tercer trimestre no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Lo anterior podría estar dado por el tratamiento que reciben las pacientes con DMG diagnosticadas durante el segundo trimestre, lo que normalizaría sus niveles glicémicos en el tercer trimestre.

Los niveles glicémicos en ayuna disminuyen levemente al comienzo del embarazo y se mantiene constantes en cada trimestre, según lo reportado en este y otro estudio anterior (Riskin-Mashiah *et al.*, 2011). Luego se describe un aumento de la glicemia durante el puerperio, para posteriormente normalizarse (Riskin-Mashiah *et al.*, 2011).

### **7.3. El gen *FTO* y el polimorfismo rs9939609.**

El gen *FTO* tiene un importante rol como regulador del proceso de transcripción (Gerken *et al.*, 2007), dependiente de su actividad demetilasa sobre el ARNm, otorgando mayor estabilidad en los genes que regula (Wu *et al.*, 2018; Wu *et al.*,

2019; Wang et al., 2019). Dichos genes estarían asociados a la estimulación del proceso de adipogénesis, como ha sido descrito al comienzo de esta tesis (Tabla III) (Zhao et al., 2014; Martin Carli et al., 2018; Wu et al., 2019). Mediante su actividad demetilasa, también modularía el proceso de splicing de ARNm en cientos de genes, donde destaca el factor de transcripción asociado a adipogénesis, RUNX1T1, cuya isoforma corta promueve la diferenciación adipocitaria (Zhao et al., 2014; Merkestein et al., 2015) y la expansión mitótica clonal en etapas tempranas de la adipogénesis (Jiao et al., 2016).



Dados estos antecedentes, el aumento en la expresión de *FTO* se encontraría asociado a una mayor ingesta alimentaria y aumento de la adipogénesis, pudiendo generar un fenotipo más propenso al desarrollo de patologías como la obesidad y DMT2. Sin embargo, aún no se ha determinado si el polimorfismo rs9939609 afecta la expresión del gen *FTO*.

Pese a lo anterior, se ha descrito que el gen *FTO* posee una región que presenta varios SNP en desequilibrio de ligamiento (Smemo et al., 2014), la cual ha sido asociada con susceptibilidad a obesidad y DMT2 (Frayling et al., 2007; Stratigopoulos et al., 2008). El rs9939609 es el polimorfismo más representativo de dicha región y se cree posible que se encuentre ubicado dentro de secuencias regulatorias, que se modifiquen por la presencia del alelo de riesgo, alterando la

tasa de transcripción, y por ende también, la expresión de *FTO* (Loos y Yeo 2013).

El SNP rs9939609 en el gen *FTO* fue primeramente descrito por su asociación a la obesidad, donde se determinó que los portadores del genotipo de riesgo “AA” pesaron en promedio 3 kg más y tienen 1,67 veces mayor probabilidad de desarrollar obesidad comparados con los portadores del genotipo TT, asociado específicamente al aumento de la grasa corporal (Frayling *et al.*, 2007); similares resultados han sido reportados en la población chilena (Petermann *et al.*, 2018). De hecho, se ha determinado que, en nuestro país, el genotipo de riesgo “AA” se asocia con un mayor IMC, porcentaje de grasa, perímetro de cintura, mayor tiempo sedentario y aumento en el consumo energético, en comparación con los otros genotipos (Villagrán *et al.*, 2018; Ulloa *et al.*, 2020). Sin embargo, la asociación de este polimorfismo con la obesidad solo se daría con los hombres, sin afectar a las mujeres por el genotipo (Sapunar *et al.*, 2015). Pese a lo anterior, en mujeres obesas con el alelo “A”, se evidenció un aumento en el HOMA-IR e insulina en ayuno en comparación con el alelo común (Riffo *et al.*, 2011).

Resultados similares se han encontrado en niños obesos en Chile, donde el genotipo AA se asoció con un IMC significativamente mayor (Riffo *et al.*, 2011) y un mayor porcentaje de grasa corporal (Obregón *et al.*, 2018). El SNP estaría asociado a algunos patrones de comportamiento alimenticio en niños,

dependientes de su género, que serían los que predispondrían a aumentar el porcentaje de grasa y con esto el IMC. (Obregón *et al.*, 2018)

Además de lo anterior, mediante GWAS se ha determinado una fuerte asociación con este polimorfismo y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (OR: 1,27), mediado por el aumento del IMC (Frayling *et al.*, 2007), dando cuenta de la asociación que presenta este SNP con la alteración de los niveles glicémicos. Las frecuencias alélicas para este polimorfismo varían bastante entre las distintas poblaciones (Frayling *et al.*, 2007), y en Chile, ha sido reportada en un 29,9% (Petermann *et al.*, 2018), similar a la determinada en este estudio para el total de pacientes embarazadas evaluadas de 27,8%.

El SNP rs9939609 no se encontraría asociado con el peso al nacer, ni con índice ponderal neonatal, pero sí con el aumento de la masa grasa abdominal (López-Bermejo *et al.*, 2008), niveles elevados de insulina y HOMA-IR en el recién nacido (Frayling *et al.*, 2007; Gesteiro *et al.*, 2016). En tanto, durante la niñez, sí se asociaría con el aumento en el IMC y con un mayor riesgo de sobrepeso u obesidad, principalmente asociado al aumento de la masa grasa (Frayling *et al.*, 2007).

Con respecto al presente estudio, los valores de IMC durante el embarazo no se han relacionado con el SNP evaluado, lo cual concuerda con un estudio en

población mexicana (Saucedo *et al.*, 2017), sin embargo, en otras poblaciones el alelo de riesgo se asocia con un mayor IMC y ganancia de peso durante el embarazo (Beysel *et al.*, 2019a; Gesteiro *et al.*, 2016). La presión arterial no se vio alterada por el genotipo de las pacientes, al igual que lo que se ha reportado (Beysel *et al.*, 2019b). También se determinó que los niveles glicémicos eran significativamente mayores en portadoras del alelo de riesgo “A” entre las embarazadas, lo cual se ha descrito anteriormente (Beysel *et al.*, 2019a), pero no en todos los casos (Saucedo *et al.*, 2017).



#### **7.4. Efecto celular del polimorfismo rs9939609**

Una posible explicación a los efectos que se han descrito para esta variación genética, es la modificación en los niveles de expresión del transcrito de ARNm, dado el genotipo. Respecto a esto, se ha determinado que la tasa de expresión de transcrito primario para el gen *FTO* sería 1,38 veces mayor cuando este proviene del alelo de riesgo “A”, que cuando proviene del alelo común “T” (Berulava y Horsthemke, 2010). Lo anterior, se podría traducir en una mayor expresión de *FTO*, con los efectos que esto podría generar en cuanto a la alteración de la homeostasis energética y en el proceso de la adipogénesis (Fischer *et al.*, 2009). Sin embargo, estos resultados no han sido replicados en

modelos celulares en los cuales *FTO* tiene un rol importante, como las células hipotalámicas o en los adipocitos, por lo cual, la hipótesis planteada debe ser validada experimentalmente.

### **7.5. Interacción entre polimorfismo rs9939609 de *FTO* y genes cercanos.**

Otra posibilidad es que esta variante genética podría formar parte de un elemento cis-regulador que afecte la expresión de genes próximos a *FTO* (Smemo *et al.*, 2014; Rinkwitz *et al.*, 2015). En este sentido, encontramos los genes *IRX3* y *RPGRIP1L*, los cuales además de encontrarse a escasa distancia de *FTO* (Frayling *et al.*, 2007), presentan patrones de expresión similares a dicho gen en el hipotálamo (Rinkwitz *et al.*, 2015; Smemo *et al.*, 2014; Stratigopoulos *et al.*, 2008; Berulava y Horsthemke, 2010).

La función de *IRX3*, también se asociaría a la regulación del gasto energético y de la transdiferenciación del tejido adiposo, afectando el porcentaje de masa grasa, modificando de esta manera el peso corporal (Smemo *et al.*, 2014). En tanto el gen *RPGRIP1L*, comparte una isla CpG con *FTO*, lo que podría indicar que existe regulación transcripcional conjunta entre dichos genes (Frayling *et al.*, 2007; Berulava y Horsthemke, 2010). Sin bien, los niveles de transcrito del gen

*RPGRIP1L* no dependen del polimorfismo rs9939609 (Berulava y Horsthemke, 2010), se ha descrito que el SNP rs8050136 de *FTO*, en desequilibrio de ligamiento completo con el rs9939609 del mismo gen (Berulava y Horsthemke, 2010), formaría parte de un sitio de unión putativo para el factor de transcripción CUTL1, el cual regula la expresión de ambos genes (Stratigopoulos *et al.*, 2008), existiendo unión preferencial de este factor de transcripción a uno de los alelos del polimorfismo (Stratigopoulos *et al.*, 2008). Por lo anterior se hipotetiza que un mecanismo similar podría estar regulando la expresión de genes, de manera dependiente al genotipo rs9939609.



## **7.6. Limitaciones, fortalezas y validez clínica del estudio**

Una de las limitaciones de este estudio fue el reducido tamaño de la muestra, sobre todo en el número de pacientes con DMG y las que portaran el genotipo de riesgo AA, el cual solo fue presentado en 4 embarazadas del total, y solo en una del grupo de embarazadas con DMG, lo que no permitió analizar dicho genotipo por sí solo. Con el limitado tamaño muestral se obtuvo un poder estadístico del 38% para estimar el riesgo de DMG bajo el modelo alélico de asociación genética. Lo anterior indicaría que podría generarse un error de tipo II asumiendo este tipo de asociación, en otras palabras, las pacientes que

presentan el alelo común “T” también podrían tener un alto riesgo a desarrollar DMG. Pese a lo anterior, el poder estadístico para el modelo dominante de asociación genética es de un 84%, dando cuenta que el riesgo a desarrollar la patología aumenta significativamente en las pacientes con alguno de los genotipos de riesgo (TA o AA), y que las embarazadas que poseen el genotipo común (TT) tienen bajas probabilidades de cursar con la patología. Ambas deducciones indicarían que la presencia de un solo alelo de riesgo “A” es suficiente para aumentar el riesgo a presentar la patología, y que la presencia del genotipo “AA” no duplicaría dicho riesgo. Pese a esto, la magnitud del efecto es poco clara y se ve reflejada en el amplio intervalo de confianza descrito en dichos análisis, por lo cual, el aumento del tamaño muestral permitiría determinar con mayor precisión, la magnitud en el aumento del riesgo.

Otra de las limitaciones fue que no se logró realizar la validación del método por medio de análisis de secuenciación de algunas de las muestras. Pese a esto, todas las pruebas genéticas se realizaron con los correspondientes controles negativos y positivos (muestras de genotipo conocido). Por último, la inasistencia de las pacientes a sus controles y exámenes prenatales, podrían generar diferencias en algunos de los parámetros clínicos evaluados en el estudio, pese a que siempre se registraron los datos más actualizados para cada trimestre.

En resumen, el presente estudio es el primero en determinar asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* y el riesgo de DMG en nuestro país, sin embargo, diversas hipótesis se manejan aún en cuanto a los efectos que este polimorfismo puede generar en el organismo. Aún no se puede asegurar con certeza el mecanismo por el cual se generan los efectos descritos, ni cómo estos estarían asociados al desarrollo de DMG. Sin embargo, la regulación de genes cercanos o del mismo gen, dado por elementos cis-reguladores, podría aumentar los niveles de expresión de *FTO* con efectos sobre el hipotálamo (modificando la ingesta alimentaria) y sobre el tejido adiposo (favoreciendo la adipogénesis en el embarazo), con la consecuente acumulación de grasa corporal y potenciación de la resistencia a la insulina. Ambos mecanismos podrían converger durante la gestación y aumentar el riesgo a desarrollar DMG.

Dentro de las fortalezas de este trabajo podemos encontrar la detallada descripción de los grupos de estudio, contando con antecedentes clínicos de las pacientes durante cada trimestre del embarazo, lo cual permitió estudiar la asociación del polimorfismo con cada parámetro en cada etapa de la gestación. Además, el trabajo de biología molecular fue realizado en un laboratorio equipado adecuadamente para reducir la posibilidad de contaminación de muestras y permitir la mayor eficiencia en la genotipificación; y con una metodología probada y validada anteriormente en dicho laboratorio.

Finalmente, la validez clínica de este estudio se respalda en que, la problemática a resolver, los objetivos planteados y la metodología para su realización se encontraban definidos apropiadamente. Las variables a evaluar fueron correctamente determinadas y expresadas según correspondiera a su tipo y distribución de los datos. Todos los resultados obtenidos contaron con un riguroso, explícito y adecuado análisis estadístico que dio cuenta de la significancia y la magnitud de los mismos.



## 8. CONCLUSIÓN Y PROYECCIONES

Se ha logrado determinar que el alelo de riesgo “A” del polimorfismo rs9939609 en el gen *FTO* es un factor de riesgo para el desarrollo de DMG en las mujeres de nuestra población. Además, la presencia de este alelo se asociaría con mayores niveles glicémicos en las embarazadas, durante el segundo trimestre de gestación, e independiente de su IMC. La presencia del alelo de riesgo “A”, ya sea de forma heterocigota u homocigota, se asociaría con los efectos evidenciados en este estudio, dando cuenta que este polimorfismo funcionaría bajo un modelo dominante, donde solo basta de una copia del alelo “A” para aumentar el riesgo de modificar el fenotipo.

Si bien, no se conoce el mecanismo específico por el cual esta variante genética predispone para la DMG y altera los niveles glicémicos, se puede inferir que, al tratarse de una variante intrónica, esta podría afectar los niveles transcripcionales del gen *FTO* o de otros genes cercanos, mediante la modificación de sitios de unión a factores de transcripción en la región de susceptibilidad a obesidad de este gen, aumentando así la expresión de *FTO* y su actividad demetilasa, que estaría estimulando la adipogénesis y la mayor ingesta alimentaria, lo cual se vería potenciado aún más durante el embarazo, favoreciendo la resistencia a la insulina.

Si bien, esta es una de las muchas variantes genéticas involucradas en el desarrollo de DMG, cobra relevancia por la alta prevalencia de los genotipos de riesgo (TA y AA), que alcanzan aproximadamente el 50% de nuestra población, y los diversos efectos que se le han asociado, no solo durante el embarazo, sino que en el desarrollo de otras patologías durante el transcurso de la vida.

Otros polimorfismos podrían ser determinados en esta población, asociados a distintas vías que predisponen para la DMG, como en el caso del gen *TCF7L2*, donde se ha visto que el polimorfismo rs7903146 se relaciona con la disminución en la secreción de insulina (Lyssenko *et al.*, 2007), o el SNP rs225014 en el gen *DIO2* que se ha asociado a la regulación de los niveles de hormonas tiroideas (Bianco y Kim, 2018), los cuales se relacionan íntimamente con el desarrollo de DMG (Giannakou *et al.*, 2019). En Chile, no existen estudios como el presente, que evalúen la relación entre SNPs y el desarrollo de DMG, por lo cual, sería factible evaluarlo en nuestra población. Con esto, se podría generar un test que permitiera conocer la predisposición genética a desarrollar DMG, incluso antes del embarazo, para así prevenirla o aminorar sus efectos tempranamente.

Aún se encuentran en estudio las terapias enfocadas a revertir los efectos negativos asociados a este polimorfismo, dado que el mecanismo no es aún conocido, lo cual hace complejo cualquier aproximación terapéutica. Pese a esto,

se ha evidenciado que recomendaciones personalizadas en cuanto a la alimentación, basada en el genotipo, han logrado una mayor reducción en el peso corporal de una población sometida a intervención alimenticia (Celis-Morales *et al.*, 2017). Lo anterior, podría ser aplicado en mujeres embarazadas, para determinar si una dieta personalizada según su genotipo, podría disminuir el riesgo de DMG, lo cual es materia de estudio para próximas investigaciones.

El objetivo final de este y todos los estudios revisados, es entender los efectos que podría tener este SNP en el desarrollo de la DMG, de manera tal de prevenir, tratar y/o aminorar las complicaciones asociadas, tanto en la madre durante el embarazo, en el feto durante su gestación y su posterior desarrollo luego del parto.



## 9. GLOSARIO

ADA: *American Diabetes Association*

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Akt: *Protein Kinase B*

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

CCNA2: *Cyclin A2*

CDK2: *Cyclin-Dependent Kinase 2*

CDKN1A: *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1A*

CEBPA: *CCAAT/enhancer-binding Protein alpha*

CEBPB: *CCAAT/enhancer-binding Protein beta*

CEBPD: *CCAAT/enhancer-binding Protein delta*

CESFAM: Centro de Salud Familiar

CUTL1: *Cut-like 1*

DE: Desviación Estándar

DIO2: *Deiodinase 2*

DMG: Diabetes Mellitus Gestational

DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2

FABP4: *Fatty Acid-Binding Protein 4*

FONDECYT: Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico

FTO: *Fat mass and obesity associated*

GCK: *Glucokinase*

GWAS: *Genome Wide Association Study*

HAPO: *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

hCG: *Human Chorionic Gonadotropin*

HNF1A: *Hepatocyte Nuclear Factor-1 alpha*

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*

HRM: *High Resolution Melting*

IADPSG: *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

IMC: Índice de masa corporal

IRX3: *Iroquois Homeobox 3*

m6a: N(6)-metiladenina

MODY: *Maturity Onset Diabetes of the Young*

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: *Odd Ratio*

PCR: *Polymerase chain reaction*

PPARg: *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*

PTGO: Prueba de Tolerancia a la Glucosa Oral

RPGRIP1L: *Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Interactin Protein 1 like*

RUNX1T1: *Runt-related Transcription Factor 1 Transcriptional Co-Repressor 1*

SNP: *Single Nucleotide Polymorphism*

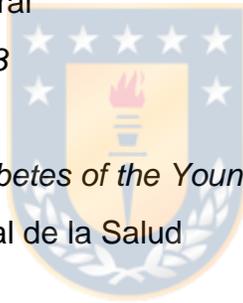
SOP: Síndrome de Ovario Poliquístico

TCF7L2: *Transcription Factor 7 like 2*

TNF-a: *Tumor Necrosis Factor-alpha*

TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa

TSH: *Thyroid Stimulating Hormone*



## 10. BIBLIOGRAFÍA

American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement 1), S14-S31.

Andraweera, P. H., Dekker, G. A., Jayasekara, R. W., Dissanayake, V. H. W. y Roberts, C. T. (2015). The obesity-related *FTO* gene variant associates with the risk of recurrent miscarriage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 94(7), 722–726.

Anghebem-Oliveira, M. I., Rodrigues Martins, B., Alberton, D., de Souza Ramos, E. A., Picheth, G. y Rego, F. G. (2017). Type 2 diabetes-associated genetic variants of *FTO*, *LEPR*, *PPAR $\alpha$* , and *TCF7L2* in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch. Endocrinol. Metab.*, 61(3), 238-248.

Baeyens, L., Hindi, S., Sorenson, R. L., y German, M. S. (2016).  $\beta$ -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes. Metab.*, 18, 63-70.

Barker, D. J. P. (2007). The origins of the developmental origins theory. *J. Intern. Med.*, 261(5), 412–417.

Baz, B., Rivelino, J. y Gautier, J. (2016). Gestational Diabetes Mellitus: Definition, Aetiological and Clinical Aspects. *Eur. J. Endocrinol.*, 174(2), R43-R51.

- Bell, A. W. (1995). Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J. Anim. Sci.*, 73(9), 2804-2819.
- Belmar, C., Salinas, P., Becker, J., Abarzúa, F., Olmos, P., González, P., y Oyarzún, E. (2004). Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.*, 69(1), 2–7.
- Ben-Haroush, A., Yogev, Y., y Hod, M. (2004). Epidemiology of Gestational Diabetes Mellitus and Its Association with Type 2 Diabetes. *Diabet. Med.*, 21, 103–113.
- Bennink, H. J., y Schreurs, W. H. (1975). Improvement of Oral Glucose Tolerance in Gestational Diabetes by Pyridoxine. *Br. Med. J.*, 3(5974), 13–15.
- Berulava, T. y Horsthemke, B. (2010). The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet.*, 18(9), 1054-1056.
- Beysel, S., Eyerci, N., Ulubay, M., Caliskan, M., Kizilgul, M., Hafizoğlu, M. y Cakal, E. (2019a). Maternal genetic contribution to pre-pregnancy obesity, gestational weight gain, and gestational diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 11(1), 37.
- Beysel, S., Pinarli, F. A., Eyerci, N., Kizilgul, M., Hepsen, S., Alhan, A., Kan, S., Caliskan, M., Bozkurt, E. y Cakal, E. (2019b). HNF1A gene p.I27L is associated with co-existing preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Gynaecol. Endocrinol.*, 1–5.
- Bianco, A. C. y Kim, B. S. (2018). Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, and obesity*, 25(5), 341.

Brelje, T. C., Scharp, D. W., Lacy, P. E., Ogren, L., Talamantes, F., Robertson, M., Friesen, H. G. y Sorenson, R. L. (1993). Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*, 132(2), 879–887.

Buchanan, T. A. y Xiang, A. H. (2005). Gestational Diabetes Mellitus. *J. Clin. Invest.*, 115(3), 485–491.

Cai, X., Liu, C. y Mou, S. (2014). Association between fat mass-and obesity-associated (FTO) gene polymorphism and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PLoS one*, 9(1), e86972.



Carpenter, M. W., y Coustan, D. R. (1982). Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 144(7), 768-773.

Catalano, P. M., Huston, L., Amini, S. B., y Kalhan, S. C. (1999). Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 180, 903-916.

Celis-Morales C, Marsaux CF, Livingstone KM, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Fallaize R, Macready, A. L., O'Donovan, C., Woolhead, C., Forster, H., Kolossa, S., Daniel, H., Moschonis, G., Mavrogianni, C., Manios, Y., Surwillo, A., Traczyk, I., Drevon, C. A., Grimaldi, K., Bouwman, J., Gibney, M. J., Walsh, M. C., Gibney, E. R., Brennan, L., Lovegrove, J. A., Martinez, J. A., Saris, W. H. y Mathers, J. C. Can genetic-based advice help you lose weight? Findings from the Food4Me European randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017; 105 (5): 1204-13.

Chapman, A. B., Abraham, W. T., Zamudio S., Coffin, C., Merouani, A., Young, D., Johnson, A., Osorio, F., Goldberg, C., Moore, L. G., Dahms, T. y Schrier, R. W.

(1998). Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int.*, 54, 2056-2063.

Chen, X., Luo, Y., Jia, G., Liu, G., Zhao, H. y Huang, Z. (2017). FTO Promotes Adipogenesis through Inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling Pathway in Porcine Intramuscular Preadipocytes. *Anim. Biotechnol.*, 28(4), 268–274.

Chesley, L. (1972). Plasma and red cell volumes during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 112, 440-450.

Chiefari, E., Arcidiacono, B., Foti, D. y Brunetti, A. (2017). Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J. Endocrinol. Investig.*, 40(9), 899–909.

Chu, S. Y., Callaghan, W. M., Kim, S. Y., Schmid, C. H., Lau, J., England, L. J., y Dietz, P. M. (2007). Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 30(8), 2070-2076.

Church, C., Moir, L., McMurray, F., Girard, C., Banks, G. T., Teboul, L., Wells, S., Brüning, J. C., Nolan, P. M. y Cox, R. D. (2010). Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat. Genet.*, 42(12), 1086.

Contempré, B., Jauniaux, E., Calvo, R., Jurkovic, D., Campbell, S. y de Escobar, G. M. (1993). Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 77(6), 1719–1722.

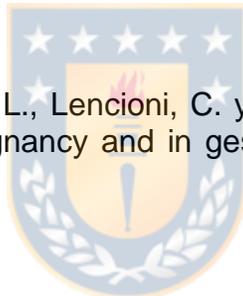
Coustan, D. R. (2013). Gestational Diabetes Mellitus. *Clin. Chem.*, 59 (9), 1310–1321.

Dabelea, D., Hanson, R. L., Lindsay, R. S., Pettitt, D. J., Imperatore, G., Gabir, M. M., Roumain, J., Bennett, P. H. y Knowler, W. C. (2000). Intrauterine exposure to

diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*, 49(12), 2208-2211.

Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. dbSNP accession:{rs9939609}, (dbSNP Build ID: {154}). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/rs9939609>

de Melo, S. F., Frigeri, H. R., dos Santos-Weiss, I. C., Réa, R. R., de Souza, E. M., Alberton, D., Gomes de Moraes Rego, F. y Picheth, G. (2015). Polymorphisms in FTO and TCF7L2 genes of Euro-Brazilian women with gestational diabetes. *Clin. Biochem.*, 48(16-17), 1064–1067.



Di Cianni, G., Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C. y Del Prato, S. (2003). Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab. Res.*, 19(4), 259–270.

Duncan, J.M. (1882). On Puerperal Diabetes. *Trans. Obstet. Soc. Lond.*, 24, 256–285.

Ferrara, A. (2007). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes care*, 30(Suppl. 2), S141-S146.

Fischer, J., Koch, L., Emmerling, C., Vierkotten, J., Peters, T., Brüning, J. C. y Rütther, U. (2009). Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature*, 458(7240), 894-8.

Fisher, E., Schulze, M. B., Stefan, N., Häring, H. U., Döring, F., Joost, H. G., Al-Hasani, H., Boeing, H. y Pischon, T. (2009). Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels. *Obesity*, 17(2), 330-334.

Franzago, M., Fraticelli, F., Marchetti, D., Celentano, C., Liberati, M., Stuppia, L. y Vitacolonna, E. (2018). Nutrigenetic variants and cardio-metabolic risk in women with or without gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 137, 64–71.

Franzago, M., Fraticelli, F., Nicolucci, A., Celentano, C., Liberati, M., Stuppia, L. y Vitacolonna, E. (2017). Molecular Analysis of a Genetic Variants Panel Related to Nutrients and Metabolism: Association with Susceptibility to Gestational Diabetes and Cardiometabolic Risk in Affected Women. *J. Diabetes Res.*, 1–7.

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., Perry, J. R. B., Elliott, K. S., Lango, H., Rayner, N. W., Shields, B., Harries, L. W., Barrett, J. C., Ellard, S., Groves, C. J., Knight, B., Patch, A. M., Ness, A. R., Ebrahim, S., Lawlor, D. A., Ring, S. M., Ben-Shlomo, Y., Jarvelin, M. R., Sovio, U., Bennett, A. J., Melzer, D., Ferrucci, L., Loos, R. J. F., Barroso, I., Wareham, N. J., Karpe, F., Owen, K. R., Cardon, L. R., Walker, M., Hitman, G. A., Palmer, C. N. A., Doney, A. S. F., Morris, A. D., Smith, G. D., The Wellcome Trust Case Control Consortium, Hattersley, A. T. y McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.

Garmendia, M. L., Mondschein S., Montiel, B. y Kusanovic, J. P. (2020). Trends and predictors of gestational diabetes mellitus in Chile. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 148(2), 210-218.

Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., Yeo, G. S. H., McDonough, M. A., Cunliffe, S., McNeill, L. A., Galvanovskis, J., Rorsman, P., Robins, P., Prieur, X., Coll, A. P., Ma, M., Jovanovic, Z., Farooqi, I S., Sedgwick, B., Barroso, I., Lindahl, T., Ponting, C. P., Ashcroft, F. M., O'Rahilly, S. y Schofield, C. J. (2007). The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 318(5855), 1469-1472.

Gesteiro, E., Sánchez-Muniz, F. J., Ortega-Azorín, C., Guillén, M., Corella, D. y Bastida, S. (2016). Maternal and neonatal FTO rs9939609 polymorphism affect insulin

sensitivity markers and lipoprotein profile at birth in appropriate-for-gestational-age term neonates. *J. Physiol. Biochem.*, 72(2), 169-81.

Giannakou, K., Evangelou, E., Yiallourous, P., Christophi, C. A., Middleton, N., Papatheodorou, E. y Papatheodorou, S. I. (2019). Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS one*, 14(4), e0215372.

Gong, L. L., Liu, H., y Liu, L. H. (2016). Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan. J. Obstet. Gyne.*, 55(2), 171-175.

Griffin, M. E., Coffey, M., Johnson, H., Scanlon, P., Foley, M., Stronge, J., O'Meara, N. M. y Firth, R. G. (2000). Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabetic Med.*, 17(1), 26-32.

Groth, S. W., LaLonde, A., Wu, T. y Fernandez, I. D. (2018). Obesity candidate genes, gestational weight gain, and body weight changes in pregnant women. *Nutrition*, 48, 61-66.

Gulati, P., Cheung, M. K., Antrobus, R., Church, C. D., Harding, H. P., Tung, Y. C. L., Rimmington, D., Ma, M., Ron, D., Lehner, P. J., Ashcroft, F. M., Cox, R. D., Coll, A. P., O'Rahilly, S. y Yeo, G. S. (2013). Role for the obesity-related FTO gene in the cellular sensing of amino acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110(7), 2557-2562.

Guo, F., Long, W., Zhou, W., Zhang, B., Liu, J y Yu, B. (2018). FTO, GCKR, CDKAL1 and CDKN2A/B gene polymorphisms and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 298(4), 705-715.

HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 78(1), 69-77.

HAPO Study Cooperative Research Group. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New Engl. J. Med.*, 358(19), 1991-2002.

Hauspurg, A., Parry, S., Mercer, B. M., Grobman, W., Hatfield, T., Silver, R. M., Parker, C. B., Haas, D. M., Iams, J. D., Saade, G. R., Wapner, R. J., Reddy, U. M. y Simhan, H. (2019). Blood pressure trajectory and category and risk of hypertensive disorders of pregnancy in nulliparous women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 221(3), 277-e1.

He, H., Cao, W. T., Zeng, Y. H., Huang, Z. Q., Du, W. R., Guan, N. D., Zhao, Y. Z., Wei, B. R., Liu, Y. H., Jing, C. X. y Zeng, F. F. (2018). Lack of associations between the FTO polymorphisms and gestational diabetes: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Gene*, 30(677), 169-175.

Hertel, J. K., Johansson, S., Sonestedt, E., Jonsson, A., Lie, R. T., Platou, C. G., Nilsson, P. M., Rukh, G., Midthjell, K., Hveem, K., Melander, O., Groop, L., Lyssenko, V., Molven, A., Orho-Melander, M. y Njølstad, P. R. (2011). FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: a meta-analysis of 41,504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC, and MPP studies. *Diabetes*, 60(5), 1637-44.

Hod, M., Merlob, P., Friedman, S., Schoenfeld, A., y Ovadia, J. (1991). Gestational diabetes mellitus: a survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes*, 40(Suppl. 2), 74-78.

Holmes, V. A., Young, I. S., Patterson, C. C., Pearson, D. W. M., Walker, J. D., Maresh, M. J., y McCance, D. R.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. (2011). Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes care*, 34(8), 1683-1688.

Homko, C., Sivan, E., Chen, X., Reece, E. A., y Boden, G. (2001). Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 86(2), 568-573.

Hotta, K., Nakata, Y., Matsuo, T., Kamohara, S., Kotani, K., Komatsu, R., Itoh, N., Mineo, I., Wada, J., Masuzaki, H., Yoneda, M., Nakajima, A., Miyazaki, S., Tokunaga, K., Kawamoto, M., Funahashi, T., Hamaguchi, K., Yamada, K., Hanafusa, T., Oikawa, S., Yoshimatsu, H., Nakao, K., Sakata, T., Matsuzawa, Y., Tanaka, K., Kamatani, N. y Nakamura, Y. (2008). Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J. Hum. Genet.*, 53(6), 546.

Huidobro, A., Fulford, A., y Carrasco, E. (2004). Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas. *Rev. Med. Chile.*, 132(8), 931-938.

Hunt, S. C., Stone, S., Xin, Y., Scherer, C. A., Magness, C. L., Iadonato, S. P., Hopkins, P. N. y Adams, T. D. (2008). Association of the FTO gene with BMI. *Obesity*, 16(4), 902-904.

Huopio, H., Cederberg, H., Vangipurapu, J., Hakkarainen, H., Pääkkönen, M., Kuulasmaa, T., Heinonen, S. y Laakso, M. (2013). Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*, 169(3), 291-297.

Jia, G., Fu, Y., Zhao, X., Dai, Q., Zheng, G., Yang, Y., Yi, C., Lindahl, T., Pan, T., Yang, Y. G. y He, C. (2011). N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat. Chem. Biol.*, 7(12), 885.

Jiao, Y., Zhang, J., Lu, L., Xu, J., y Qin, L. (2016). The Fto gene regulates the proliferation and differentiation of pre-adipocytes in vitro. *Nutrients*, 8(2), 102.

Kampmann, U., Madsen, L. R., Skajaa, G. O., Iversen, D. S., Moeller, N., y Ovesen, P. (2015). Gestational diabetes: a clinical update. *World J. Diabetes*, 6(8), 1065.

Karnik, S. K., Chen, H., McLean, G. W., Heit, J. J., Gu, X., Zhang, A. Y., Fontaine, M., Yen, M. H. y Kim, S. K. (2007). Menin controls growth of pancreatic  $\beta$ -cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science*, 318(5851), 806-809.

Khawaja, N., Abu-Shennar, J., Saleh, M., Dahbour, S. S., Khader, Y. S. y Ajlouni, K. M. (2018). The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 10(1), 8.

Kinalska, M., Telejko, B., Kuźmicki, M., Krętownski, A. y Kinalska, I. (2005). Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Horm. Metab. Res.*, 37(07), 450-454.

King, J. C. (2000). Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(5), 1218S–1225S.

Kiserud, T., Ebbing, C., Kessler, J. y Rasmussen S. (2006). Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 28, 126-136.

Kroll, C., de França, P. H. C. y Mastroeni, M. F. (2018). Association between FTO gene polymorphism and excess body weight in women from before to after pregnancy: A cohort study. *Am. J. Hum. Biol.*, 30(5), e23164.

- Kuzmicki, M., Telejko, B., Zonenberg, A., Szamatowicz, J., Kretowski, A., Nikolajuk, A., Laudansk, P. y Gorska, M. (2008). Circulating pro-and anti-inflammatory cytokines in Polish women with gestational diabetes. *Horm. Metab. Res.*, 40(08), 556-560.
- Kwak, S. H., Jang, H. C. y Park, K. S. (2012). Finding genetic risk factors of gestational diabetes. *Genomics Inform.*, 10(4), 239.
- Lain, K. Y. y Catalano, P. M. (2007). Metabolic changes in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 50(4), 938-948.
- Lao, T. T., y Ho, L. F. (2003). First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 10(2), 94-98.
- Larrabure-Torrealva, G. T., Martinez, S., Luque-Fernandez, M. A., Sanchez, S. E., Mascaro, P. A., Ingar, H., Castillo, W., Zumaeta, R., Grande, M., Motta, V., Pacora, P., Gelaye, B. y Williams, M. A. (2018). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy Childb.*, 18(1), 303.
- Law, K. P., Han, T. L., Mao, X., y Zhang, H. (2017). Tryptophan and purine metabolites are consistently upregulated in the urinary metabolome of patients diagnosed with gestational diabetes mellitus throughout pregnancy: A longitudinal metabolomics study of Chinese pregnant women part 2. *Clin. Chim. Acta.*, 468, 126-139.
- Law, K. P., y Zhang, H. (2017). The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clin. Chim. Acta.*, 468, 60-70.

- Lawlor, D. A., Fraser, A., Macdonald-Wallis, C., Nelson, S. M., Palmer, T. M., Davey Smith, G. y Tilling, K. (2011). Maternal and offspring adiposity-related genetic variants and gestational weight gain. *Am. J. Clin. Nutr.*, 94(1), 149-155.
- Lek, M., Karczewski, K. J., Minikel, E. V., Samocha, K. E., Banks, E., Fennell, T., Li, G., Chen, Q., Wang, L., Ke, D. y Yuan, Z. (2012). Association between FTO gene polymorphism and cancer risk: evidence from 16,277 cases and 31,153 controls. *Tumour Biol.*, 33(4), 1237-43.
- Li, H., Kilpeläinen, T. O., Liu, C., Zhu, J., Liu, Y., Hu, C., Yang, Z., Zhang, W., Bao, W., Cha, S., Wu, Y., Yang, T., Sekine, A., Choi, B. Y., Yajnik, C. S., Zhou, D., Takeuchi, F., Yamamoto, K., Chan, J. C., Mani, K. R., Been, L. F., Imamura, M., Nakashima, E., Lee, N., Fujisawa, T., Karasawa, S., Wen, W., Joglekar, C. V., Lu, W., Chang, Y., Xiang, Y., Gao, Y., Liu, S., Song, Y., Kwak, S. H., Shin, H. D., Park, K. S., Fall, C. H., Kim, J. Y., Sham, P. C., Lam, K. S., Zheng, W., Shu, X., Deng, H., Ikegami, H., Krishnaveni, G. V., Sanghera, D. K., Chuang, L., Liu, L., Hu, R., Kim, Y., Daimon, M., Hotta, K., Jia, W., Kooner, J. S., Chambers, J. C., Chandak, G. R., Ma, R. C., Maeda, S., Dorajoo, R., Yokota, M., Takayanagi, R., Kato, N., Lin, X. y Loos, R. J. (2012). Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia*, 55(4), 981-95.
- Lin, Z., Wang, Y., Zhang, B. y Jin, Z. (2018). Association of type 2 diabetes susceptible genes GCKR, SLC30A8, and FTO polymorphisms with gestational diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *Endocrine*, 62(1), 34-45.
- Liu, A. L., Xie, H. J., Xie, H. Y., Liu, J., Yin, J., Hu, J. S. y Peng, C. Y. (2017). Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genet.*, 18(1), 1-7.
- Liu, C., Mou, S. y Cai, Y. (2013a). FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(11), e82133.

Liu, C., Mou, S. y Pan, C. (2013b). The FTO gene rs9939609 polymorphism predicts risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8(8), e71901.

Liu, Y., Liu, Z., Song, Y., Zhou, D., Zhang, D., Zhao, T., Chen, Z., Yu, L., Yang, Y., Feng, G., Li, J., Zhang, J., Liu, S., Zhang, Z., He, L. y Xu, H. (2010). Meta-analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population. *Obesity (Silver Spring)*, 18(8), 1619-24.

Lockitch, G. y Gamer, P. R. (1997) *Clinical Biochemistry of Pregnancy*. *Crit. Rev. Cl. Lab. Sci.*, 34(1), 67-139.



Loos, R. J. F. y Yeo, G. S. H. (2013). The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 10(1), 51–61.

López-Bermejo, A., Petry, C. J., Díaz, M., Sebastiani, G., de Zegher, F., Dunger, D. B. e Ibáñez, L. (2008). The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93(4), 1501-1505.

Lowe, W. L., Lowe, L. P., Kuang, A., Catalano, P. M., Nodzenski, M., Talbot, O., Tam, W-H., Sacks, D. A., McCance, D., Linder, B., Lebenthal, Y., Lawrence, J. M., Lashley, M., Josefson, J. L., Hamilton, J., Deerochanawong, C., Clayton, P., Brickman, W. J., Dyer, A. R., Scholtens, D. M. y Metzger, B. E., HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group (2019). Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*, 62(4), 598-610.

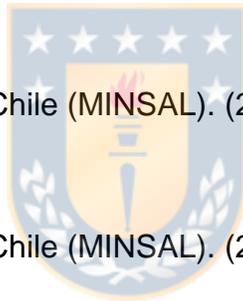
Lyssenko, V., Lupi, R., Marchetti, P., Del Guerra, S., Orho-Melander, M., Almgren, P., Sjögren, M., Ling, C., Eriksson, K. F., Lethagen, A. L., Mancarella, R., Berglund,

- G., Tuomi, T., Nilsson, P., Del Prato, S. y Groop, L. (2007) Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 117(8), 2155-63.
- Ma, R. M. y Lao, T. T. (2001). Maternal mean arterial pressure and oral glucose tolerance test results. Relationship in normotensive women. *J. Reprod. Med.*, 46(8), 747-751.
- Mărginean, C., Mărginean, C. O., Iancu, M., Meliț, L. E., Tripon, F. y Bănescu, C. (2016). The FTO rs9939609 and LEPR rs1137101 mothers–newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns: A cross-sectional study on mothers–newborns gene polymorphisms—The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine*, 95(49).
- Martin Carli, J. F., LeDuc, C. A., Zhang, Y., Stratigopoulos, G. y Leibel, R. L. (2018). FTO mediates cell-autonomous effects on adipogenesis and adipocyte lipid content by regulating gene expression via 6mA DNA modifications. *J. Lipid Res.*, 59(8), 1446–1460.
- Martínez-Frías, M. L., Bermejo, E., Rodríguez-Pinilla, E., Prieto, L., y Frías, J. L. (1998). Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am. J. Med. Genet.*, 78(2), 140-145.
- Martins, M. C., Trujillo, J., Farias, D. R., Struchiner, C. J. y Kac, G. (2016). Association of the FTO (rs9939609) and MC4R (rs17782313) gene polymorphisms with maternal body weight during pregnancy. *Nutrition*, 32(11-12), 1223-1230.
- Martins, M. C., Trujillo, J., Freitas-Vilela, A. A., Farias, D. R., Rosado, E. L., Struchiner, C. J. y Kac, G. (2018). Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor

(MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *Br. J. Nutr.*, 120(4), 454–463.

McCarthy, A. D., Curciarello, R., Castiglione, N., Tayeldín, M. F., Costa, D., Arnol, V., Prospitti, A., Aliano, A., Archuby, D., Graieb, A., Torres, M. J., Etcheverry, S. B. y Apezteguía, M. C. (2010). Universal versus selective screening for the detection, control and prognosis of gestational diabetes mellitus in Argentina. *Acta Diabetol.*, 47(2), 97-103.

Merkestein, M., Laber, S., McMurray, F., Andrew, D., Sachse, G., Sanderson, J., Li, M., Usher, S., Sellayah, D., Ashcroft, F. M. y Cox, R. D. (2015). FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion. *Nat. Commun.*, 6, 6792.



Ministerio de Salud Gobierno de Chile (MINSAL). (2014). *Guía Diabetes y Embarazo*.

Ministerio de Salud Gobierno de Chile (MINSAL). (2015). *Guía Perinatal*.

Montoro, M. N., Kjos, S. L., Chandler, M., Peters, R. K., Xiang, A. H., y Buchanan, T. A. (2005). Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 28(8), 1995-2000.

Mwanri, A. W., Kinabo, J., Ramaiya, K. y Feskens, E. J. M. (2015). Gestational diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: systematic review and metaregression on prevalence and risk factors. *Trop. Med. Int. Health*, 20(8), 983–1002.

Obregón, A. M., Santos, J. L., Valladares, M. A., Cameron, J. y Goldfield, G. (2018). Association of the FTO fat mass and obesity-associated gene rs9939609 polymorphism with rewarding value of food and eating behavior in Chilean children. *Nutrition*, 54, 105-110.

Oostvogels, A. J., Busschers, W. B., Spierings, E. J., Roseboom, T. J., Gademan, M. G. y Vrijkotte, T. G. (2017). Pre-pregnancy weight status, early pregnancy lipid profile and blood pressure course during pregnancy: The ABCD study. *PloS one*, 12(5), e0177554.

Oxenkrug, G. F. (2015). Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes. *Mol. Neurobiol.*, 52(2), 805-810.

Pagán, A., Sabater-Molina, M., Olza, J., Prieto-Sánchez, M. T., Blanco-Carnero, J. E., Parrilla, J. J., Gil, A. y Larqué, E. (2014). A gene variant in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 180, 77-82.



Pantham, P., Aye, I. L. H. y Powell, T. L. (2015). Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*, 36(7), 709-715.

Pekonen, F., Alfthan, H., Stenman, U. y Ylikorkala, O. (1988). Human Chorionic Gonadotropin (hCG) and Thyroid Function in Early Human Pregnancy: Circadian Variation and Evidence for Intrinsic Thyrotropic Activity of hCG. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 66(4), 853–856.

Peng, S., Zhu, Y., Xu, F., Ren, X., Li, X. y Lai, M. (2011). FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med.*, 8(9), 71.

Petermann, F., Villagrán, M., Troncoso, C., Mardones, L., Leiva, A. M., Martínez, M. A., Garrido-Méndez, A., Poblete-Valderrama, F., Salas-Bravo, C., Ramírez-Vélez, R., Ulloa, N., Pérez-Bravo, F. y Celis-Morales, C. (2018). Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y marcadores de adiposidad en población adulta chilena. *Rev. Méd. Chile*, 146(6), 717-726.

- Phani, N. M., Vohra, M., Rajesh, S., Adhikari, P., Nagri, S. K., D'Souza, S. C., Satyamoorthy, K. y Rai, P. S. (2015). Implications of critical PPAR $\gamma$ 2, ADIPOQ and FTO gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population. *Mol. Genet. Genom.*, 291(1), 193–204.
- Pinheiro, R. L., Areia, A. L., Mota Pinto, A. y Donato, H. (2019). Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med. Port.*, 32(3), 219-226.
- Popova, P. V., Klyushina, A. A., Vasilyeva, L. B., Tkachuk, A. S., Bolotko, Y. A., Gerasimov, A. S., Pustozarov, E. A., Kravchuk, E. N., Predeus, A., Kostareva, A. A. y Grineva, E. N. (2017). Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk. *Oncotarget*, 8(67), 112024.
- Povel, C. M., Boer, J. M. A., Reiling, E. y Feskens, E. J. M. (2011). Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obes. Rev.*, 12(11), 952–967.
- Prakash, J., Mittal, B., Srivastava, A., Awasthi, S., y Srivastava, N. (2016). Association of FTO rs9939609 SNP with obesity and obesity-associated phenotypes in a north Indian population. *Oman Med. J.*, 31(2), 99.
- Quan, L. L., Wang, H., Tian, Y., Mu, X., Zhang, Y. y Tao, K. (2015). Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 19(4), 614-23.
- Rees, S. D., Islam, M., Hydrie, M. Z., Chaudhary, B., Bellary, S., Hashmi, S., O'Hare, J. P., Kumar, S., Sanghera, D. K., Chaturvedi, N., Barnett, A. H., Shera, A. S., Weedon, M. N., Basit, A., Frayling, T. M., Kelly, M. A. y Jafar, T. H. (2011). An FTO variant is associated with Type 2 diabetes in South Asian populations after

accounting for body mass index and waist circumference. *Diabet Med.*, 28(6), 673-80.

Rendo, T., Moleres, A. y del Moral, A. M. (2009). Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obesity facts*, 2(6), 393-399.

Riffo, B., Asenjo, S., Sáez, K., Aguayo, C., Muñoz, I., Bustos, P., Celis-Morales, C., Lagos, J., Sapunar, J. y Ulloa, N. (2011). FTO gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. *Pediatric Diabetes*, 13(5), 384–391.

Rinkwitz, S., Geng, F.-S., Manning, E., Suster, M., Kawakami, K. y Becker, T. S. (2015). BAC transgenic zebrafish reveal hypothalamic enhancer activity around obesity associated SNP rs9939609 within the human FTO gene. *Genesis*, 53(10), 640–651.

Riskin-Mashiah, S., Damti, A., Younes, G. y Auslander, R. (2011). Normal fasting plasma glucose levels during pregnancy: a hospital-based study. *J. Perinat. Med.*, 39(2).

Ronkainen, J., Mondini, E., Cinti, F., Cinti, S., Sebért, S., Savolainen, M. J. y Salonurmi, T. (2016). Fto-deficiency affects the gene and MicroRNA expression involved in brown adipogenesis and browning of white adipose tissue in mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(11), 1851.

Ruiz-Palacios, M., Ruiz-Alcaraz, A. J., Sanchez-Campillo, M., y Larqué, E. (2017). Role of insulin in placental transport of nutrients in gestational diabetes mellitus. *Ann. Nutr. Metab.*, 70(1), 16-25.

Ryan, E. A. y Enns, L. (1988). Role of Gestational Hormones in the Induction of Insulin Resistance. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 67(2), 341–347.

Saarelainen, H., Laitinen, T., Raitakari, O. T., Juonala, M., Heiskanen, N., Lyyra-Laitinen, T., Viikari, J. S. A., Vanninen, E. y Heinonen, S. (2006). Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ. J.*, 70(6), 768-772.

Sabarneh, A., Ereqat, S., Cauchi, S., AbuShamma, O., Abdelhafez, M., Ibrahim, M. y Nasereddin, A. (2018). Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine. *BMC Med. Genet.*, 19(1), 156.

Samaan, Z., Anand, S. S., Zhang, X., Desai, D., Rivera, M., Pare, G., Thabane, L., Xie, C., Gerstein, H., Engert, J. C., Craig, I., Cohen-Woods, S., Mohan, V., Diaz, R., Wang, X., Liu, L., Corre, T., Preisig, M., Kutalik, Z., Bergmann, S., Vollenweider, P., Waeber, G., Yusuf, S. y Meyre, D. (2012). The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. *Mol. Psychiatry*, 18(12), 1281-6.

Santos, S., Voerman, E., Amiano, P., Barros, H., Beilin, L. J., Bergström, A., Charles, M. A., Chatzi, L., Chevrier, C., Chrousos, G. P., Corpeleijn, E., Costa, O., Costet, N., Crozier, S., Devereux, G., Doyon, M., Eggesbø, M., Fantini, M. P., Farchi, S., Forastiere, F., Georgiu, V., Godfrey, K. M., Gori, D., Grote, V., Hanke, W., Hertz-Picciotto, I., Heude, B., Hivert, M-F., Hryhorczuk, D., Huang, R-C., Inskip, H., Karvonen, A. M., Kenny, L. C., Koletzko, B., Küpers, L. K., Lagström, H., Lehmann, I., Magnus, P., Majewska, R., Mäkelä, J., Manios, Y., McAuliffe, F. M., McDonald, S. W., Mehegan, J., Melén, E., Mommers, M., Morgen, C. S., Moschonis, G., Murray, D., Chaoimh, C. N., Nohr, E. A., Andersen, A-M. N., Oken, E., Oostvogels, A., Pac, A., Papadopoulou, E., Pekkanen, J., Pizzi, C., Polanska, K., Porta, D., Richiardi, L., Rifas-Shiman, S. L., Roeleveld, N., Ronfani, L., Santos, A. C., Standl, M., Stigum, H., Stoltenberg, C., Thiering, E., Thijs, C., Torrent, M., Tough, S. C., Trnovec, T., Turner, S., van Gelder, M., van Rossem, L., von Berg, A., Vrijheid, M., Vrijkotte, T., West, J., Wijga, A. H., Wright, J., Zvinchuk, O., Sørensen, T., Lawlor, D. A., Gaillard, R. y Jaddoe, V. W. (2019). Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG: Int. J. Gynecol. Obstet.*, 126(8), 984-995.

- Sapunar, J., Ulloa, N., Asenjo, S., Gleisner, A., Sáez, K., Riffo, B. y Muñoz, S. (2015). Efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen FTO y obesidad en niños chilenos de origen amerindio. *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes*, 14-18.
- Saucedo, R., Valencia, J., Gutierrez, C., Basurto, L., Hernandez, M., Puello, E., Rico, G., Vega, G. y Zarate, A. (2017). Gene variants in the FTO gene are associated with adiponectin and TNF-alpha levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr*, 9(1), 1-7.
- Schneider, S., Bock, C., Wetzell, M., Maul, H., y Loerbroks, A. (2012). The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J. Perinat. Med.*, 40(5), 511-52.
- Shaat, N., Karlsson, E., Lernmark, Å., Ivarsson, S., Lynch, K., Parikh, H., Almgren, P., Berntorp, K. y Groop, L. (2006). Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 49(7), 1545-1551.
- Shah, A., Stotland, N. E., Cheng, Y. W., Ramos, G. A., y Caughey, A. B. (2011). The association between body mass index and gestational diabetes mellitus varies by race/ethnicity. *Am. J. Perinat.*, 28(07), 515-520.
- Smemo, S., Tena, J. J., Kim, K. H., Gamazon, E. R., Sakabe, N. J., Gómez-Marín, C., Aneas, I., Credidio, F. L., Sobreira, D. R., Wasserman, N. F., Lee, J. H., Puviondran, V., Tam, D., Shen, M., Son, J. E., Vakili, N. A., Sung, H-K., Naranjo, S., Acemel, R. D., Manzanares, M., Nagy, A., Cox, N. J., Hui, C-C., Gomez-Skarmetay, J. L. y Nóbrega, M. A. (2014). Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature*, 507(7492), 371-375.

Soma-Pillay, P., Catherine, N. P., Tolppanen, H., Mebazaa, A., Tolppanen, H., y Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc. J. Afr.*, 27(2), 89.

Sonagra, A. D., Biradar, S. M., Dattatreya, K., y DS, J. M. (2014). Normal pregnancy - a state of insulin resistance. *J. Clin. Diagn. Res.*, 8(11), CC01.

Stratigopoulos, G., Padilla, S. L., LeDuc, C. A., Watson, E., Hattersley, A. T., McCarthy, M. I., Zeltser, L. M., Chung, W. K. y Leibel, R. L. (2008). Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp.*, 294(4), R1185-R1196.

Szymanska, M., Bomba-Opon, D. A., y Wielgos, M. (2008). Blood pressure and lipid changes in gestational diabetes mellitus. *Neuroendocrinol. Lett.*, 29(3), 328-333.

Ulloa, N., Villagrán, M., Riffo, B., Gleisner, A., Petermann-Rocha, F., Mardones, L., Leiva, A. M., Martínez-Sanguinetti, M. A. y Celis-Morales, C. (2020). Association between FTO gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children. *Rev. Chil. Pediatr.*, 91(3), 371-378.

Vasan, S. K., Karpe, F., Gu, H. F., Brismar, K., Fall, C. H., Ingelsson, E. y Fall, T. (2014). FTO genetic variants and risk of obesity and type 2 diabetes: a meta-analysis of 28,394 Indians. *Obesity (Silver Spring)*, 22(3), 964-70.

Velázquez, P., Vega, G. y Martínez, M. L. (2010). Morbilidad y mortalidad neonatal asociada a la diabetes gestacional. *Rev. Chil. Obstet Ginecol.*, 75(1), 35-41.

Villagrán, M., Petermann-Rocha, F., Mardones, L., Garrido-Méndez, A., Martorell, M., Ulloa, N., Santos, J. L., Pérez-Bravo, F. y Celis-Morales, C. (2018). Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética,

macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. *Rev. Méd. Chile*, 146(11), 1252-1260.

Villalobos-Comparán, M., Flores-Dorantes, M. T., Villarreal-Molina, M. T., Rodríguez-Cruz, M., García-Ulloa, A. C., Robles, L., Huertas-Vázquez, A., Saucedo-Villarreal, N., López-Alarcón, M., Sánchez-Muñoz, F., Domínguez-López, A., Gutiérrez-Aguilar, R., Menjivar, M., Coral-Vázquez, R., Hernández-Stengele, G., Vital-Reyes, V. S., Acuña-Alonzo, V., Romero-Hidalgo, S., Ruiz-Gómez, D. G., Riaño-Barros, D., Herrera, M. F., Gómez-Pérez, F. J., Froguel, P., García-García, E., Teresa, Tusié-Luna, M., Aguilar-Salinas, C. A. y Canizales-Quinteros, S. (2008). The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity*, 16(10), 2296-2301.

Wang, B. y Xue, X. (2020). Investigations of Associations between Seven Gene Polymorphisms and Gestational Diabetes Mellitus: Evidence From a Meta-Analysis. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1–8.

Wang, H., Dong, S., Xu, H., Qian, J. y Yang, J. (2012). Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol. Biol. Rep.*, 39(5), 5691-8.

Wang, X., Wu, R., Liu, Y., Zhao, Y., Bi, Z., Yao, Y., Liu, Q., Shi, H., Wang, F. y Wang, Y. (2020). m6A mRNA methylation controls autophagy and adipogenesis by targeting Atg5 and Atg7. *Autophagy*, 16(7), 1221-1235.

Wang, X., Yang, T., Miao, J., Liu, H., Wu, K., Guo, J., Chen, J. y Li, T. (2018). Correlation Between Maternal and Fetal Insulin Resistance in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Clin. Lab.*, 64(6), 945-953.

Wang, X., Zhu, L., Chen, J., y Wang, Y. (2015). mRNA m6A methylation downregulates adipogenesis in porcine adipocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 459(2), 201–207.

Weijers, R. N. y Bekedam, D. J. (2007). Relationship between gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: evidence of mitochondrial dysfunction. *Clin. Chem.*, 53(3), 377-383.

Wellcome Trust Case Control Consortium. (2007). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447, 661-678.

World Health Organization. (2018). Maternal Mortality. Recuperado en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> [2019, 15 de mayo].

Wu, R., Guo, G., Bi, Z., Liu, Y., Zhao, Y., Chen, N., Wang, F., Wang, Y. y Wang, X. (2019). m6A methylation modulates adipogenesis through JAK2-STAT3-C/EBP $\beta$  signaling. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.*, 1862(8), 796-806.

Wu, R., Liu, Y., Yao, Y., Zhao, Y., Bi, Z., Jiang, Q., Liu, Q., Cai, M., Wang, F., Wang, Y. y Wang, X. (2018). FTO regulates adipogenesis by controlling cell cycle progression via m6A-YTHDF2 dependent mechanism. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*, 1863(10), 1323-1330.

Xi, B. y Mi, J. (2009) FTO polymorphisms are associated with obesity but not with diabetes in East Asian populations: a meta-analysis. *Biomed. Environ. Sci.*, 22(6), 449-57.

Xi, B., Takeuchi, F., Meirhaeghe, A., Kato, N., Chambers, J. C., Morris, A. P., Cho, Y. S., Zhang, W., Mohlke, K. L., Kooner, J. S., Shu, X. O., Pan, H., Tai, E. S., Pan, H., Wu, J. Y., Zhou, D., Chandak, G. R., DIAGRAM Consortium, AGEN-T2D Consortium y SAT2D Consortium. (2014). Associations of genetic variants in/near

body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clin. Endocrinol.*, 81(5), 702-710.

Yan, Q., Hong, J., Gu, W., Zhang, Y., Liu, Q., Su, Y., Zhang, Y., Li, X., Cui, B. y Ning, G. (2009). Association of the common rs9939609 variant of FTO gene with polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Endocrine*, 36(3), 377-382.

Yang, Y., Zhou, Y., Cheng, S., Sun, J. L., Yao, H., y Ma, L. (2016). Effect of uric acid on mitochondrial function and oxidative stress in hepatocytes. *Genet. Mol. Res.*, 15(2), 1-11.

Zhang, C., Rawal, S. y Chong, Y. S. (2016). Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible?. *Diabetologia*, 59(7), 1385-1390.

Zhang, M., Zhang, Y., Ma, J., Guo, F., Cao, Q., Zhang, Y., Zhou, B., Chai, J. y Zhao, R. (2015). The demethylase activity of FTO (fat mass and obesity associated protein) is required for preadipocyte differentiation. *PLoS One*, 10(7), e0133788.

Zhao, P., Liu, E., Qiao, Y., Katzmarzyk, P. T., Chaput, J. P., Fogelholm, M., Johnson, W., Kuriyan, R., Kurpad, A., Lambert, E. V., Maher, C., Maia, J. A., Matsudo, V., Olds, T., Onywera, V., Sarmiento, O. L., Standage, M., Tremblay, M. S., Tudor-Locke, C. y Hu, G.; ISCOLE Research Group. (2016). Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study. *Diabetologia*, 59(11), 2339-2348.

Zhao, X., Yang, Y., Sun, B.-F., Shi, Y., Yang, X., Xiao, W., Hao, Y.-J., Ping, X.-L., Chen, Y.-S., Wang, W.-J., Jin, K.-X., Wang, X., Huang, C.-M., Fu, Y., Ge, X.-M., Song, S.-H., Jeong, H. S., Yanagisawa, H., Niu, Y., Jia, G.-F, Wu, W., Tong, W.-M, Okamoto, A., He, C., Danielsen, J. M. R., Wang, X.-J. y Yang, Y.-G. (2014). FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell Res.*, 24(12), 1403–1419.

- Zhou, D., Liu, H., Zhou, M., Wang, S., Zhang, J., Liao, L. y He, F. (2012). Common variant (rs9939609) in the FTO gene is associated with metabolic syndrome. *Mol. Biol. Rep.*, 39(6), 6555-61.
- Zhu, Y., y Zhang, C. (2016). Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr. Diabetes Rep.*, 16(1), 7.
- Zimmermann, E., Ängquist, L. H., Mirza, S. S., Zhao, J. H., Chasman, D. I., Fischer, K., Qi, Q., Smith, A. V., Thinggaard, M., Jarczok, M. N., Nalls, M. A., Trompet, S., Timpson, N. J., Schmidt, B., Jackson, A. U., Lyytikäinen, L. P., Verweij, N., Mueller-Nurasyid, M., Vikström, M., Marques-Vidal, P., Wong, A., Meidtner, K., Middelberg, R. P., Strawbridge, R. J., Christiansen, L., FTO-Mortality Collaborating Group; Kyvik, K. O., Hamsten, A., Jääskeläinen, T., Tjønneland, A., Eriksson, J. G., Whitfield, J. B., Boeing, H., Hardy, R., Vollenweider, P., Leander, K., Peters, A., van der Harst, P., Kumari, M., Lehtimäki, T., Meirhaeghe, A., Tuomilehto, J., Jöckel, K-H., Ben-Shlomo, Y., Sattar, N., Baumeister, S. E., Davey Smith, G., Casas, J. P., Houston, D. K., März, W., Christensen, K., Gudnason, V., Hu, F. B., Metspalu, A., Ridker, P. M., Wareham, N. J., Loos, R. J. F., Tiemeier, H., Sonestedt, E. y Sørensen, T. I. A. (2015). Is the adiposity-associated FTO gene variant related to all-cause mortality independent of adiposity? Meta-analysis of data from 169,551 Caucasian adults. *Obes. Rev.*, 16(4), 327-340.

## 11. ANEXOS

### 11.1. Anexo N°1: Consentimiento informado





## INFORMACION AL PARTICIPANTE Y CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION

### CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL TIROIDEO DURANTE EL EMBARAZO: ASOCIACIÓN CON DIABETES GESTACIONAL, ALTERACIÓN DEL METABOLISMO TIROIDEO EN LA PLACENTA Y PERFIL TIROIDEO NEONATAL

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Enrique Guzmán Gutiérrez

CENTRO DE INVESTIGACION: Centro de Salud Familiar Víctor Manuel Fernández  
Centro de Salud Familiar Santa Sabina  
Centro de Salud Familiar Juan Soto Fernández  
Centro de Salud Familiar O'Higgins  
Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción

TELÉFONO DE CONTACTO DEL DR. ENRIQUE GUZMAN 24 HORAS: +56 951203525

PATROCINADOR: Universidad de Concepción con un cofinanciamiento del Fondo para el Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) código 11170710.

Estimada participante:

El propósito de esta información es ayudarle a tomar la decisión de participar, o no, en una investigación a la cual se le invita. En esta investigación se va a evaluar el efecto de las hormonas tiroideas durante el embarazo y si estos se relacionan con la aparición de diabetes gestacional, debido a que es una de las principales patologías del embarazo que afectan a nivel nacional. En particular, nuestro país tiene una de las tasas de incidencia más altas, afectando alrededor de un 15% de los embarazos.

#### FUNDAMENTO Y RAZÓN POR LA QUE SE INVITA A LA PERSONA PARTICIPAR.

El promotor del estudio corresponde a la Universidad de Concepción. El trabajo de investigación plantea estudiar los niveles de las hormonas tiroideas, que se encargan de controlar la energía (o el metabolismo) en nuestro cuerpo, durante el embarazo y asociar esta información con (1) la aparición de Diabetes Gestacional, enfermedad metabólica que aparece desde el segundo trimestre del embarazo que afecta a la madre como al feto en crecimiento, (2) cambios en la expresión de proteínas de la placenta que regulan los niveles de las hormonas tiroideas, y (3) cambios en los niveles de hormonas tiroideas en sangre de cordón umbilical.

#### PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIO

Su participación en esta investigación es completamente libre y voluntaria. Usted tiene el derecho a retirar su consentimiento, y por tanto retirarse de esta investigación, en el momento que lo estime conveniente. Al hacerlo, usted no pierde ningún derecho como participante de esta institución y la calidad de la atención médica que se merece, no se verá afectada. Si usted retira su consentimiento, las muestras de sangre tanto suyas como las del cordón umbilical, y la placenta serán eliminadas, y la información obtenida no será utilizada.

Universidad de Concepción  
Versión 2  
Fecha: 09-08-2018



#### DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Para poder participar de esta investigación usted deberá ser atendida en alguno de los siguientes Centros de Salud Familiar (CESFAM) de la comuna de Concepción: O'Higgins, Juan Soto Fernandez, Santa Sabina o Victor Manuel Fernandez.

Si usted acepta participar en este proyecto de investigación se le realizará lo siguiente:

En primer lugar, durante el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo, es decir en 3 oportunidades, se procederá a tomar una muestra de sangre (3 ml, un volumen similar a una cucharita de té) en la unidad de toma de muestra de su CESFAM de procedencia, el cual será utilizado para determinar su perfil tiroideo completo (niveles de TSH, T3 y T4 libre, T3 y T4 total, y TBG), además de obtener otros antecedentes como edad, presión arterial, peso, talla, y glicemia. La finalidad de esta etapa es determinar si usted posee alguna patología tiroidea y si esta se asocia con la aparición de diabetes gestacional.

Al finalizar el embarazo, y posterior al parto, se obtendrá su placenta (quien cumple la labor de entregar los nutrientes y eliminar los desechos del feto durante el embarazo, pero que es eliminado posterior al parto), que será utilizada para obtener las células que permitieron el intercambio de nutrientes y hormonas, entre su sangre y el de su hijo(a) (células trofoblásticas humanas). De tal manera de permitir estudiar pequeñas moléculas que controlan el paso de las hormonas tiroideas (denominadas deiodinasas y transportadores de hormonas tiroideas). Este procedimiento es muy importante para determinar si su placenta se adaptó a los cambios hormonales generados durante su embarazo.

Finalmente, después del parto y desde el cordón umbilical, que corresponde a la porción de la placenta que permite llevar la sangre desde la placenta al feto y viceversa, se obtendrán 3ml de sangre para determinar el perfil tiroideo de su hijo. Finalmente, desde su ficha clínica obtendremos los últimos antecedentes relevantes tanto suyos como de su bebé (Altura/peso al nacer, sexo, edad gestacional). De esta manera, será posible determinar si los cambios hormonales que se generaron durante su embarazo generaron cambios en su hijo(a).

Las placentas serán guardadas en el laboratorio de Fisiología Vasculard de la Universidad de Concepción de forma anónima y bajo la responsabilidad del Dr. Enrique Guzmán (investigador responsable) y el Dr. Marcelo González (Colaborador). Para su tranquilidad, las muestras de sangre, tanto suyas como las de su hijo, y su placenta serán desechadas siguiendo la normativa de la Universidad de Concepción.

#### NÚMERO DE SUJETOS

La selección de los participantes se realizará de manera aleatoria. Considerando la prevalencia actual reportada para la diabetes gestacional (15%), y según las características de las embarazadas en la comuna de Concepción, se estima un total de 140 embarazadas.

#### DURACIÓN ESPERADA del estudio y de la participación del voluntario.

El estudio tiene una duración de 3 años. Su participación en esta investigación será de 9 meses, en los cuales se va a llevar a cabo una charla explicativa de la investigación, la posterior toma de muestras de las participantes del estudio, la toma de muestra no durará más de 5 minutos y se llevará a cabo durante su control de rutina. La muestra de sangre de cordón umbilical como la placenta serán recolectadas posterior al parto.

#### BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACION

El estudio no ofrece beneficios monetarios directos para usted si participa en el estudio, sin embargo, los resultados obtenidos de sus muestras de sangre y de su hijo, le serán entregados en dos copias, una a usted, y otra a su médico tratante, en su CESFAM respectivo. Además, obtendrá como beneficio directo, el estudio de su perfil tiroideo completo. Pero además, los resultados de este estudio contribuirán al conocimiento científico y a la realización de futuros estudios.

Riesgos: La punción venosa en su brazo, podría en algunos casos generar enrojecimiento de la piel o hematoma (color morado de la piel), pero que se recupera normalmente entre 5 a 7 días después de la punción. Además, la utilización de su placenta y cordón umbilical no involucra ningún riesgo para su hijo(a) o

Universidad de Concepción

Versión 2

Fecha: 09-08-2018



para usted, ya que el cordón umbilical y la placenta son tejidos que normalmente se desechan después del parto.

Su participación no tiene ningún costo económico para usted. Todos los costos de la investigación serán asumidos por el investigador, esto es: Procedimiento de toma de muestra, 3 Perfiles tiroideos maternos durante el embarazo; y 1 perfil tiroideo de su hijo(a) desde sangre de cordón. Sin embargo, los costos asociados a los controles de embarazo y al parto son de su responsabilidad, y de su seguro de salud.

#### CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales obtenidos de cada participante, estarán resguardados bajo un código interno, para así evitar cualquier difusión de su información personal.

#### COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados de laboratorio obtenidos serán informados a usted y a su médico tratante exclusivamente. El resto de la información obtenida se mantendrá en forma confidencial. Es posible que los resultados obtenidos sean presentados en revistas y conferencias médicas, sin embargo, sus datos personales (nombres, información de contacto, etc.) o familiares no serán en ningún caso divulgados.

Se informarán todos los hallazgos nuevos e importantes que salgan a la luz durante la realización de la investigación que puedan afectar su voluntad de seguir participando en el estudio.

Los datos obtenidos solo se utilizarán para este estudio. En caso de modificaciones importantes del diseño de estudio que la afecten o requirir los datos para otro estudio se le solicitará un nuevo consentimiento.

Si tiene preguntas acerca de esta investigación médica puede contactar o llamar al Dr. Enrique Guzmán G., Investigador Responsable del estudio, al teléfono +56 951203525, o al correo: enrique.guzman@uss.cl. Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en una investigación médica, usted puede llamar a la Dra. María Antonia Bidegain S., Presidente del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, Ubicado en San Martín 1436, Concepción, al teléfono 41- 2722745; o también al Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Dirección de Investigación y Creación Artística de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción, a través de su presidente, Dr. Ronald Mennickent C., cuyo teléfono es 41-2204302.



Universidad de Concepción  
Versión 2  
Fecha: 09-08-2018

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser la del Dr. Enrique Guzmán G.





HOJA DE FIRMAS DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL TIROIDEO DURANTE EL EMBARAZO: ASOCIACIÓN CON DIABETES GESTACIONAL, ALTERACIÓN DEL METABOLISMO TIROIDEO EN LA PLACENTA Y PERFIL TIROIDEO NEONATAL

ANTES DE FIRMAR CONFIRMO QUE:

- Mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción y considero que comprendo toda la información proporcionada acerca del estudio.
- He sido informado en forma previa a la intervención, que los procedimientos que se realicen, no implican un costo que yo deba asumir. Junto a ello he recibido una explicación satisfactoria sobre el propósito de la actividad.
- Acepto que mi información médica de la ficha clínica y de mis muestras sea recopilada, utilizada y divulgada conforme a lo descrito en esta información escrita para mí y formulario de consentimiento informado.
- Estoy en pleno conocimiento que la información obtenida con la actividad en la cual participaré, será absolutamente confidencial, y que no aparecerá mi nombre ni mis datos personales en libros, revistas y otros medios de difusión derivadas de la investigación ya descrita.
- He decidido libre y voluntariamente participar en el estudio de investigación y que entiendo que puedo retirarme en cualquier momento sin sanción alguna
- Sé que recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Sé que, al firmar este documento, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del participante en letra imprenta	Firma del participante	Fecha de la firma (DDMM/AAAA)
---	------------------------	----------------------------------

Yo, el que suscribe, investigador, confirmo que he entregado verbalmente la información necesaria acerca del estudio, que he contestado toda duda adicional y que no ejercí presión alguna para que el participante ingrese al estudio.

Declaro que procedí en completo acuerdo con los principios éticos descritos en las Directrices de GCP (Buenas Prácticas Clínicas) y otras leyes nacionales e internacionales vigentes.

Se le proporcionará a la participante una copia de esta información escrita para el participante y formulario de consentimiento firmado.

Nombre de la persona que solicita el consentimiento informado en letra imprenta	Firma de la persona que solicita el consentimiento informado	Fecha de la firma (DDMM/AAAA)
---	--	----------------------------------

Nombre del director de la institución (o delegado de la institución, si corresponde)	Firma del Director o Delegado de la institución, si corresponde	Fecha de la firma (DDMM/AAAA)
--	---	----------------------------------

Universidad de Concepción  
Versión 2  
Fecha: 09-08-2018



11.2.

**Anexo N°2: Orden de toma de muestra**



**ORDEN TOMA DE MUESTRA**  
*Proyecto de Investigación*

*Caracterización del perfil tiroideo durante el embarazo: asociación con diabetes gestacional, alteración del metabolismo tiroideo en la placenta y perfil tiroideo neonatal*

NOMBRE:
R.U.T:
FECHA:

Enrique Guzmán Gutiérrez

Investigador Responsable

-----

11.3.  
FONDECYT 11170710

Anexo N°3: Ficha clínica Proyecto

I. Datos Personales de la paciente

Nombre completo:		Edad:
RUT:	Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa):	
Semanas de gestación al ingreso:		Pertenece a alguna etnia: SI__ NO__ ¿Cuál? a- Aymara b- Quechua c- Atacameño d- Colla e- Diaguita f- Rapanui g- Mapuche h- Yagán i- Kawésqar  j- Otro: _____
Fecha de ingreso al proyecto:		Nacionalidad:
CESFAM donde se atiende:		Estado civil:
Correo electrónico:		Fono:
Probable Establecimiento de salud para el trabajo de Parto:		
<b>ID:</b>		

Historial obstétrico:

Actual

Estatura (mts):	Peso al ingreso (Kg):
Presión arterial (mmHg): /	¿Es su primer embarazo? SI__ NO__
¿Cuántos embarazos ha tenido?	

¿Consumes algún suplemento vitamínico (Por ej: Hierro, Calcio, Vitamina D, Vitamina B12, etc) durante el embarazo? SI__ NO__				
¿Cuál?				
¿Está recibiendo algún medicamento para el tratamiento de alguna patología tiroidea? SI__ NO__				
¿Cuál?	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	
a- Levotiroxina	a-	a-	a-	
b- Thyrozol	b-	b-	b-	
c- Otro: _____	c-	c-	c-	
¿Ha padecido usted de hiperémesis (vómitos excesivos durante el embarazo)?				
1er trimestre	SI__	NO__		
2do trimestre	SI__	NO__		
3er trimestre	SI__	NO__		
Sangrado vaginal:				
1er trimestre			SI__	NO__
2do trimestre			SI__	NO__
3er trimestre			SI__	NO__
Uso de cigarrillo: *Frecuencia:	SI__	NO__		
Consumo de alcohol: *Frecuencia:	SI__	NO__		
Otras drogas (ej: marihuana/cocaína/crack/OTROS):				
Especificar: *Frecuencia: <i>*Indicar la frecuencia para cada uno.</i>				
Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional:				
- 2do trimestre	SI__	NO__		
Tipo de terapia: _____				
- 3er trimestre	SI__	NO__		
Tipo de terapia: _____				

**II. Previo al embarazo:**

Uso de cigarrillo: *Frecuencia:	SI__	NO__
Consumo de alcohol: *Frecuencia:	SI__	NO__
Otras drogas (ej: marihuana/cocaína/crack/OTROS): Especificar: *Frecuencia:	SI__	NO__

III.a. Si tuvo embarazos previos:

¿Sufrió alguna complicación en el embarazo? SI\_\_ NO\_\_ *\*Si responde "SI", especificar*

- a- Hipertensión
- b- Preeclampsia
- c- Eclampsia
- d- HELLP
- e- Rotura temprana de membrana
- f- Diabetes gestacional
- g- Restricción de crecimiento intrauterino
- h- Colestasia/Colestasis intrahepática del embarazo
- i- Otro:  
\_\_\_\_\_

¿Tuvo alguna vez usted un embarazo no viable? SI\_\_ NO\_\_ *\*Si responde "SI", especificar*

Indique la posible causa:

- a- Hipertensión
- b- Preeclampsia
- c- Eclampsia
- d- HELLP
- e- Placenta abrupta
- f- Diabetes gestacional no tratada
- g- Malformación congénita
- h- Síndrome de Down
- i- Otro:  
\_\_\_\_\_

**III.b. Historial de fertilidad:**

¿Tuvo o tiene usted problemas de fertilidad?	SI__	NO__
--	------	------

*\*Se entiende por problemas de fertilidad, cuando la paciente lleva más de 12 meses intentando quedar embarazada pero no sucede.*

¿Padece o padeció de Síndrome de ovario poliquístico?	Sí__	No__
Edad aproximada de diagnóstico: _____		

**III.c. Historial Ginecológico:**

Edad aproximada en que tuvo su primera menstruación:
--

Fecha de la Última Regla (FUR):
---------------------------------

**III. Antecedentes Mórbidos**

**IV.a. Historial personal:**

¿Padece alguna enfermedad? (encierre en un círculo la(s) alternativa(s) que corresponda(n))
a- Hipertensión
b- Enfermedad renal
c- Anemia
d- Diabetes Mellitus tipo 1
e- Diabetes Mellitus tipo 2
f- Lupus
g- Hipotiroidismo
h- Hipertiroidismo
i- Artritis reumatoide
j- Asma
k- Otra
(especifique cual): _____

**IV.b. Historial familiar:**

¿Algún familiar directo (padre, madre, hermanos), padece de alguna enfermedad crónica?
SI__ NO__
<i>Marcar más de una alternativa si es necesario.</i>
a- Hipertensión
b- Infarto al miocardio
c- Infarto cerebrovascular
d- Trombosis
e- Diabetes mellitus tipo 1

f- Diabetes mellitus tipo 2

g- Hipotiroidismo

h- Hipertiroidismo

i- Lupus

j- Otra:

---

