



Universidad de Concepción
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas



**Determinación del Polimorfismo rs2241766 de ADIPOQ,
como Factor de Riesgo de
Alteraciones Metabólicas durante la gestación en Mujeres
Chilenas de la Ciudad de
Concepción**



Seminario de Título presentado a la
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas
Para optar al título de Biólogo

Manuel Ignacio Ceballos Lagos

Concepción, Enero 2025



Este Seminario de Título ha sido desarrollado en el Departamento de bioquímica Clínica e inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.



Prof. Guía

Dr. Enrique Alberto Guzmán Gutiérrez

Prof. Evaluadores

Dr. Marcelo Andrés González Ortiz

Dr. Ramiro Antonio Riquelme Bugueño

Prof. Coordinador Seminario de Título

Dr. Víctor Hernández Santander

Concepción, abril de 2023

Agradecimientos

Quiero iniciar estos agradecimientos a las personas las cuales no hubiera logrado desarrollar esta tesis. Al Dr. Enrique Guzmán, el cual me entrego toda su confianza y apoyo durante estos 2 ultimos años, siempre estuvo cuando lo necesite, demostrando no solo su calidad de docente sino como persona, gracias por todo el tiempo y palabras de aliento que me entregaba luego de cada presentación. A Bernel Ortega, el cual siempre estuvo dispuesto en ayudarme en cada experimento, compartiendo su conocimiento y tiempo en cada paso del desarrollo de esta tesis

A los integrantes del laboratorio de patologías el embarazo, los cuales siempre estuvieron dispuestos en ayudarme en esas largas jornadas en el laboratorio, compartiendo alegrías y risas, aun fuera del mismo.

A mis queridos amigos de la carrera, los cuales siempre me apoyaron en cada paso que tome, apoyándome cada vez que el estrés de estar lejos de la familia y de la propia universidad me desborda y quería abandonar la carrera. Por siempre estar cuando más los necesite y me obligaban a tomarme un descanso para ir a dar una vuelta al cerro y tomarnos unos mates para solo hablar de la vida. Por todas las risas que tuvimos, tenemos y tendremos.

A mi abuela, la cual me entrego su amor por la vida y la curiosidad por la naturaleza, inculcándome desde pequeño su conocimiento sobre las plantas y el respeto que debía tener por nuestro entorno, dándome uno de los mayores regalos de mi vida, y enseñanzas que aun llevo conmigo.

A mi hermanito John, el cual llego a este mundo a cambiarnos la vida. A mi madre la cual cada mañana me entregaba palabras de aliento, sintiendo todo su cariño a pesar de la distancia que había entre nosotros, a mis hermanas que siempre estuvieron para escuchar mis problemas sin importar la hora o lugar, las cuales, siempre creyeron en mi aun cuando yo ya no lo hacía, sin su apoyo no hubiera terminado la educación media, ahora por ellas estoy graduándome de la universidad.

Me gustaría terminar estos agradecimientos diciendo “¡Lo logre!”, pero mentiría, terminare este agradecimiento con “¡Lo logramos!”, llegue hasta aquí gracias a todo el apoyo de las personas que estuvieron presentes en mi vida y de las que lamentablemente ya no están aquí para verme, gracias por todo, Queridos amigos, Hermosa familia, ¡por fin lo logramos!

Contenido

Resumen.....	8
Introducción	10
Polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ.....	15
Complicaciones que pueden desarrollarse por la alteración de adiponectina	19
Diabetes gestacional	19
Definición.....	19
Prevalencia	19
Complicaciones asociadas al feto y a la madre	21
Hipercolesterolemia suprafisiologica	21
Complicaciones asociadas al feto y la madre	22
Alteraciones tiroideas (Hipotiroidismos e hipertiroidismo).....	23
Definición.....	23
Efectos de las alteraciones tiroideas tanto en la madre como en el feto.....	24
El polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ en el embarazo y su asociación con las alteraciones metabólicas	26
Hipótesis.....	27
Objetivos.....	27
Objetivos específicos:.....	27
Metodología	27
Diseño del estudio.....	27
Reclutamientos de pacientes.....	27
Recolección de datos clínicos.....	28
Aspectos éticos de la investigación	28
Obtención y preparación de las muestras.....	29
Lisis de coágulos provenientes de muestras de sangre periférica.....	30
Extracción de ADN genómico desde lisado de coágulo	30
Cuantificación y evaluación de la integridad del ADN genómico.....	30
Genotipificación mediante PCR-RLFP	30
Verificación de equilibrio de Hardy Weinberg	31

Análisis estadístico Univariado.....	31
Cálculo de frecuencias alélicas	32
Resultados.....	33
Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs2241766 en muestras de pacientes embarazadas	39
Frecuencias alélicas de los grupos de embarazadas estudiadas	42
Asociación entre el alelo de riesgo “G” del polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ y parámetros clínicos mediante un análisis de correlación.	42
Características clínicas de las pacientes embarazadas según su genotipo para el SNP rs2241766	42
Evaluación de Correlaciones en parámetros bioquímicos y metabólicos en presencia del alelo de riesgo	49
Discusión.....	56
Conclusiones.....	60
Glosario	61
Bibliografía	62
Anexos	74



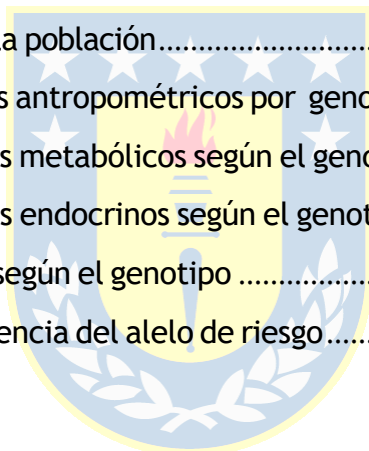
índice de figuras

Figura 1. Representación esquemática del gen ADIPOQ.....	15
Figura 2. visualización de genotipos en gel de agarosa.....	40
Figura 3. número de alelo de riesgo “G” y la presión sistólica durante el segundo trimestre del embarazo	51
Figura 4. Regresión lineal: número de alelo de riesgo “G” y los niveles de TSH durante el primer trimestre del embarazo	52
Figura 5. Regresión lineal: número de alelo de riesgo “G” y T3 total en el primer trimestre del embarazo	54
Figura 6. Regresión lineal: número de alelo de riesgo “G” y el nivel glicémico en el tercer trimestre del embarazo.....	55



Índice de Tablas.

Tabla 1. Complicaciones asociadas a distintos niveles de adiponectina	13
Tabla 2. Función, expresión y efectos asociados del gen ADIPOQ	17
Tabla 3. Patologías asociadas a la presencia del polimorfismo rs2241766	18
Tabla 4. Prevalencia de DMG en distintas poblaciones	20
Tabla 5. Prevalencia de alteraciones tiroideas en distintas poblaciones	24
Tabla 6. Análisis de parámetros antropométricos	34
Tabla 7. Análisis de parámetros metabólicos	35
Tabla 8. Análisis de parámetros endocrinos	37
Tabla 9. Análisis de la Presión Arterial	38
Tabla 10. Frecuencias de genotipos y equilibrio de Hardy Weinberg	41
Tabla 11. Frecuencia alélica de la población	43
Tabla 12. Análisis de parámetros antropométricos por genotipo	44
Tabla 13. Análisis de parámetros metabólicos según el genotipo	46
Tabla 14. Análisis de parámetros endocrinos según el genotipo	47
Tabla 15. Análisis de la presión según el genotipo	48
Tabla 16. Correlaciones en presencia del alelo de riesgo	50



Resumen

El embarazo es un periodo de cambios fisiológicos y metabólicos complejos que aseguran el correcto desarrollo del feto y la adaptación materna a las demandas energéticas crecientes. Sin embargo, este proceso puede verse afectado por diversas alteraciones metabólicas, que conllevan riesgos tanto para la madre como para el feto. Estas alteraciones incluyen condiciones como la resistencia a la insulina, desequilibrios en las hormonas tiroideas y modificaciones en la homeostasis de lípidos y glucosa.

El presente estudio busco evaluar el impacto del polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ, que codifica la hormona adiponectina, hormona la cual se encuentra relacionada con la sensibilidad a la insulina, oxidación de ácidos grasos, vasodilatación entre otras funciones, frente a los niveles hormonales y parámetros clínicos relacionados con el metabolismo durante el embarazo. con el fin de asociar la presencia del alelo de riesgo "G" al desarrollo de alteraciones metabólicas durante la gestación. Se genotipificaron las pacientes mediante la técnica de PCR-RFLP, complementada con datos clínicos sobre perfiles endocrinos, antropométricos, metabólicos y de presión arterial.

Los resultados mostraron una asociación directa entre el polimorfismo y la disminución de las hormonas TSH durante el primer trimestre, T3 total durante el primer trimestre y disminución de la presión sistólica durante el primer y segundo trimestre del embarazo. además de alteraciones en el desarrollo del neonato.

Palabras claves: Embarazo, rs2241766, ADIPOQ, TSH, T3 total, neonato.

Abstract

Pregnancy is a period of complex physiological and metabolic changes that ensure the proper development of the fetus and maternal adaptation to increasing energy demands. However, this process can be affected by various metabolic alterations, posing risks to both the mother and the fetus. These alterations include conditions such as insulin resistance, imbalances in thyroid hormones, and disruptions in lipid and glucose homeostasis.

The present study aimed to evaluate the impact of the rs2241766 polymorphism in the *ADIPOQ* gene, which encodes the hormone adiponectin. This hormone is associated with insulin sensitivity, fatty acid oxidation, vasodilation, and other functions. The study focused on correlating the presence of the risk allele "G" with the development of metabolic alterations during pregnancy. Patients were genotyped using the PCR-RFLP technique, complemented with clinical data on endocrine, anthropometric, metabolic, and blood pressure profiles.

The results showed a direct association between the polymorphism and decreased TSH levels during the first trimester, reduced total T3 levels during the first trimester, and lower systolic blood pressure during the first and second trimesters of pregnancy, in addition to alterations in neonatal development.

Keywords: Pregnancy, rs2241766, *ADIPOQ*, TSH, T3 Total, neonatal

Introducción

El embarazo es un proceso complejo en el cual ocurren diversas adaptaciones en el cuerpo femenino, entre los cuales destacan, cambios fisiológicos, metabólicos y morfológicos, con el fin de asegurar el correcto desarrollo y bienestar del feto (Lockitch & Gamel. 1997)

Uno de los cambios más tempranos es el incremento en la producción de progesterona y el estrógeno, que son esenciales para mantener el embarazo y preparar el útero para el crecimiento fetal (Cunningham et al. 2014). Estas hormonas, junto con la gonadotropina coriónica humana (hCG) y el lactógeno placentario humano (hPL), regulan diversos aspectos del embarazo, incluyendo la adaptación materna a las crecientes demandas metabólicas y energéticas del feto (Roberts et al. 2011).

Entre las alteraciones metabólicas durante el periodo gestacional, destaca el desarrollo de Diabetes mellitus gestacional (DMG), la cual afecta entre el 7% al 14% de las embarazadas a nivel mundial (American Diabetes Association. 2022), esta es provocada por una alteración en la regulación de glucosa e insulina, aunque en condiciones normales, el embarazo genera un estado natural y progresivo de resistencia a la insulina, particularmente en el segundo y tercer trimestres. Este fenómeno, se encuentra mediado en parte por el hPL, facilita el desvío de glucosa hacia el feto para su desarrollo (Barbour et al. 2007). A pesar de que las concentraciones de insulina aumentan para compensar esta resistencia, algunas mujeres no logran una regulación adecuada, lo que puede conducir a la aparición de DMG (Dunaif & Givens. 2014). En condiciones normales, esta resistencia a la insulina es una adaptación fisiológica que permite el almacenamiento de energía en el tejido adiposo durante el primer trimestre y la liberación de estas reservas en el tercer trimestre para suplir las demandas energéticas maternas y fetales (Ryan et al. 2018).

Además de la DMG, también se puede desarrollar alteraciones en el metabolismo de los lípidos, desarrollando dislipidemia patológica, presentándose hasta un 10% al 15% de las mujeres con obesidad o antecedentes de síndrome metabólico (Herrera & Ortega-

Senovilla. 2010), en condiciones normales, se produce una movilización de las reservas lipídicas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, esto para solventar las demandas energéticas para el crecimiento fetal y la producción de leche materna. Durante esta etapa, se observa niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos pueden incrementarse entre 1.5 y 3 veces respecto a los niveles previos al embarazo (Herrera & Ortega-Senovilla. 2010), estas modificaciones son mediadas por las hormonas placentarias como son el lactógeno placentario (hPL) y el aumento de la progesterona, que potencian la lipólisis y reduce la captación de lípidos por el tejido periférico (Ryckman et al. 2015), sin embargo, cuando se produce un aumento descontrolado de los niveles de lípidos, puede derivar al desarrollo de dislipidemia patológica en el embarazo.

Adicionalmente, también se pueden observar un aumento en la demanda de las hormonas tiroideas durante el embarazo, comprendiendo que estas hormonas cumplen roles cruciales para el desarrollo neurológico fetal, las disfunciones de estas hormonas, siendo como el hipotiroidismo o en caso contrario, el hipertiroidismo, pueden provocar abortos espontáneos, preeclampsia o parto prematuro (Jansen et al. 2019).

Además de las complicaciones antes mencionadas, es necesario mencionar que durante un embarazo, existen diversos factores tanto ambientales como genéticos capaces de alterar el normal desarrollo de la gestación, pudiendo presentar complicaciones adicionales como un el embarazo ectopico, enfermedad de trofoblastica gestacional, hiperémesis, síndromes hipertensivos como preeclampsia, infecciones o fallos a nivel renal, problemas de hígados, complicaciones endocrinas, entre otros (lockitch & gamer. 1997).

Según los datos recopilados por la Unicef (2023), una mujer muere cada 2 minutos debido a complicaciones durante el embarazo o al momento del parto, adicionalmente la OMS (2024) declara que en 2020 murieron cerca de 287.000 mujeres durante el embarazo, después o en el momento del parto, siendo cerca del 95% de estas muertes en países de ingresos bajos y medianos bajos en 2020, pudiendo haberse evitado la mayoría.

Debido a estas alarmantes cifras, se vuelve crucial una 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)

Por lo tanto, considerando las adaptaciones a las cuales debe someterse el organismo para soportar el periodo gestacional, se vuelve crucial mantener los procesos metabólicos controlados no solo para solventar el aumento de las demandas energéticas proporcionadas por el feto y requeridas por la propia madre, sino, además, para evitar el desarrollo de complicaciones perinatales o el desarrollo de alteraciones por parte del feto.

En este punto, la hormona encargada de regulación de estos procesos, es la adiponectina, la cual es una hormona peptídica secretada en los adipocitos, esta cumple un rol de protector frente a la resistencia a la insulina (Ortega et al. 2022), además de controlar la inflamación evitando la formación de la placa ateromatosa en el torrente sanguíneo (Salazar et al. 2010), se ha observado que altos niveles de adipocitos se correlacionan con un aumento de las concentraciones de la proteína C reactiva (proteína causante de la inflamación) (PCR), la cual se ha visto asociada con la resistencia a la insulina (Martínez et al. 2019). Además, esta hormona se encuentra estrechamente relacionada con metabolismo lipídico, favoreciendo la oxidación de ácidos grasos y participando en la disminución de niveles de triglicéridos.

Mecanismos relevantes durante la gestación, debido al aumento del tejido adiposo durante este periodo, Además, Se ha observado en diversos estudios que niveles disminuidos de esta hormona aumentan el riesgo a desarrollar complicaciones durante el periodo gestacional, tal como se ejemplifica en la siguiente tabla.

Tabla 1. Complicaciones asociadas a distintos niveles de adiponectina

Niveles de adiponectina (µg/mL)	Clasificación	Efectos durante el embarazo	Complicaciones	Fuente
>15 µg/mL	Alto	-Mayor sensibilidad a la insulina. -Menor riesgo de DMG. -Menor inflamación sistemática. -Buen control metabólico	Menor riesgo de desarrollar DMG y Preeclampsia	Chen et al 2020; Kadowaki et al 2012
5-15 µg/mL	Normal	-Homeostasis adecuada de glucosa y ácidos grasos - Buen control metabólico	Bajo riesgo de complicaciones metabólicas	Matsuzawa et al., 2014
<5 µg/mL	Bajo	-Resistencia a la insulina - incremento de la inflamación sistémica -disfunción endotelial	- Mayor riesgo de diabetes gestacional (DMG). - Mayor riesgo de preeclampsia -Aumento del riesgo de macrosomía fetal.	Spracklen et al., 2016; Lewandowski et al., 2020; Ouchi et al., 2011; Reyna et al 2008

			-Mayor de riesgo de hipertensión gestacional	
--	--	--	--	--

Además, En los estudios realizados por Shali en el año 2009, se demostró en gemelos dicoriónicos, que niveles disminuidos de adiponectina se encontraban asociados a una restricción de crecimiento en recién nacidos a comparación con sus cógemelos con niveles normales de esta hormona, estas diferencias de suministros maternos generan un entorno intrauterino adverso, lo cual ya se ha hipotetizado que sería capaz de generar una programación alteradas en las vías endocrinas predisponiendo a estos individuos a desarrollar complicaciones metabólicas (Ward et al. 2004)

Debido a todo lo anteriormente expuesto, en el presente estudio, se busca evaluar los efectos del SNP rs2241766 presente gen ADIPOQ, el cual genera un cambio de base en la posición 45, cambiando una Timina por una Guanina. Este SNP cuenta con una prevalencia del 3% en Individuos latinoamericanos con ascendencia mayoritariamente europea y nativa americana (NCBI,2018). La cual es la composición principal de la población chilena (Homburger, 2015). Este polimorfismo se ha relacionado con el aumento de riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2 y Diabetes mellitus gestacional además del aumento de riesgo de hipertensión (Han et al. 2015; Xi b et al. 2012).

Polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ.

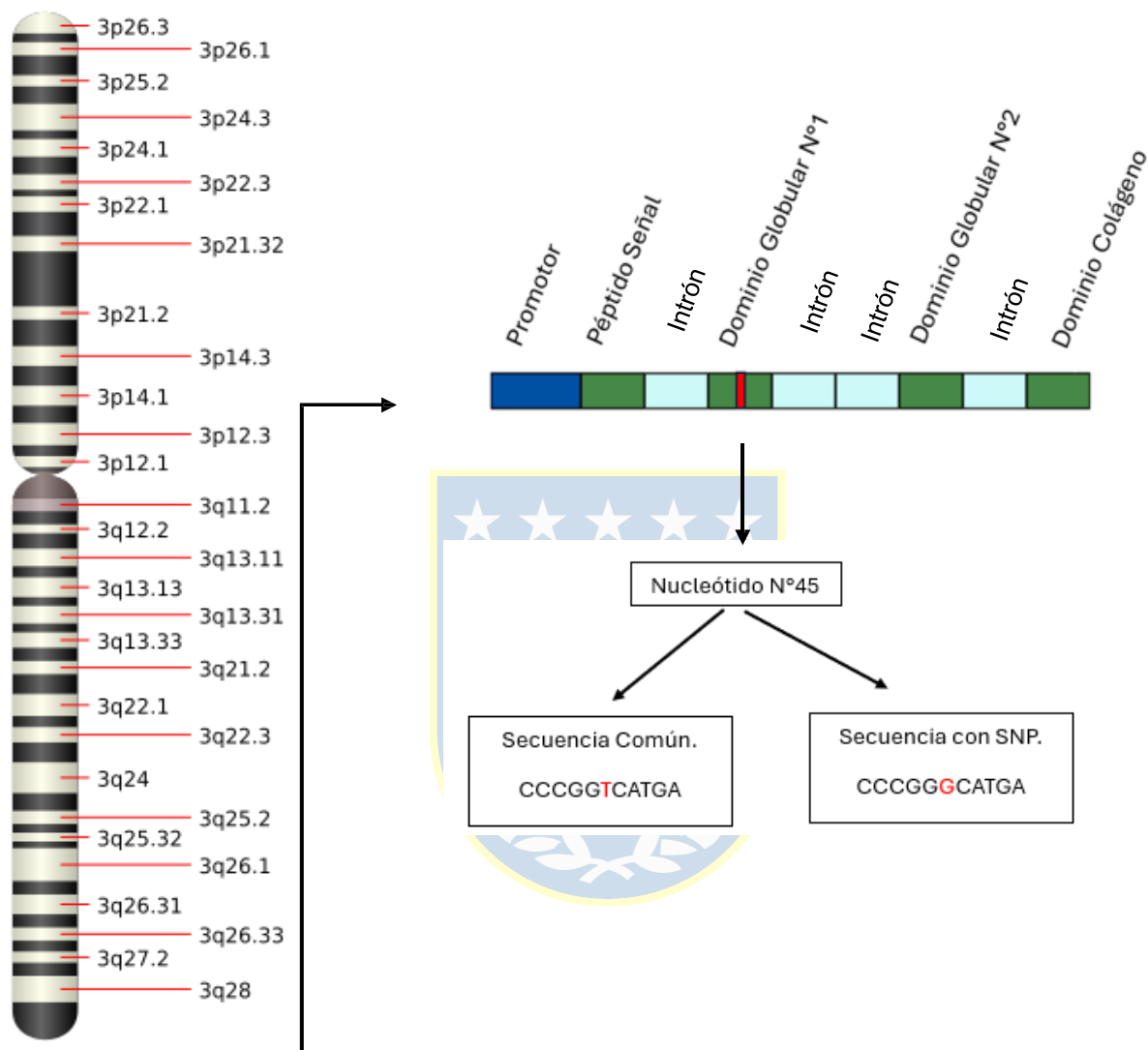


Figura 1. Representación esquemática del gen ADIPOQ, ubicado en el cromosoma 3 brazo Q, locus 27.3. Se destacan los dominios funcionales y las regiones estructurales del gen, incluyendo el promotor, péptido señal. exones con sus respectivos dominio codificante e intrones. El reglón rojo ubicado en el primer dominio globular indica la posición del nucleótido 45, posición en la cual se encuentra el SNP rs2241766. Mostrando

seguidamente la comparación de secuencias del alelo común frente a la secuencia en presencia del SNP (Letra Roja).

El gen ADIPOQ se encuentra ubicado en el cromosoma 3q27.3, un locus de susceptibilidad para la diabetes tipo 2 y trastornos metabólicos, el cual codifica para la adiponectina, esta es una hormona sensibilizadora a la insulina y antiinflamatoria secretada por el tejido adiposo, además de iniciar una cascada señal capaz de influenciar la translocación de GLUT-4, transportador de glucosa del tejido musculo esquelético, tejido adiposo y miocardio (Martínez et al. 2019)

El polimorfismo rs2241766 del gen de ADIPOQ es un polimorfismo de nucleótido simple (SNP), Donde el alelo común se designa como “T” el cual es remplazado, para fines de este estudio, por el alelo de riesgo “G” en el segundo exón de dicho gen, la frecuencia del alelo “G” esta descrita para Latinoamérica del 3%, con individuos con ascendencia mayoritariamente europea y nativo americana (National Center for Biotechnology information. 2018). Actualmente, no se cuenta con una frecuencia alélica descrita para el alelo de riesgo “G” en población chilena.

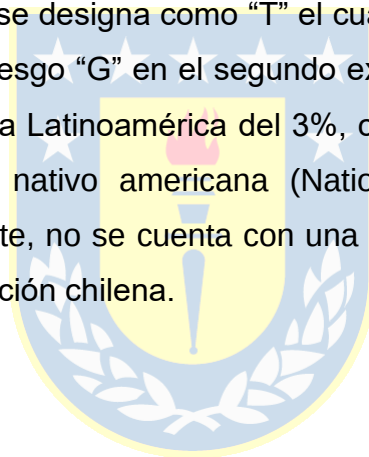


Tabla 2. Función, expresión y efectos asociados del gen ADIPOQ

Característica	Descripción	Fuente
Función principal	Codifica para la adiponectina, una hormona secretada por el tejido adiposo que regula el metabolismo de lípidos y la sensibilidad a la insulina	Scherer et al 1995; kadowaki et al 2006
Patrón de expresión	Altos niveles de expresión en el tejido adiposo blanco y marrón, presenta niveles bajos en otros tejidos como musculo y el hígado	Yamauchi et al 2002; Trujillo et al 2004
Efecto por disminución de la expresión	Se encuentra asociado a la resistencia a la insulina, obesidad y en mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares	Hotta et al 2000; Ouchi et al 2003
Efecto por el aumento de la expresión	Aumento de la sensibilidad a la insulina, reducción de la inflamación y protección frente al desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiacas	Yamauchi et al 2001; Berg et al 2001
Modulación del splicing	La variación de splicing de ADIPOQ genera isoformas de adiponectina con distintas funciones biológicas, adicionalmente afecta a su interacción con sus receptores	Whitehead et al 2006; Waki et al 2003
Rol de la adipogénesis	Regula la diferenciación de adipocitos y el metabolismo de los lípidos mediante su interacción con PPAR γ y la activación de las vías AMPk	Yamauchi et al 2002; Iwabu et al 2010

Este polimorfismo se ha visto relacionado ampliamente con un mayor riesgo de desarrollo de múltiples patologías, observándose una variación del valor odds ratio (OR) dependiendo de la población estudiada.

Tabla 3. Patologías asociadas a la presencia del polimorfismo rs2241766

Patología	OR (odds Ratio)	Población	Fuente
Diabetes tipo 2	1.41	Japonesa	Hara et al., 2002
	1.84	Egipto	El-Shal et al., 2014
Obesidad	1.22	Estadounidense	Qi et al., 2005
Enfermedad cardiovascular	2.7	China	Wang et al., 2006
	1.09	China	Zhang et al 2012
	1.22	Estadounidense	Lu 2006
Cáncer Colorrectal	2.67	Saudi	Al-harithy 2012
Síndrome metabólico	2.53	China	Tang 2024

Complicaciones que pueden desarrollarse por la alteración de adiponectina

Diabetes gestacional

Definición.

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) es un trastorno metabólico caracterizado por la aparición de hiperglucemia durante el embarazo, que no había sido diagnosticada previamente. Este tipo de diabetes se desarrolla principalmente en el segundo o tercer trimestre del embarazo y puede aumentar el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el bebé (ADA. 2020).

Esta etapa se ha considera como un estado prodiabetogénico en el cual se destaca una resistencia a la insulina y de hiperinsulinemia compensadora (Ryan et al. 2018), sin embargo, en presencia de esta condición, no se observa la aparición de hiperinsulinemia compensatoria.

Prevalencia.

La prevalencia de DMG es variable entre poblaciones y etnias, además el diagnostico propio de DMG es dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizado en cada país.

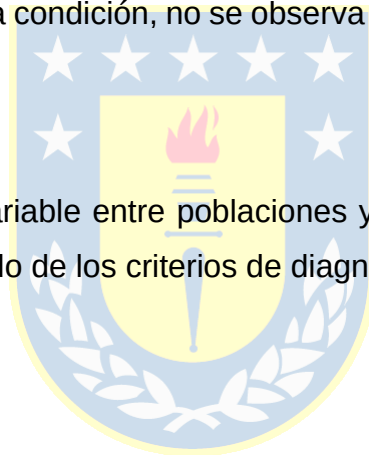


Tabla 4. Prevalencia de DMG en distintas poblaciones.

Estudio realizado	Población analizada	Prevalencia	fuentes
Informe de la International Diabetes Alliance	Estimación de prevalencia mundial	14%	Wang H et al, 2021
Metanálisis	China continental	14,8%	Gao C. et al. 2019
Metanálisis	Europa continental	5,4%	Eades CE et.al, 2017
Metanálisis	Países europeos	10,9%	Paulo MS et.al. 2021
Metanálisis	Africa	13,6%	Much A. et.al. 2019
Metanálisis	Asia oriental y sudoriental	10,1%	Nguyen CL et.al, 2018

En contraparte, en Chile se ha observado un aumento de 2,615 casos de DMG por 1000 partos atendidos por año en el periodo 2001-2022. En particular, en el periodo 2016-2022 la incidencia aumentó hasta 6,746 casos de DMG por 1000 partos por año. Adicionalmente, se puede observar un aumento de la incidencia en regiones del país con menor nivel económico, siendo un ejemplo en el año 2022, donde la región de La Araucanía presentó una incidencia de 284,4 casos por 1000 partos, lo que representa un aumento del 503% en relación con la incidencia media nacional (56,5 casos por 1000 partos) (Gonzalez-Ortiz et.al. 2024).

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 diabéticas 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 (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.

(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, 2008).

Hipercolesterolemia suprafisiologica.

Durante el embarazo, existe un aumento fisiológico del colesterol total (TCh) en la sangre materna. Este fenómeno es conocido como hipercolesterolemia fisiológico materna (MPH) y se considera como una respuesta adaptativa para satisfacer la creciente demanda lipídica requerida por el feto. El aumento de TCh materno por encima de los niveles de

normales de MPH se define como hipercolesterolemia supraprioritaria materna o suprafisiologica (MSPH) (Pardo et al, 2015)

Complicaciones asociadas al feto y la madre.

El desarrollo de hipercolesterolemia suprafisiologica durante el periodo gestacional puede generar complicaciones de tanto para la madre como para el feto o recién nacido. Este trastorno metabólico es caracterizado por alteraciones en los niveles lipídicos maternos, estas elevaciones pueden tener efectos perjudiciales en el desarrollo del embarazo y en los desenlaces perinatales (Catov et al. 2011; Herrera & Ortega-Senovilla. 2014).

Entre las complicaciones maternas más relevantes se encuentran el desarrollo de preeclampsia, debido a una disfunción endotelial asociada al incremento de lípidos en sangre (Herrera & Ortega-Senovilla. 2014), la diabetes mellitus gestacional (DMG), potenciada por la resistencia a la insulina inducida por la dislipidemia (Kumari et al. 2019), y pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia severa, que, aunque de baja frecuencia, representa un riesgo importante (Treviño Báez & Briones Lara. 2018).

Por otro lado, las complicaciones fetales asociadas a la dislipidemia incluyen la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), vinculada a un flujo placentario alterado por la acumulación de lípidos (Mudd et al. 2015), el parto prematuro, que puede ser consecuencia de disfunción placentaria (Srinivas et al. 2009), y la macrosomía fetal, frecuentemente observada en el contexto de DMG asociada a dislipidemia (Kumari et al. 2019). Además, la dislipidemia materna puede incrementar el riesgo de complicaciones obstétricas como cesárea e inducción del parto.

las alteraciones lipídicas maternas se han visto asociados con desenlaces adversos durante el embarazo, observándose que, niveles elevados de triglicéridos en el primer trimestre aumentan significativamente el riesgo de parto prematuro y preeclampsia, (Catov et al. 2011) sugiriendo que los lípidos juegan un rol crucial en la fisiopatología del embarazo. Asimismo, Herrera y Ortega-Senovilla (2014) destacan que el metabolismo lipídico alterado durante el embarazo tiene un impacto directo en la salud materna y fetal, reafirmando la importancia de monitorear los niveles lipídicos en gestantes.

Alteraciones tiroideas (Hipotiroidismos e hipertiroidismo)

Definición.

Las **alteraciones tiroideas durante el embarazo** son condiciones que afectan la función de la glándula tiroides en mujeres gestantes. Durante la gestación, la tiroides sufre cambios fisiológicos normales para satisfacer las demandas metabólicas tanto de la madre como del feto. Sin embargo, estas adaptaciones pueden desencadenar alteraciones como el hipotiroidismo, el hipertiroidismo o trastornos autoinmunes tiroideos, como la tiroiditis.

1. **Hipotiroidismo:** Se produce cuando la tiroides no produce suficiente hormona tiroidea. Es más común en mujeres con antecedentes de enfermedad tiroidea o deficiencia de yodo. Puede manifestarse con fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, y en casos graves, afectar el desarrollo neurológico del feto si no se trata a tiempo.
2. **Hipertiroidismo:** Es una sobreproducción de hormonas tiroideas. Generalmente está asociado a la enfermedad de Graves, una afección autoinmune. Los síntomas incluyen pérdida de peso, taquicardia y sudoración excesiva. Si no se controla, puede causar complicaciones como preeclampsia, parto prematuro o bajo peso al nacer

Tabla 5. Prevalencia de alteraciones tiroideas en distintas poblaciones

Condición	Prevalencia global estimada	Población analizada	Fuente
Hipotiroidismo subclínico	2-5%	Mujeres gestantes en general, particularmente mayores o con antecedentes familiares	Negro et al. 2007
Hipotiroidismo	0.3-0.5%	Poblaciones de alto riesgo (mujeres mayores o con antecedentes de tiroiditis)	Hedderson et al. 2009
Hipertiroidismo	0.1-0.4%	Mujeres con enfermedades graves u trastornos autoinmunes	Stagnaro-Green et al. 2011
Tiroiditis postparto	5-10%	Mujeres con antecedentes de trastornos autoinmunes, mujeres después del parto	Alex et al. 2002

Efectos de las alteraciones tiroideas tanto en la madre como en el feto.

El desarrollo de alteraciones tiroideas durante el embarazo puede generar complicaciones tanto para la madre como para el feto. Las disfunciones tiroideas, como el hipotiroidismo y el hipertiroidismo, tienen efectos perjudiciales sobre el desarrollo del embarazo y los desenlaces perinatales. En el caso del hipotiroidismo, se caracteriza por

niveles bajos de hormona tiroidea, lo cual puede comprometer el desarrollo fetal, particularmente el cerebro. A nivel materno, puede asociarse a complicaciones como la preeclampsia, aborto espontáneo y parto prematuro (Nazarpour S. et al. 2015). En las mujeres con hipotiroidismo subclínico (sin síntomas evidentes), se ha observado un aumento en el riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) debido a la alteración en el flujo sanguíneo placentario (Carney et al. 2014).

Por otro lado, el hipertiroidismo durante la gestación, que se asocia comúnmente a la enfermedad de Graves, puede ocasionar complicaciones graves como insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y parto prematuro en la madre (Stagnaro-Green et al. 2011). El riesgo para el feto incluye el desarrollo de hipertiroidismo fetal, que puede llevar a complicaciones como la restricción del crecimiento intrauterino, malformaciones cardíacas y muerte fetal (Patil-Sisodia & Mestman. 2010). Las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas también pueden aumentar la probabilidad de cesárea y complicaciones durante el trabajo de parto (Zareen et al. 2019).

Es crucial monitorear de cerca la función tiroidea durante el embarazo, ya que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden tener consecuencias graves para la madre y el feto si no se manejan adecuadamente. El tratamiento oportuno y adecuado con hormona tiroidea o medicamentos antitiroideos puede reducir el riesgo de complicaciones adversas (Carney et al. 2014).

El polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ en el embarazo y su asociación con las alteraciones metabólicas.

Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de este polimorfismo se encuentra asociado a diversos factores de riesgo, como lo son el síndrome metabólico, obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, entre otras.

Adicionalmente, se conoce que la adiponectina cumple un rol crucial en la regulación del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos, además de encontrarse estrechamente relacionada con el aumento de la sensibilidad a la insulina y efectos antiinflamatorios en el organismo, en diversos estudios se ha podido observar como la presencia del alelo de riesgo “G” provoca una disminución en la producción de esta hormona (Han et al. 2015; Gonzales et al. 2006; khin et al. 2022), Provocando en consecuencia una disminución en la sensibilidad a la insulina, aumento inflamación y alteraciones en el metabolismo de lípidos, además de aumentar el riesgo de desarrollar obesidad.

Por lo tanto, considerando las múltiples adaptaciones desarrolladas a inicios de la gestación y durante la misma, se puede apreciar la relevancia del rol que cumpliría la adiponectina en esta etapa, considerando además, el efecto visible del SNP rs2241766 y los efectos derivados de un ambiente intrauterino adverso en el desarrollo del feto, además de los potenciales efectos en el propio desarrollo del individuo, se vuelve crucial generar una identificación temprana de precursores de riesgo para embarazo, siendo este, la identificación y determinación de predisposición genética de futura madre. Lo que permitiría tomar medidas preventivas para disminuir la probabilidad del desarrollo de complicaciones de alta severidad.

En resumen, y considerando todo lo anterior, se plantea la siguiente **pregunta de investigación**: ¿Las mujeres chilenas de la ciudad de Concepción, las cuales sean portadoras del alelo de riesgo “G” se asocian a desarrollar alteraciones metabólicas durante el periodo gestacional en comparación con las que poseen el genotipo común?

Hipótesis:

La presencia del polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ se asocia a desarrollar alteraciones metabólicas durante el periodo gestacional

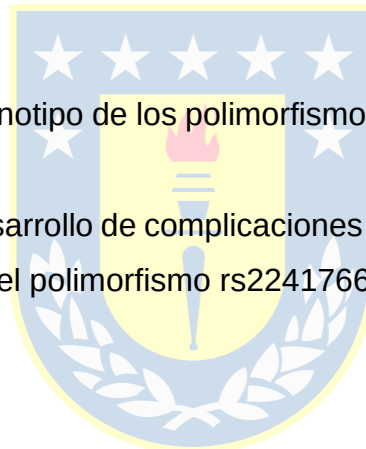
Objetivos.

Objetivos generales:

Asociar la presencia del polimorfismo RS2241766 del gen ADIPOQ con el desarrollo de complicaciones metabólicas durante la gestación.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar los parámetros clínicos y bioquímicos de los participantes del estudio.
2. Determinar el genotipo de los polimorfismos rs2241766 en embarazadas
3. Relacionar el desarrollo de complicaciones metabólicas en la presencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs2241766



Metodología.

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional, tipo caso-control

Tamaño de la muestra Se obtuvo una muestra sanguínea de un total de 52 mujeres embarazadas

Reclutamientos de pacientes.

Las pacientes fueron reclutadas entre marzo de 2017 y diciembre de 2019, en los CESFAM, durante algún control prenatal. 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.

Recolección de datos clínicos

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.

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

Criterios para la selección de pacientes:

1. Mujeres embarazadas mayores de 18 años
2. Nacionalidad chilena
3. Sin antecedentes de diabetes

Reciben atención médica para su embarazo en alguno de los siguientes Centros de Salud Familiar (CESFAM) de concepción:

1. CESFAM Víctor Manuel Fernández
2. CESFAM Tucapel
3. CESFAM Santa Sabina

Se excluirán pacientes del estudio si presentan alguna de las siguientes condiciones

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

Obtención y preparación de las muestras.

Personal capacitado de la unidad de toma de muestras 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 centrifuga, desde los cuales posteriormente se extrajo ADN genómico

Lisis de coágulos provenientes de muestras de sangre periférica

Cada coagulo 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

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, NucleoSpin® Blood (machery-nagel), según las indicaciones del fabricante para el trabajo con muestras de sangre coagulada. Se extrajo el ADN genómico para cada muestra, en un volumen final de 100 uL

Cuantificación y evaluación de la integridad del ADN genómico.

El ADN extraído fue cuantificado en el espectrómetro Synergy™ HTX Multi-Mode Microplate Reader (Biotek®), 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 2,5 p/v. las muestras de ADN con una se homogeneizaron a una concentración de 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

Genotipificación mediante PCR-RLFP

Para genotipificar la variante 45 T>G se amplificó un fragmento de 372 pares de bases (bp) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un termociclador Mastercycler personal de Eppendorf utilizando los siguientes partidores: 5'GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG-3' como sense y 5'-TATCAGTGTAGGAGGTCTGTGATG-3' como anti-sense. El protocolo de amplificación utilizado considero para cada reacción: GoTaq 5X, 10 ng/uL por partidador

, 50 ng/uL de ADN y de agua libre de nucleasas, obteniendo un volumen final de 25 uL. La mezcla de reacción se sometió a una denaturación inicial de 95°C por 2 minutos y 33 ciclos compuestos de denaturación a 94°C, alineamiento a 57°C y extensión a 72°C, cada fase por 1 minuto, seguido de una extensión final de 72°C por 5 minutos. El producto final fue evaluado en un gel de agarosa al 2.5% con presencia de safeview por 90 minutos a 70 voltios y se visualizó en un transiluminador UV.

Posteriormente, los productos amplificados fueron sometidos a una digestión enzimática con la enzima de restricción *Sma*I de secuencia (CCC/GGG), En presencia del alelo T, el sitio de reconocimiento para la enzima se pierde, por lo que no se evidencia la digestión enzimática, obteniéndose por ende un único fragmento de 372 bp. Para la restricción enzimática se utilizó el producto PCR obtenido anteriormente, agua libre de nucleasas, buffer J 10X, BSA y enzima *Sma*I 12u/uL, La cual se dejó en incubación a 25° C durante 3 horas. Finalmente, estos fragmentos fueron evaluados mediante una electroforesis en un gel de agarosa al 2.5% con presencia de safeview

Verificación de equilibrio de Hardy Weinberg.

Mediante el cálculo de las frecuencias genotípicas y alélicas se evaluará el cumplimiento del equilibrio de Hardy Weinberg para cada polimorfismo, por la comparación de proporciones observadas y esperadas mediante el test estadístico Chi-cuadrado.

Análisis estadístico Univariado

Se utilizarán los test ANOVA y test t para buscar significancia entre los diferentes parámetros clínicos presentes en las participantes del estudio, además de analizar los parámetros clínicos por genotipo.

Cálculo de frecuencias alélicas

Se calcularon las frecuencias alélicas mediante las ecuaciones indicadas donde "TT".
"TG" y "GG" corresponden al número de pacientes con cada genotipo.

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

$$\text{Frecuencia alelo " G " } = \frac{(GG) + 0.5(TG)}{N}$$



Resultados

Parámetros Antropométricos

Los parámetros antropométricos analizados, incluyendo edad, estatura, peso e IMC fueron evaluadas en diferentes periodos del embarazo. En promedio las mujeres iniciaban el embarazo con un peso de $70,2 \pm 2,2$ kg y un $IMC = 27,3 \pm 4,3$ kg/m², lo que esta categorizado como sobrepeso, observándose un aumento progresivo del mismo, alcanzando un peso de $79,3 \pm 10,8$ kg y un $IMC = 31,1 \pm 4$ kg/m² en el tercer trimestre. En relación con el neonato, se puede observar que el peso al momento de nacer fue de 3351 ± 428 gramos, con una talla de $50,32 \pm 1,8$ cm y una circunferencia craneal de $34,7 \pm 1,2$ cm. Los resultados previos, nos muestran una población homogénea en parámetros antropométricos (ver tabla 6).

Parámetros Metabólicos.

Los parámetros de colesterol total mostraron un aumento constante durante todo el periodo gestacional, pasando desde $264,4 \pm 58$ mg/dl en el primer trimestre hasta los 446 ± 82 mg/dL durante el tercer trimestre. Los valores del segundo y tercer trimestre se encuentran por sobre de 280 mg/dL, categorizándolas en el rango de hipercolesterolemia suprafisiológica

Por el contrario, se observó con los niveles de glicemia en sangre durante el embarazo, los cuales fueron homogéneos durante todo el embarazo. (aproximadamente 75 µg/dL)

La glicemia post 75g a las 2 horas mostro niveles de $110,4 \pm 28,5$ mg/dL, encontrándose por debajo del umbral de 140 mg/dl, indicando una tolerancia normal a la glucosa (ver tabla 7)

Tabla 6. Análisis de parámetros antropométricos.

Características Maternas	Media $\pm$ DE o Mediana (RIC)	Distribución Normal
Edad (años)	29,3 $\pm$ 5,7	SI
Estatura (m)	1,6 $\pm$ 0,06	SI
Peso 1T (kg)	70,2 $\pm$ 12,2	SI
IMC 1T (kg/m ²)	27,3 $\pm$ 4,3	SI
Peso 2T (kg)	74,4 $\pm$ 10,8	SI
IMC 2T (kg/m ²)	29,2 $\pm$ 4,0	SI
Peso 3T (kg)	79,3 $\pm$ 10,8	SI
IMC 3T (kg/m ²)	31,1 $\pm$ 4,0	SI
Características del neonato		
Peso (g)	3351 $\pm$ 428	SI
Talla (cm)	50,32 $\pm$ 1,8	SI
Circunferencia Craneal (cm)	34,7 $\pm$ 1,2	SI
Índice ponderal (g/cm ³)	2,6 $\pm$ 0,24	SI

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre m: metros, Kg: kilogramos, g: gramos, cm: centímetros; IMC: índice de masa corporal

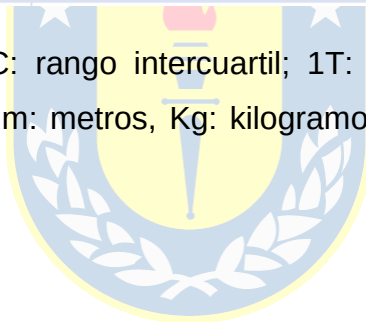


Tabla 7. Análisis de parámetros metabólicos.

Características	Media $\pm$ DE o Mediana (RIC)	Distribución Normal
Colesterol Total (mg/dL) 1T	264,4 $\pm$ 58	SI
Colesterol total (mg/dL) 2T	341 $\pm$ 94	SI
Colesterol total (mg/dL) 3T	446 $\pm$ 82	SI
Glicemia 1T (mg/dL)	76 (72-83)	NO
Glicemia 2T (mg/dL)	76 (70,5-84,5)	NO
Glicemia 3T (mg/dL)	74 (70-84)	NO
Glicemia post 75g a las 2 horas 2T (mg/dL)	110,4 $\pm$ 28,5	SI

DE: desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; PTGO: prueba de tolerancia oral a 75g de glucosa oral; mg: miligramos; dL: decilitros.



Parámetros Endocrinos

Para los parámetros endocrinos analizados, fueron la insulina durante el primer trimestre y el perfil tiroideo para cada trimestre del embarazo.

Los parámetros de TSH Total se establecieron desde 1,77 (0,8-2,5) mUI/L durante el primer trimestre hasta los $2,4 \pm 1,5$ mUI/L durante el tercer trimestre.

Con relación a T3 Total y T4 total, muestra niveles relativamente similares durante todo el periodo gestacional.

Respecto a la insulina, encontramos niveles de $10,6 \pm 8,2$ UI/ml durante el primer trimestre (ver tabla 8).

Efectos sobre la Presión Arterial.

Los parámetros cardiovasculares analizados, consideran la presión sistólica, diastólica y media durante todo el periodo gestacional, mostraron niveles normales, además de permanecer bajo los parámetros con una distribución normal. (ver tabla 9)

Tabla 8. Análisis de parámetros endocrinos.

Características	Media $\pm$ DE o Mediana (RIC)	Distribución Normal
Insulina 1T (UI/mL)	10,6 $\pm$ 8,2	SI
TSH 1T (mUI/L)	1,77 (0,8-2,5)	NO
TSH 2T (mUI/L)	1,8 $\pm$ 1,2	SI
TSH 3T (mUI/L)	2,4 $\pm$ 1,5	SI
T3T 1T (ng/mL)	1,7 $\pm$ 0,2	SI
T3T 2T (ng/mL)	1,8 (1,6-1,9)	NO
T3T 3T (ng/mL)	1,75 $\pm$ 0,2	SI
T4T 1T (ug/dL)	12 (11,05-13,8)	NO
T4T 2T (ug/dL)	12,7 (11,3-16)	NO
T4T 3T (ug/dL)	11,8 $\pm$ 2,0	SI

DE: desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; L: Litros; mL: mililitros; dL: decilitros; ug: microgramos

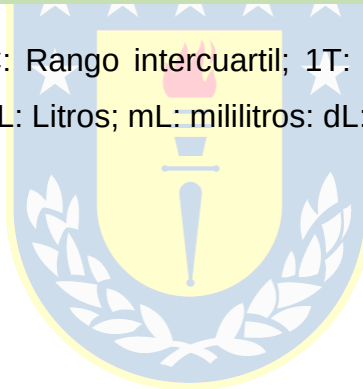


Tabla 9. Análisis de la Presión Arterial.

Características	Media $\pm$ DE o Mediana (RIC)	Distribución Normal
P° sistólica 1T (mmHg)	109,4 $\pm$ 9,7	SI
P° sistólica 2T (mmHg)	110 $\pm$ 9,9	SI
P° sistólica 3T (mmHg)	111,7 $\pm$ 14	SI
P° diastólica 1T (mmHg)	68 $\pm$ 7	SI
P° diastólica 2T (mmHg)	68 $\pm$ 8	SI
P° diastólica 3T (mmHg)	70,5 $\pm$ 8	SI
P° media 1T (mmHg)	81,8 $\pm$ 7,2	SI
P° media 2T (mmHg)	82 $\pm$ 7,7	SI
P° media 3T (mmHg)	84,2 $\pm$ 9	SI

DE: desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; mmHg: mililitros de mercurio; P°: presión



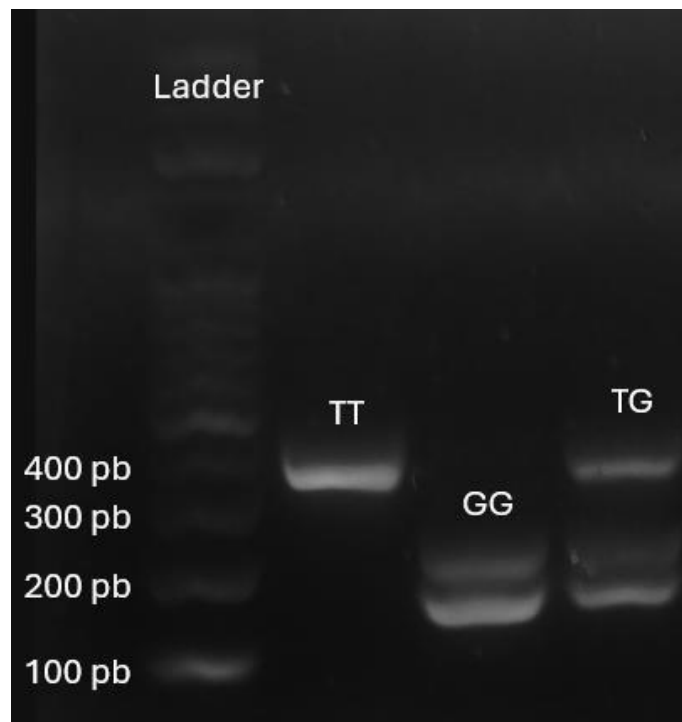
Frecuencia genotípica y alélica del SNP rs2241766 en muestras de pacientes embarazadas

Durante el procesamiento de muestras de las pacientes mediante el PCR-RLFP, se catalogaron según el resultado de la digestión enzimática. Obteniendo finalmente la identificación de la portación de los alelos, identificando si portaban TT (alelos comunes), TG (un alelo común y un alelo de riesgo) o GG (ambos alelos de riesgo) (Ver Figura 2).

Equilibrio de Hardy Weinberg

Al analizar la distribución de frecuencia de genotipo en la población total (n=52) del estudio, se observa como el genotipo “TT” presenta una frecuencia del 73% (n=38), siendo este el de mayor frecuencia en la población, seguido por “TG” con una frecuencia del 23% (n=12) y finalmente “GG” con una frecuencia del 4% (n=2). Para evaluar el equilibrio de Hardy Weinberg, se utilizó una prueba de Chi-cuadrado, obteniendo un valor de $\chi^2 = 0.671$ y un valor $P = 0.413$. Estos valores indican que no existen diferencias significativas respecto a las esperadas bajo un equilibrio genético. Esto refuerza la idea de que no hay una presión selectiva significativa o factores externos alterando la distribución genética en esta población, reafirmando la existencia de un equilibrio genético para el polimorfismo rs2241766. (Ver tabla 10)

Figura 2. visualización de genotipos en gel de agarosa



Ladder: Marcador de peso molecular; pb: pares de bases; TG: portador de un alelo común y un alelo de riesgo; TT: portador de dos alelos comunes; GG: portador de ambos alelos de riesgo.

Tabla 10. Frecuencias de genotipos y equilibrio de Hardy Weinberg

Alelos	TT	TG	GG	χ^2	Valor P
Pacientes Totales (N:52)	38 (73%)	12 (23%)	2 (4%)	0.671	0.413

N: números de pacientes incluidas en el estudio; TT: genotipo Común; TG: genotipo con un alelo común y un alelo de riesgo; GG: genotipo con ambos alelos de riesgo

χ^2 : Valor estadístico para la prueba de chi-cuadrado con 1 grado de libertad.



Frecuencias alélicas de los grupos de embarazadas estudiadas.

Frecuencia alélica en la población total

Se calculó la frecuencia alélica en la población total de embarazadas, obteniendo un total de 104 alelos (2 por cada paciente analizada).

Los resultados muestran una Dominancia del alelo común “T” en la población, presentando una frecuencia alélica del 84,6%, mientras que el alelo de riesgo “G”, muestra una frecuencia alélica del 15,4%. (ver tabla 11)

Asociación entre el alelo de riesgo “G” del polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ y parámetros clínicos mediante un análisis de correlación.

Características clínicas de las pacientes embarazadas según su genotipo para el SNP rs2241766

Se evaluaron las características de las embarazadas según su genotipo, comparando a quienes portan el alelo común (TT), frente a quienes poseen al menos una copia del alelo de riesgo (TG+GG). Para evaluar los diferentes parámetros, se clasificaron las características clínicas en 4 grupos, antropométricos, metabólicos, endocrinos y de presión.

Diferencias de parámetros antropométricos en presencia del alelo de riesgo

No se observaron diferencias significativas en los principales parámetros antropométricos de las pacientes, como edad, estatura, peso e IMC, teniendo por tanto grupos homogéneos en estos parámetros. Sin embargo, los grupos mantienen un IMC durante el primer trimestre dentro del rango sobrepeso, independiente de la presencia del alelo de riesgo. La circunferencia craneal de los neonatos cuyas madres eran portadoras del alelo riesgo, poseen una circunferencia craneal mayor a comparación de los neonatos cuyas madres portaban el alelo común. No mostramos diferencias significativas en el resto de los parámetros (ver tabla 12).

Tabla 11. Frecuencia alélica de la población

	Alelo T	Alelo G
Alelos Totales (n=104)	88 (84,6%)	16 (15,4%)

N: número de alelos en cada grupo, según corresponde al genotipo, donde el genotipo “TT” aporta 2 alelos “T”, el genotipo “TG” aporta un alelo “T” y otro “G”, y el genotipo “GG” aporta 2 alelos “G”.



Tabla 12. Análisis de parámetros antropométricos por genotipo

Características Maternas	TT	TG+GG	Valor P
Edad (años)	28,95 ± 5,5	29,29 ± 6,9	0,8551
Estatura (m)	1,6 ± 0,06	1,604 ± 0,06	0,9445
Peso 1T (kg)	71,6 ± 11,6	67,19 ± 13,36	0,2535
IMC 1T (kg/m ²)	28 ± 4,4	25,96 ± 3,8	0,1521
Peso 2T (kg)	76,7 ± 9,8	69,5 ± 12,8	0,0617
IMC 2T (kg/m ²)	30 ± 4	27,31 ± 3,6	0,0546
Peso 3T (kg)	80,4 ± 10,4	75,9 ± 12,23	0,3157
IMC 3T (kg/m ²)	31,6 ± 4,2	29,7 ± 3,8	0,2556
Características del Neonato			
Peso (g)	3303± 419,5	3461 ± 450	0,3403
Talla (cm)	50,02 ± 1,57	51 ± 2,2	0,1569
Circunferencia Craneal (cm)	34,38 ± 1,106	35,3 ± 1	0,0329
Índice ponderal (g/cm ³)	2,59 ± 0,21	2,59 ± 0,21	>0.9999

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre m: metros, Kg: kilogramos, g: gramos, cm: centímetros; IMC: índice de masa corporal; TT: portadores de alelos comunes; TG+GG: portadores del alelo de riesgo

Diferencias de parámetros metabólicos en presencia del alelo de riesgo

Al analizar los niveles glicémicos entre ambos grupos, se no observaron diferencias significativas en los diferentes trimestres del embarazo, encontrándose los niveles dentro del rango normal, al observar la respuesta frente al examen glicemia post 75g a las 2 horas, se puede observar cómo ambos grupos mantienen niveles similares y sin diferencias significativas.

Respecto a los niveles de colesterol total durante el embarazo entre ambos grupos, no mostraron diferencias significativas, encontrándose aún por sobre los 280 mg/dL independiente de la presencia del alelo de riesgo (ver tabla 13).

Diferencia en los parámetros endocrinos en presencia del alelo de riesgo.

Al analizar los parámetros endocrinos considerando la presencia del alelo de riesgo “G”. se observa una reducción en los niveles de TSH Total en el primer trimestre, además, se puede observar un efecto similar en los niveles de T3 total durante el primer trimestre.

Además de estas diferencias significativas entre los parámetros endocrinos, no se observó otros efectos en hormonas ni periodos durante la gestación (ver tabla 14).

Diferencias en la presión arterial en presencia del alelo de riesgo

Al analizar las presiones arteriales frente a la presencia del alelo de riesgo, se observó cómo la población portadora del alelo “G” presentaba niveles disminuidos de presión sistólica durante el primer y segundo trimestre del embarazo respecto a los portadores del alelo común “TT”. Adicionalmente, el alelo de riesgo genera un efecto similar respecto a la presión media durante el primer trimestre. Respecto al resto de parámetros y periodos del embarazo, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (ver tabla 15).

Tabla 13. Análisis de parámetros metabólicos según el genotipo.

Características	TT	TG+GG	Valor P
Glicemia 1T (mg/dL)	77,83 ± 7,67	78,92 ± 7,3	0,6661
Glicemia 2T (mg/dL)	76.5 (69.7-84.3)	78,5 ± 9,6	0,7905
Glicemia 3T (mg/dL)	77,29 ± 9,3	73 (69-101)	0,3127
Glicemia post 75g a las 2 horas 2T (mg/dL)	111,1 ± 26,4	106,1 ± 35,13	0,6098
Colesterol Total (mg/dL) 1T	254,5 ± 54,6	293 ± 62,6	0,1349
Colesterol total (mg/dL) 2T	345,3 ± 96,2	321 ± 93,8	0,6528
Colesterol total (mg/dL) 3T	448,6 ± 89,23	440,2 ± 72,71	0,8564

DE: desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; PTGO: prueba de tolerancia oral a 75g de glucosa oral; mg: miligramos; dL: decilitros; TT: portadores del alelo común; TG+GG: portadores del alelo de riesgo



Tabla 14. Análisis de parámetros endocrinos según el genotipo

Características	TT	TG+GG	Valor P
Insulina 1T (UI/mL)	12,85 ± 8,9	5,3 ± 3,0	0,2011
TSH 1T (mUI/L)	2 ± 1,12	1,1 ± 0,6	0,0115
TSH 2T (mUI/L)	1,9 ± 1,2	1,5 ± 1,24	0,485
TSH 3T (mUI/L)	2.5 (1.4-3)	2 ± 1,56	0,5058
T3T 1T (ng/mL)	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,1	0,0338
T3T 2T (ng/mL)	1.7 (1.6-1.9)	1,7 ± 0,2	0,5425
T3T 3T (ng/mL)	1,8 ± 0,14	1,7 ± 0,3	0,7412
T4T 1T (ug/dL)	12,45 ± 2,7	11,53 ± 1,4	0,2796
T4T 2T (ug/dL)	12.8 (11.5- 15.9)	12,27 ± 2,2	0,2489
T4T 3T (ug/dL)	11,95 ± 2,2	11,35 ± 2,0	0,6048

DE: desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; L: Litros; mL: mililitros; dL: decilitros; ug: microgramos; TT: portadores del alelo común; TG+GG: portadores del alelo de riesgo.

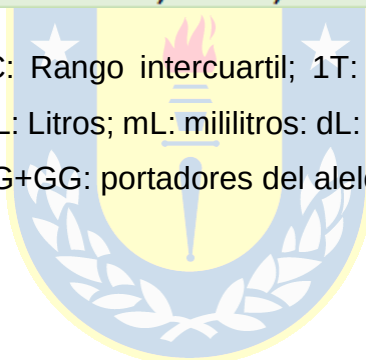
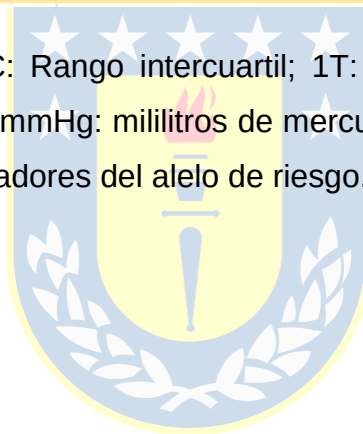


Tabla 15. Análisis de la presión según el genotipo

Características	TT	TG+GG	Valor P
P° sistólica 1T (mmHg)	111,5 ± 10	103,8 ± 6,23	0,0141
P° sistólica 2T (mmHg)	111,9 ± 9,3	104,8 ± 9,7	0,0385
P° sistólica 3T (mmHg)	112,7 ± 14,8	108,8 ± 11,3	0,4996
P° diastólica 1T (mmHg)	69 ± 7	65,54 ± 5,84	0,1181
P° diastólica 2T (mmHg)	68,9 ± 7,1	66 ± 10,16	0,3264
P° diastólica 3T (mmHg)	70,5 ± 7,8	70,5 ± 9	>0,9999
P° media 1T	83,21 ± 7,5	78,31 ± 5,3	0,0384
P° media 2T	83,24 ± 6,84	79 ± 9,3	0,1179
P° media 3T	82,5 (79-90)	83,24 ± 8,1	0,9066

DE: desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; mmHg: mililitros de mercurio; P°: presión; TT: portadores del alelo común; TG+GG: portadores del alelo de riesgo.



Evaluación de Correlaciones en parámetros bioquímicos y metabólicos en presencia del alelo de riesgo

se observó como la presencia del alelo "G" influenciaba de forma negativa a la presión sistólica durante el segundo trimestre, de igual forma, afectaba a las hormonas endocrinas TSH y T3, disminuyendo sus niveles en el organismo a medida que aumenta la cantidad del alelo "G". Caso contrario se observó para los niveles glicémicos durante el tercer trimestre, donde se observó un aumento de esta a medida que aumentaban la cantidad del alelo "G" (Ver Tabla 16).

En la figura 3 se presenta un análisis de regresión lineal que muestra la relación entre el número de alelos de riesgo y el nivel de presión sistólica durante el segundo trimestre. Se observa una pendiente negativa sugiriendo una tendencia decreciente de presión sistólica a medida que aumenta el número de alelos "G" ($r: -0.410$, $p: 0.0072$).

En la figura 4 se presenta un análisis de regresión lineal que muestra la relación entre el número de alelos de riesgo y los niveles de TSH en el primer trimestre. Se presenta una pendiente negativa la que sugiere una tendencia decreciente en los niveles de TSH a medida que aumenta el número de alelo "G" ($r: -0.39$, $p: 0.012$).

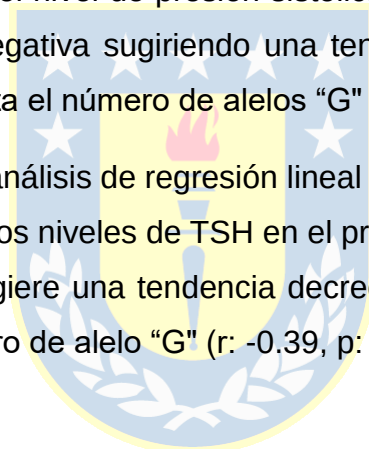


Tabla 16. Correlaciones en presencia del alelo de riesgo

Características	R Pearson	Valor P
P° sistólica 2T (mmHg)	-0.410	0.0072
TSH 1T (Mui/L)	-0.390	0.012
T3T 1T (ng/mL)	-0.352	0.02
Glicemia 3T (mg/dL)	0.233	0.019

R Pearson: indican la fuerza y dirección de la correlación. valor P: significancia estadística de los resultados. P°: Presión. mmHg: mililitros de mercurio. L: Litros. ng: nanogramos, mL: mililitros. mg: miligramos, dL: decilitros.



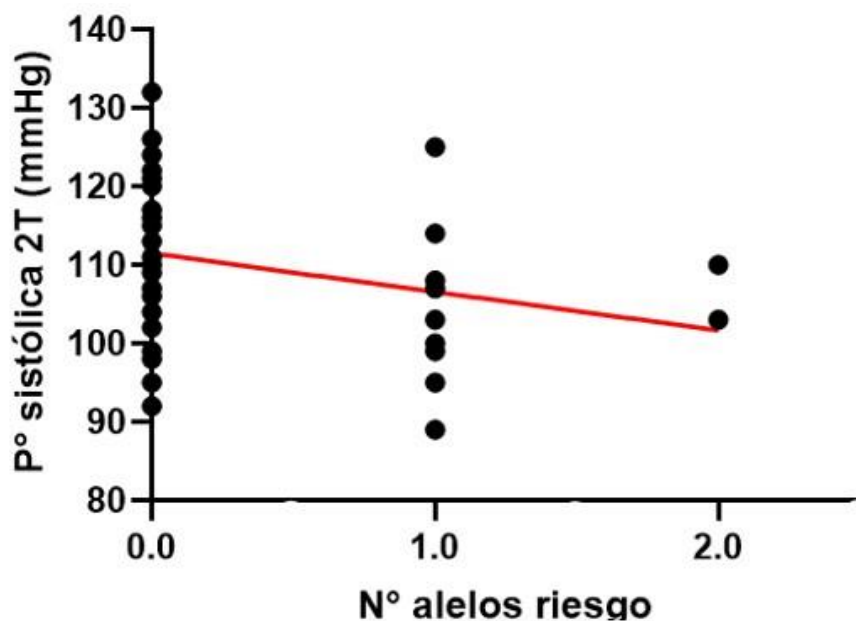


Figura 3. número de alelo de riesgo “G” y la presión sistólica durante el segundo trimestre del embarazo. En el gráfico, la presión sistólica del segundo trimestre (mmHg), está representado en el eje vertical, mientras que el número de alelos “G” se encuentra en el eje horizontal, los puntos negros representan datos de la población, la línea roja representa la pendiente de la regresión lineal.

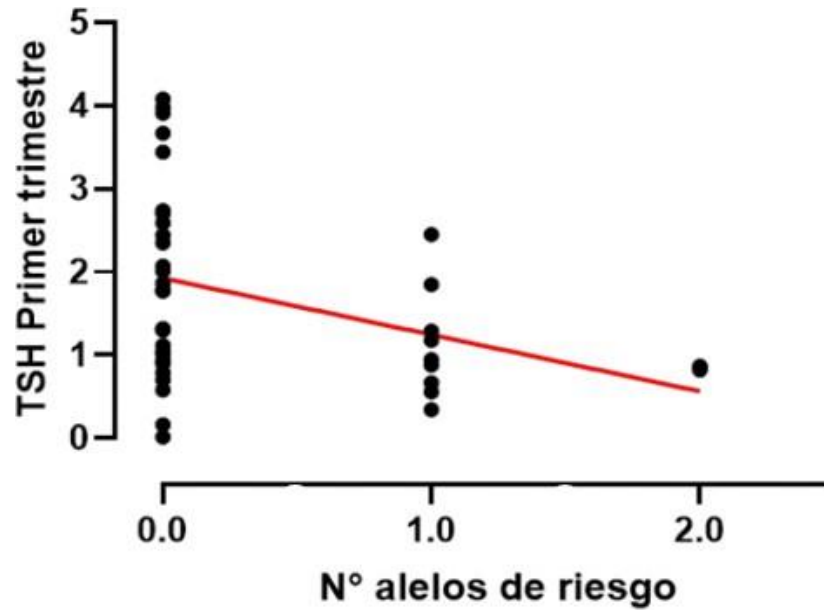


Figura 4. Regresión lineal: número de alelo de riesgo “G” y los niveles de TSH durante el primer trimestre del embarazo. En el gráfico, la TSH del primer trimestre (mUI/L) está representado en el eje vertical, mientras que el número de alelos “G” se encuentra en el eje horizontal, los puntos negros representan datos de la población, la línea roja representa la pendiente de la regresión lineal.

En la figura 5, se presenta un análisis de regresión lineal que muestra la relación entre el número de alelos de riesgo y los niveles de T3 total en el primer trimestre. Se presenta una pendiente negativa en la regresión lineal lo que sugiere una tendencia decreciente en los niveles de T3 total a medida que aumenta el número de alelos “G” ($r: -0.352$, $p: 0.02$).

En la figura 6 se presenta un análisis de regresión lineal que muestra la relación entre el número de alelos de riesgo y el nivel de glucosa durante el tercer trimestre. Se observa una pendiente positiva en la regresión sugiriendo una tendencia positiva. Aumentando los niveles de glucosa a medida que aumenta la cantidad de alelos “G” ($r: 0.233$; $p: 0.0197$)



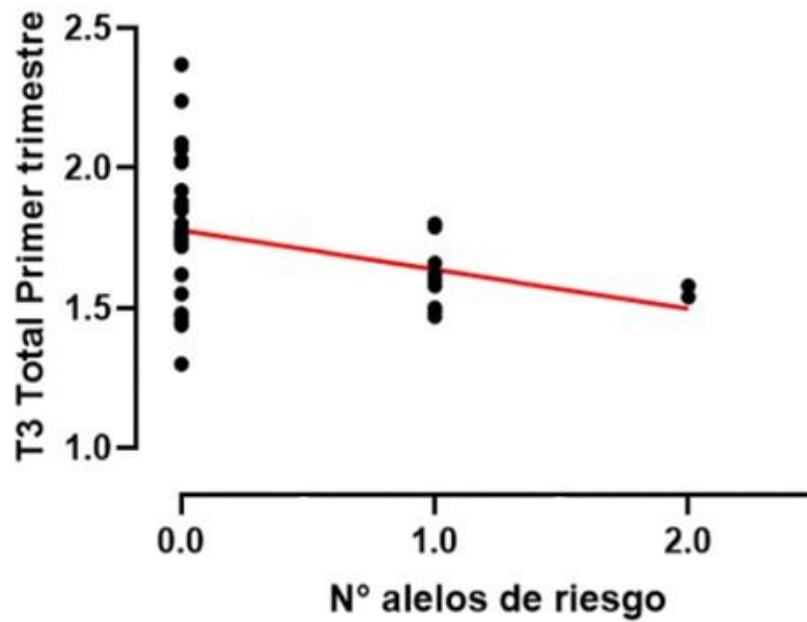


Figura 5. Regresión lineal: número de alelo de riesgo “G” y T3 total en el primer trimestre del embarazo. En el gráfico, la T3 total del primer trimestre (mUI/L) está representado en el eje vertical, mientras que el número de alelos “G” se encuentra en el eje horizontal, los puntos negros representan datos de la población, la línea roja representa la pendiente de la regresión lineal.

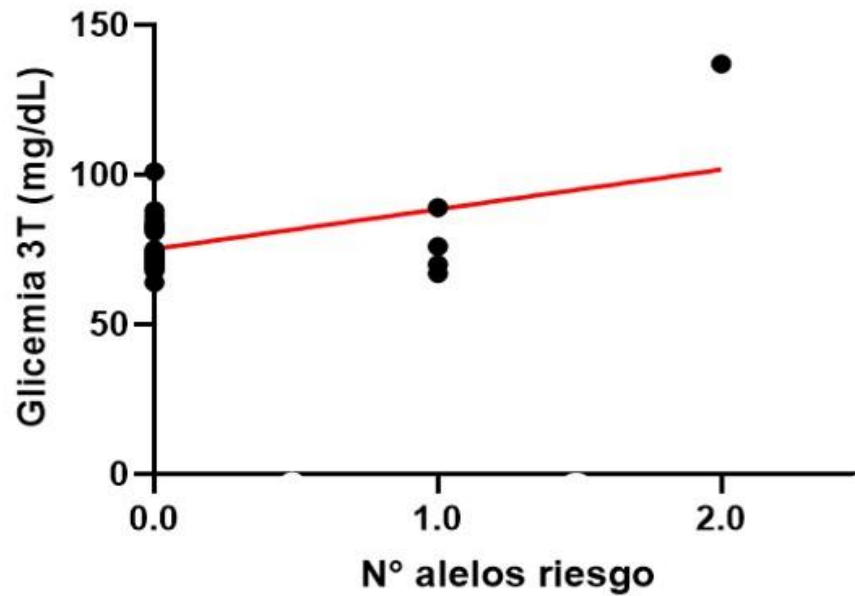


Figura 6. Regresión lineal: número de alelo de riesgo “G” y el nivel glicémico en el tercer trimestre del embarazo. En el gráfico, la glicemia del tercer trimestre (mg/dL) está representado en el eje vertical, mientras que el número de alelos “G” se encuentra en el eje horizontal, los puntos negros representan datos de la población, la línea roja representa la pendiente de la regresión lineal.

Discusión

En el presente estudio se evaluó el efecto del polimorfismo rs2241766 del gen *ADIPOQ* en diversos parámetros, siendo estos, los metabólicos, endocrinos y cardiovasculares durante el periodo gestacional en mujeres chilenas de la ciudad de Concepción. Se logró observar como la presencia de la variante “G” se asocia con una disminución en la producción de hormonas tiroideas, una reducción de la presión sistólica durante el desarrollo del embarazo, y un aumento de la glicemia durante el tercer trimestre, parámetros que son de relevancia en la fisiología materno-fetal, y se relacionan con patologías durante la gestación.

1. Con respecto a la población

La población estudiada, se formó por mujeres embarazadas de la ciudad de Concepción, las cuales presentaron un índice de masa corporal (IMC) promedio superior a 25 kg/m², clasificándolas en el rango de sobrepeso. estado nutricional con una prevalencia del 39,8% de la población chilena, la cual, al observarla solo por el sexo femenino, cuenta con una prevalencia del 36,4% (ENS, 2017). A demás, mostraron niveles de colesterol total superiores a 280 mg/dL durante el segundo y tercer trimestre, lo que constituye un factor diagnóstico de hipercolesterolemia suprafisiológica. Existe una prevalencia de colesterol elevado en la población general chilena (>200 mg/dl) del 27,8% (ENS, 2018). Estas alteraciones, no obstante, se observaron de forma independiente a la presencia a la variante “G”, sugiriendo que son características propias de la población.

2. Con respecto a las frecuencias alélicas

La frecuencia observada del alelo de riesgo “G” en la población chilena fue de 14,4%, una cifra considerablemente superior al 3% reportado previamente para poblaciones latinoamericanas (NCBI, 2018). Por otro lado, un metaanálisis que incluyó a diversas poblaciones no latinoamericanas, como Australia, Canadá, Finlandia, Turquía, Suiza y Estados Unidos, mostró una prevalencia del 11% para este alelo (Ling et al., 2009). En contraste, un estudio en población mexicana reportó una prevalencia del 23% para el alelo “G” (García-Robles et al., 2021). Esta variabilidad subraya la importancia de

estudiar las frecuencias alélicas en contextos locales para comprender mejor su impacto en enfermedades complejas.

3. Con respecto a las asociaciones observadas y el polimorfismo

3.1 Asociaciones endocrinas:

La presencia del alelo de riesgo "G" mostró relaciones directas con alteraciones endocrinas durante el primer trimestre del embarazo, incluyendo niveles significativamente más bajos de TSH y T3 total durante el primer trimestre en comparación con las portadoras del genotipo común "TT". Actualmente los estudios realizados para el SNP rs2241766 se encuentran limitados a las alteraciones del metabolismo, como lo son la resistencia a la insulina y obesidad, por lo cual, este es el primer estudio en el cual se observa una relación entre adiponectina y hormonas tiroideas.

3.2 Asociaciones con la presión arterial:

Se observaron reducciones significativas en la presión sistólica y media durante el primer y segundo trimestre en las portadoras del alelo de riesgo a comparación de las pacientes portadoras con ambos alelos comunes. Generando en consecuencia, un posible efecto protector frente a los episodios hipertensivos, adicionalmente en literatura, se ha observado que este polimorfismo en población china no se asocia con la susceptibilidad a la hipertensión (XI et al. 2012) además, en un metaanálisis realizado por Zhao (2011) no obtuvieron significancia estadística entre el polimorfismo rs2241766 y la presión sanguínea.

3.3 Asociaciones con parámetros neonatales:

Los neonatos de madres portadoras del alelo "G" presentaron circunferencias craneales mayores en comparación con aquellos cuyas madres tenían el genotipo común, lo que destaca un posible efecto del polimorfismo en la programación materno-fetal y el desarrollo propio del fetal, sin embargo, estos resultados se encuentran limitados debido a la falta de diferencia en el resto de parámetros analizados en el neonato, sin embargo, en los estudios realizados por lewandow ski (2020), se ha observado como niveles reducidos de adiponectina se correlacionan con un mayor riesgo de macrosomía fetal.

3.4 Asociaciones con alteraciones metabólicas:

Aunque no se encontraron diferencias significativas en los niveles de glucosa, colesterol ni insulina durante el embarazo entre los grupos que portaban o no el alelo “G”, si se observó una tendencia significativa hacia el aumento de la glicemia. Esto sugiere que existe un impacto del alelo “G” en la regulación metabólica. Este efecto ya se ha observado anteriormente en literatura, al asociar este SNP a patologías como la Diabetes tipo 2 debido a la disminución a la sensibilidad a la insulina y el desarrollo de DMG por efectos similares. (Hará et al. 2002; El-shal et al. 2014)

Fortalezas.

Este estudio aporta evidencia relevante sobre el impacto del polimorfismo rs2241766 en la salud materno-fetal (Al-Harithy et al. 2012; El-Shal et al. 2014; Garcia-Robles et al. 2014; Gonzales et al. 2006), destacando la necesidad de incorporar evaluaciones genéticas en el monitoreo del embarazo o prenatales. Además, refuerza la importancia de realizar investigaciones que consideren la variabilidad genética poblacional para diseñar intervenciones preventivas y terapéuticas más efectivas (Javier et al. 2017).

Limitaciones

El presente estudio demuestra ciertas limitaciones, siendo la primera la baja muestra analizada, contado con 52 pacientes, además, durante el periodo de recolección de datos, algunas pacientes no informaron sobre los resultados de sus análisis, lo que lleva a tener baja cantidad de información respecto a los parámetros en el tercer trimestre del embarazo. Esto no permite realizar análisis transversales, lo que sería ideal para observar la evolución de los parámetros en portadoras del alelo de riesgo.

Adicionalmente, este estudio se basa en el análisis de la adiponectina, Sin embargo, no se analizó este parámetro, esto nos hubiera permitido observar si la presencia de este polimorfismo podía influir en la actividad productiva de esta hormona.

Proyecciones

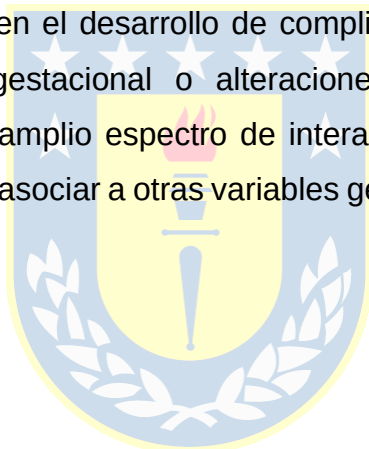
El presente estudio permitió identificar cómo la presencia de este polimorfismo altera los niveles de hormonas endocrinas, lo que podría derivar en múltiples complicaciones tanto para el desarrollo del neonato como para la salud de la madre. Por ello, resulta fundamental ampliar el tamaño de la muestra analizada para confirmar estos efectos y evaluar la posibilidad de otras consecuencias asociadas. Asimismo, sería necesario realizar un análisis en neonatos, dado que las alteraciones endocrinas podrían impactar directamente en su desarrollo neurológico.



Conclusiones.

En este trabajo se investigó la asociación del polimorfismo rs2241766 del gen ADIPOQ con alteraciones metabólicas durante la gestación. Se identificó una relación entre la variante "G" y una disminución significativa en las concentraciones de las hormonas TSH total y T3 total durante el primer trimestre de la gestación. Adicionalmente, se observaron alteraciones en la presión arterial, reflejadas en una reducción de la presión sistólica durante el primer y segundo trimestre del embarazo. Asimismo, mediante análisis de correlación, se evidenció que la variante "G" contribuye al incremento de los niveles de glucosa en el tercer trimestre.

Aunque el polimorfismo rs2241766 mostró diversas asociaciones con alteraciones metabólicas, la penetrancia no es lo suficientemente alta como para considerar al SNP como un factor determinante en el desarrollo de complicaciones metabólicas severas, como la diabetes mellitus gestacional o alteraciones tiroideas durante la etapa gestacional. sin embargo, su amplio espectro de interacciones, lo hacen un factor de riesgo a considerar al poderse asociar a otras variables genéticas o patologías existentes previas de la mujer estudiada.



Glosario.

ADA: asociación de diabetes americana.

AMPk: Proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina.

CESFAM: Centro de Salud Familiar.

DMG: diabetes mellitus gestacional.

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2.

hCG: gonadotropina coriónica humana.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

hPL: lactógeno placentario humano.

LDL: lipoproteína de baja densidad.

NCBI: Centro nacional de información biotecnológica.

OMS: organización mundial de la salud.

OR: odds ratio

PCR: Proteína C reactiva

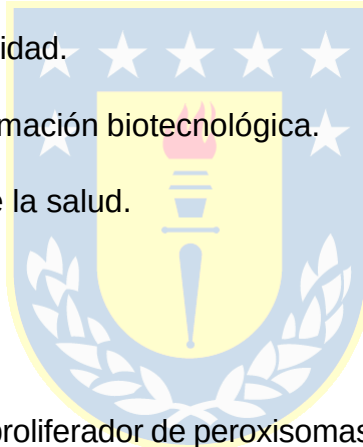
PPAR γ : receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido.

UNICEF: fondo de las naciones unidas para la infancia.

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.



Bibliografía.

American diabetes association. 2022. Citing Electronic Resources. ¿Qué es la diabetes? URL:<https://diabetes.org/sites/default/files/2021-09/what-is-diabetes-SPANISH.pdf> accesado: September 12, 2024

Al-Harithy RN., Al-Zahrani MH. 2012. The adiponectin gene, ADIPOQ, and genetic susceptibility to colon cancer. *Oncology Letter*. 3(1): 176–80.

American Thyroid Association. 2017. Citing Electronic Resources. *Guidelines for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid*. URL: <https://www.thyroid.org> accesado: October 15, 2024

Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. 2007. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30(S2), S112–S119.

Barja Y., Salesa, A.G., Pilar V.P., Luis D.L., Angélica C.V., Oscar F.J., Marcelo & Mardones S., Francisco. 2015. Dislipidemias en escolares chilenos: prevalencia y factores asociados. *Nutrición Hospitalaria*, 31(5), 2079-2087.

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

Ben-Haroush, A., Yogev, Y., y Hod, M. 2004. Epidemiology of Gestational Diabetes Mellitus and Its Association with Type 2 Diabetes. *Diabetes Medicine.*, 21, 103–113.

Bañuelos, C., Nava, M., & Medina, D. 2018. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Revista Mexicana de Cardiología*, 29(2), 80-85.

Berg, A. H., Combs, T. P., Du, X., Brownlee, M., & Scherer, P. E. 2001. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine*, 7(8), 947-953.

CARNEY, Leo A.; QUINLAN, Jeff D.; WEST, Janet M. 2014. Thyroid disease in pregnancy. *American family physician*, 89 (4): 273-278.

Catov, J. M., Bodnar, L. M., Kip, K. E., Hubel, C., Ness, R. B., & Roberts, J. M. 2011. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(5), 476.e1–476.e8.

Chen, Y., Zhang, X., Wang, S., & Shi, X. 2020. Role of adiponectin in insulin resistance and the development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 1-8.

Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Sheffield, J. S. 2014. *Williams Obstetrics* (24th ed.). 80 pp.

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.

Diaz, A., W. Espeche, March, C., Flores, R., Parodi, R., M.A. Genesio., Poppe, S. 2017. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertensión Y Riesgo Vascular*, 35(2), 64–69.

Dunaif, A., & Givens, J. R. 2014. The critical role of insulin resistance in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and gestational diabetes. *Endocrine Reviews*, 35(3), 498–516

Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. 2017. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en Europa: un metanálisis. *Diabetes Resources Clinic Pract.* 129:173–81.

El-Shal, A. S., Zidan, H. E., & Rashad, N. M. 2014. Adiponectin gene polymorphisms in Egyptian type 2 diabetes mellitus patients with and without diabetic nephropathy. *Molecular Biology Reports*, 41(4): 2287-2298.

Encuesta nacional de salud, 2017. Citing Electronic Resources : Encuesta nacional de salud 2016-2017: primeros resultados. URL: https://redsalud.ssmsoc.cl/wp-content/uploads/2018/02/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS-ilovepdf-compressed.pdf

Encuesta nacional de salud, 2018, citing electronic resources: Encuesta nacional de salud 2016-2017: segunda entrega de resultados. URL : https://redsalud.ssmso.cl/wp-content/uploads/2018/02/2-Resultados-ENS_MINISAL_31_01_2018-ilovepdf-compressed.pdf

Gao C, Sun X, Lu L, et al. 2019. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en China continental: una revisión sistemática y metanálisis. *Journal Diabetes Investing*.10(1):154–62.

García-Robles, Mayra Judith, García-Bautista, Martha Araceli, & Ramírez-De Los Santos, Saúl. (2021). Prevalencia de la variante genética +45T/G del gen AdipQ en población mexicana con cáncer de mama. *Salud Pública de México*, 63(5), 592-593.

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 Medicine.*, 17(1): 26-32

González-Sánchez, J. L., Martínez-Calatrava, M. J., Martínez-Larrad, M. T., Zabena, C., Fernandez-Perez, C., Laakso, M., & Serrano-Rios, M. 2006. Interaction of the- 308G/A promoter polymorphism of the tumor necrosis factor- α gene with single-nucleotide polymorphism 45 of the adiponectin gene: effect on serum adiponectin concentrations in a Spanish population. *Clinical chemistry*, 52(1):97-103.

González-Ortiz, Marcelo, Cisterna, Marjorie, Henning, Renate, Cisterna, Carla, Castro, Patricio, Escudero, Carlos, Vergara-Barra, Pablo, & Huerta, Patricia. 2024. Incidencia de diabetes gestacional en Chile durante el periodo 2001-2022. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 89(2): 100-108.

Han, Y., Zheng, Yl., Fan, Yp. et al. 2015. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes. *Clinical and Experimental Medicine* 15:47–53.

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.

Hara, K., Boutin, P., Mori, Y., Tobe, K., Dina, C., Yasuda, K., & Froguel, P. 2002. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*, 51(2): 536-540.

Hauspurg A, Countouris M.E, Jeyabalan A, Hubel C.A, Roberts J.M, Schwarz E.B, Catov J.M. 2019. Risk of hypertension and abnormal biomarkers in the first year postpartum associated with hypertensive disorders of pregnancy among overweight and obese women. *Pregnancy Hypertens.* 15:1-6.

Hedderson, M. M., et al. 2009. Thyroid disease and pregnancy outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 52(1): 40-58.

Herrera, E., & Henar Ortega-Senovilla. 2010. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clinical Lipidology*, 5(6): 899–911.

Herrera, E., & Ortega-Senovilla, H. 2014. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 15(1): 24-31.

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: 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. 2011. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. 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.

Homburger, J. R., Andrés Moreno-Estrada, Gignoux, C. R., Nelson, D., Sanchez, E., Ortiz-Tello, P., Bustamante, C. D. 2015. Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. *PLoS Genetics*, 11(12): 1005602.

Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., & Matsuzawa, Y. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(6): 1595-1599.

Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Sato, K., Nakagawa, T., Funata, M & Kadowaki, T. 2010. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1. *Nature*, 464(7293): 1313-1319.

Jansen, T. A., Korevaar, T. I., Mulder, T. A., White, T., Muetzel, R. L., Peeters, R. P., & Tiemeier, H. 2019. Maternal thyroid function during pregnancy and child brain morphology: a time window-specific analysis of a prospective cohort. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 7(8): 629-637.

Javier Suela, Isabel E., María Q., Rosa M., Esther C., Lluís A., Eugenia A., Elena D., María J., Jordi R., Javier G., Juan C., 2017. Recomendaciones para el uso de microarrays en el diagnóstico prenatal, *Medicina Clínica*, 148(7), 328

Juhan-Vague, I., Alessi, M. C., & Morange, P. 2009. Adiponectin and atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*, 101(2), 228-237.

Kadowaki, T., Yamauchi, T., & Kubota, N. 2012. Adiponectin and its receptors in insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(6): 2135-2145.

Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., & Tobe, K. 2006. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(7): 1784-1792.

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.

Kazuo H., Philippe B., Yasumichi M., Kazuyuki T., Christian D., Kazuki Y., Toshimasa Y., Shuichi O., Terumasa O., Kazuhiro E., Hiroko K., Ryoko H., Yasuo A., Yoshio Y., Ryoza N., Matsuo T., Koichi M., Madoka Y., Yasuko N., Satoshi K., Motowo T., Satoshi K., Chikako I., Philippe F., Takashi K.; Genetic Variation in the Gene Encoding

Adiponectin Is Associated With an Increased Risk of Type 2 Diabetes in the Japanese Population. 2002. *Diabetes* 51 (2): 536–540.

Khellaf, M., Takala, L., & Girard, E. 2020. Dyslipidemia during pregnancy and its implications for maternal and fetal outcomes: A review. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(19): 3356-3365.

Khin Thin Yu, Myint, T., & Tint Swe Latt. 2022. Single Nucleotide Polymorphisms at +45 T>G and at +276 G>T of the Adiponectin Gene and Plasma Adiponectin Level in Myanmar Type 2 Diabetic Patients. *Asian Journal of Biochemistry Genetics and Molecular Biology*, 23–32.

Kiran, Z., Sheikh, A., Malik, S., Meraj, A., Masood, M., Ismail, S., Rashid, M. O., Shaikh, Q., Majeed, N., Sheikh, L., & Islam, N. 2019. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1).

Kumari, R., Sharma, A. K., & Jain, S. 2019. Association of maternal lipid profile with gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*, 15(3): 220-228.

Lewandowski, A. J., Davis, E. F., & Williamson, W. 2020. Impact of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18(1): 1-8.

Ling H, Waterworth DM, Stirnadel HA, Pollin TI, Barter PJ, Kesäniemi YA, Mahley RW, McPherson R, Waeber G, Bersot TP, Cohen JC, Grundy SM, Mooser VE, Mitchell BD. 2009. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS Study. *Obesity* 17(4):737-44.

Lockitch, G. y Gamer, P. R. 1997 *Clinical Biochemistry of Pregnancy*. Critical Reviews in clinical laboratory, 34(1): 67-139.

Lu Qi, Alessandro Doria, JoAnn E. Manson, James B. Meigs, David Hunter, Christos S. Mantzoros, Frank B. Hu. 2006. Adiponectin Genetic Variability, Plasma Adiponectin, and Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 55 (5): 1512–1516.

Martínez-Frías, M. L., Bermejo, E., Rodríguez-Pinilla, E., Prieto, L., y Frias, J. L. 1998. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers, *American Journal of Medical Genetics*. 78(2): 140-145.

Martínez-Hernández, José E., Suárez C., Juan A., Martínez m., Manuel, López R., Itzcóatl M., Pérez C., Rebeca, Mondragón t., Paul., Alcaraz E., Sofía L.. 2019. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Medicina interna de México*, 35(3): 389-396.

Matsuzawa, Y., Funahashi, T., & Nakamura, T. 2014. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 18(8): 629-639.

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.

Much A, Olayemi O, Gete Y. 2019. Prevalencia y determinantes de la diabetes mellitus gestacional en África según los criterios diagnósticos internacionales actualizados: una revisión sistemática y metanálisis. *Archives Public Health*. 77:36.

Mudd, L. M., Holzman, C. B., Evans, R. W., Stevens, D., & Vyhlidal, C. A. 2015. Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94(1): 34-41.

National Center for Biotechnology Information. Biosample SAMN10492700. GenBank.URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2241766> accesado: september 12, 2024

Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. 2015. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iran Journal Reproduction Medical*.13(7):387-96.

Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T., Pezzarossa, A., Dazzi, D., & Hassan, H. 2007. Subclinical hypothyroidism and pregnancy: An update. *Thyroid*, 17(7): 609–612.

Nguyen, C. L., Pham, N. M., Binns, C. W., Duong, D. V., & Lee, A. H. 2018. Prevalence of gestational diabetes mellitus in East and Southeast Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2018: 6536974.

Nguyen, B., Tselovalnikova, T., & Drees, B. M. 2024. Gestational Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome: A Review of the Associations and Recommendations. *Endocrine Practice*, 30(1): 78–82.

Organización mundial de la salud. 2023. Mortalidad Materna. URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> Accedido: November 26, 2024.

Ortega-Contreras B, Armella A, Appel J, Mennickent D, Araya J, González M, Castro E, Obregón AM, Lamperti L, Gutiérrez J, Guzmán-Gutiérrez E. 2022. Pathophysiological Role of Genetic Factors Associated With Gestational Diabetes Mellitus. *Frontiers in Physiology*. 4;13:769924.

Ouchi, N., Kihara, S., & Funahashi, T. 2011. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood circulation and adipose tissue. *Circulation*, 107(5): 671-674.

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., & Funahashi, T. 2003. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25): 2473-2476.

Alex Stagnaro-Green. 2002. Postpartum Thyroiditis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 87(9) : 4042–4047,

Pardo, F., Silva, L., Sáez, T., Salsoso, R., Gutiérrez, J., Sanhueza, C. Sobrevia, L. 2015. *Human supraphysiological gestational weight gain and fetoplacental vascular dysfunction. International Journal of Obesity*, 39(8): 1264–273.

Patil-Sisodia, K., & Mestman, J. H. 2010. Graves hyperthyroidism and pregnancy: A clinical update. *Endocrine Practice*, 16(1): 118-129.

Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH.2021. Diabetes mellitus gestacional en Europa: una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de prevalencia. *Frontier Endocrinology*.12:691033.

Qi, L., Doria, A., Manson, J. E., Meigs, J. B., Hunter, D., Mantzoros, C. S., & Hu, F. B. 2006. Adiponectin genetic variation, plasma adiponectin, and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Diabetes*, 55(2): 535-541.

Reyna-Villasmil, Eduardo, Mejia-Montilla, Jorly, Reyna-Villasmil, Nadia, Torres-Cepeda, Duly, & Peña-Paredes, Elvia. 2008. ADIPONECTINA PLASMÁTICA EN PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 73(6):381-388.

Roberts, C. T., Riley, S. C., & Denison, F. C. 2011. Placental adaptation to the maternal-fetal environment: Implications for fetal growth and clinical practice. *Placenta*, 32(3): 288-294.

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. Nutricion. Metabolism.*, 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.

Ryan, E. A., O'Sullivan, M. J., & Skyler, J. S. 2018. Insulin action during pregnancy: Effects on maternal metabolism and gestational diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(8): 3056.

Ryckman, K. K., Borowski, K. S., & Parrott, J. S. 2015. Lipid profiles and gestational diabetes: A meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(5): 542-550.

Ryckman, K. K., Spracklen, C. N., Smith, C. J., Robinson, J. G., & Saftlas, A. F. 2015. Maternal lipid levels during pregnancy and pregnancy complications: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(5): 623-632.

Salazar, Luis A., Colivoro, Katherine, Díaz, Andy, Sepúlveda, Sussy, Cuevas, Alejandro, Saavedra, Nicolás, Jaramillo, Priscilla, Caamaño, José, Lanas, Cecilia, & Lanas, Fernando. 2010. Asociación del polimorfismo rs2241766 del gen de la adiponectina y enfermedad arterial coronaria en individuos del sur de Chile. *Revista chilena de cardiología*, 29(2): 214-220.

Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. 1995. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(45): 26746-26749.

Shali Mazaki-Tovi, Hannah K., Clara P., Rina H., Yoav Y., Amir W., Eyal S., 2009. Concentraciones de adiponectina y leptina en gemelos dicoriónicos con crecimiento discordante y concordante, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(3): 892–898,

Spracklen, C. N., Smith, C. J., & Saftlas, A. F. 2016. Adiponectin and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obstetric Medicine*, 9(1):17-27.

Srinivas, S. K., Morrison, A. K., & Peaceman, A. M. 2009. Elevated triglycerides are associated with preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 201(5): 474.e1–474.e7.

Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., & Sullivan, S. 2011. Thyroid disease in pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6): 920–934.

Tang, Y., Yin, L., & Lin, F. 2024. Association of rs2241766 and rs1501299 polymorphisms in the adiponectin gene with metabolic syndrome. *Immunity Inflammation and Disease*, 12(9).

Treviño Báez, J. D., & Briones Lara, E. 2018. Dislipidemia y embarazo: prevalencia y evidencia actual. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 45(3): 109-113.

Trujillo, M. E., & Scherer, P. E. 2004. Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 257(2): 167-175.

UNICEF. 2023. Woman dies every two minutes due to pregnancy or childbirth – UN agencies. URL: <https://www.unicef.org/press-releases/woman-dies-every-two-minutes-due-pregnancy-or-childbirth-un-agencies> Accesado: November 26, 2024.

Velázquez, P., Vega, G. y Martínez, M. L. 2010. Morbilidad y mortalidad neonatal

asociada a la diabetes gestacional. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* ., 75(1): 35-41.

Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S., & Kadowaki, T. 2003. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(41): 40352-40363.

Wang H, Li N, Chivese T, 2022. Atlas de diabetes de la FID: estimación de la prevalencia mundial y regional de diabetes mellitus gestacional para 2021 según los criterios del Grupo de estudio de la Asociación Internacional de Diabetes en el Embarazo . *Diabetes Revista Clinica de Practicas*. 183:109050.

Wang, H., Zhang, M., & Xia, M. 2006. The effects of adiponectin rs2241766 and rs1501299 polymorphisms on coronary artery disease and their association with the metabolic syndrome in a Chinese Han population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 74(3), 278-283.

Ward AM, Syddall HE, Wood PJ, Chrousos GP, Phillips DI 2004: Fetal programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: low birth weight and central HPA regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1227–1233

Whitehead, J. P., Richards, A. A., Hickman, I. J., Macdonald, G. A., & Prins, J. B. 2006. Adiponectin—a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8(3): 264-280.

World Health Organization. 2018. Maternal Mortality. Citing Electronic Resources. Maternal Mortality. URL :<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> Accesado: 15 de mayo.

Xi, B., He, D., Wang, Q., Xue, J., Liu, M., & Li, J. 2012. Common polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) in the ADIPOQ gene are not associated with hypertension susceptibility among the Chinese. *Molecular Biology Reports*, 39(9): 8771–8775.

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., & Kadowaki, T. 2002. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, 8(11): 1288-1295.

Zhao T, Zhao J .2011. Genetic effects of adiponectin on blood lipids and blood pressure. *Clinical Endocrinology* 74:214–222

Zhang H, Mo X, Hao Y, Gu D.2012. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 28:13-40



Anexos.

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 Vascular 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 requerir 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





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 (DD/MM/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 (DD/MM/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 (DD/MM/AAAA)
--	---	-----------------------------------

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



Anexo N° 2: Orden de toma de muestras.



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

Anexo N° 3: Ficha clínica Proyecto FONDECYT 11170710

1. 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:		
ID:		

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:	SI___	NO___		
*Frecuencia:				
Consumo de alcohol:	SI___	NO___		
*Frecuencia:				
Otras drogas (ej: marihuana/cocaína/crack/OTROS):				
Especificar:				
*Frecuencia:				
*Indicar la frecuencia para cada uno.				
Diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional:				
- 2do trimestre	SI___	NO___		
Tipo de terapia: _____				
- 3er trimestre	SI___	NO___		
Tipo de terapia: _____				

Previo al embarazo.

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

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___

Marcar más de una alternativa si es necesario.

- 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:

