



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Química



**Comparación de los niveles circulantes de
adipocinas entre mujeres embarazadas con
y sin diabetes mellitus gestacional al
término de la gestación**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

Especialista en Bioquímica Clínica

P R E S E N T A

Q.F.B. Luz Elena Moreno González

Dirigida por: Dra. Renata Patricia Saucedo García
Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI, IMSS



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. RODOLFO PASTELÍN PALACIOS
VOCAL: DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES GRANADOS SILVESTRE
SECRETARIO: M. EN C. MARÍA GUADALUPE ORTIZ LÓPEZ
VOCAL: DRA. LAURA DÍAZ CUETO
VOCAL: DR. JORGE VALENCIA ORTEGA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ASESOR DEL TEMA:

DRA. RENATA P. SAUCEDO GARCÍA

SUSTENTANTE:

QFB. LUZ ELENA MORENO GONZÁLEZ

*No puedo creer que alguien sepa lo suficiente
como para decir definitivamente qué es y qué no es posible.*

HENRY FORD

DEDICATORIA

Le quiero dedicar este trabajo a mi familia y a Alejandro que siempre han creído en mí y que me impulsan a seguir adelante ante cada nuevo reto.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi amigo David Martínez, todo el apoyo moral y económico ya que sin él no hubiera sido posible esto.

A la Dra. Renata Saucedo por recibirme como su alumna, por todo el apoyo, comprensión y dedicación.

A la Q.F.B. Sandra Campos y Q.B.P. Yolanda García por el apoyo ofrecido durante el desarrollo experimental y su compañía.

A la p.Q.F.B. Alejandra Arana y a la M. en C. Isabel Peña por el ánimo y el compañerismo ofrecido para realizar nuestros proyectos.

Al médico especialista en ginecología Erubiel y a todos los residentes de ginecología del CMN La Raza, que nos apoyaron siempre para obtener participantes y las muestras.

Al Dr. Jorge Valencia, por su ayuda, consejos y compañía.

A la M. en C. Rocío Delgado por todo su apoyo.

A la Facultad de Química y la UNAM por abrirme nuevamente sus puertas.

Al IMSS por el apoyo y facilidades para la realización de este proyecto.

INDICE GENERAL

Dedicatoria	i
Agradecimientos	ii
Índice general	iii
Índice de tablas	v
Índice de figuras	vi
Abreviaturas	vii
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
3.1 Diabetes	3
3.1.1 Diabetes mellitus gestacional	3
3.2 Fisiopatología de la DMG	5
3.3 Adipocinas y DMG	6
3.3.1 Adiponectina	6
3.3.2 Leptina	8
3.3.3 Resistina	9
3.3.4 Lipocalina-2	10
3.3.5 Adipsina	11
3.4 Inmunoensayo multianalito o multiplex	12
4. Justificación	14
5. Pregunta de investigación	15
6. Hipótesis	16
7. Objetivos	17
7.1 Objetivo general	17
7.2 Objetivos particulares	17
8. Materiales y métodos	18
8.1 Diseño experimental	18
8.2 Tamaño de muestra	18
8.3 Población de estudio	19
8.4 Criterios de selección	19

8.4.1	Criterios de inclusión	19
8.4.2	Criterios de exclusión	19
8.5	Descripción del estudio	19
8.6	Materiales y equipos	20
8.6.1	Toma de muestra	20
8.6.2	Acondicionamiento de muestras	20
8.6.3	Análisis de muestras	21
8.7	Método	21
8.7.1	Preparación de muestras de suero	21
8.7.2	Inmunoensayo	22
8.8	Análisis estadístico	23
9.	Resultados	25
10.	Discusión	35
11.	Conclusión	41
12.	Perspectivas	42
13.	Referencias bibliográficas	43
14.	Anexos	48

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tamaño de muestra	18
Tabla 2. Características clínicas	25
Tabla 3. Tratamiento recibido por mujeres con DMG para el control glucémico	26
Tabla 4. Análisis multivariado ajustado por edad e IMC de los niveles circulantes de adiponectina y adiposina.	28
Tabla 3. Rangos para interpretar el grado de correlación entre dos variables no paramétricas	55

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo “Diagnóstico de diabetes en el embarazo”	4
Figura 2. Desarrollo de la DMG	7
Figura 3. Estructura de la adiponectina	8
Figura 4. Estructura de la leptina	9
Figura 5. Estructura de la resistina	10
Figura 6. Estructura de la lipocalina-2	11
Figura 7. Estructura de la adipsina	12
Figura 8. Reacción de inmunoensayo llevada a cabo en sistema multiplex.	13
Figura 9. Comparación de los niveles de adipocinas entre los grupos de estudio.	27
Figura 10. Correlación de adiponectina con el peso e IMC previo a y al término de la gestación	28
Figura 11. Correlación de leptina con el peso e IMC previo a y al término de la gestación	29
Figura 12. Correlación de resistina con el peso e IMC previo a y al término de la gestación	30
Figura 13. Correlación de lipocalina-2 con el peso e IMC previo a y al término de la gestación	31
Figura 14. Correlación de adipsina con el peso e IMC previo a y al término de la gestación	32
Figura 15. Correlación entre las adipocinas	33-34

ABREVIATURAS

ADA	Asociación Americana de Diabetes
ADSF	Factor secretor específico del tejido adiposo
AKT	Proteína quinasa B
AMPK	Cinasa activada por monofosfato de adenina
APN	Adiponectina
ASP	Proteína estimulante de acetilación
CMN	Centro Médico Nacional
CTG	Curva de tolerancia a la glucosa
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DMG	Diabetes mellitus gestacional
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición
IDF	Federación Internacional de diabetes
IQR	índice intercuartílico
FC	Frecuencia cardíaca
FR	Frecuencia respiratoria
GPC	Guía de práctica médica
HAPO	Hiperglicemia y resultados adversos durante el embarazo
Hb1Ac	Hemoglobina glicosilada fracción A1c
IDAPSG	Asociación Internacional de grupos de estudio en diabetes y Embarazo

IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IPK-3	Fosfoinositol 3-quinasa
IRS	Sustrato receptor de insulina
JAK2	Cinasas activadoras de Jun 2
JNK	Quinasas c-Jun N-terminal
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INF-γ	Interferón γ
LCN2	Lipocalina-2
LPL	Lipoproteinlipasa
LPT	Leptina
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógenos
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
MODY	Diabetes de inicio en la juventud
NGAL	Proteína de matriz de gránulos específicos de neutrófilos humanos. Lipocalina-2
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Perímetro abdominal
PC	Perímetro cefálico
PE	Ficoeritrina
PT	Perímetro torácico
RBP4	Proteína transportadora de retinol tipo 4
RI	Resistencia a la Insulina

SD	Desviación estándar
SNC	Sistema Nervioso Central
SDG	Semanas de gestación
SOCS3	Supresor de señalización de citocinas
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
STAT3	Transductor de señal y activador de la transcripción 3
TNG	Tolerancia normal a la glucosa
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
TNF-β	Factor de necrosis tumoral β

1. RESUMEN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la diabetes con inicio en el segundo o tercer trimestre del embarazo que claramente no es una diabetes preexistente de tipo 1 o 2. Los factores de riesgo para la DMG son sobrepeso y obesidad, antecedentes personales de DMG, antecedentes de hijos macrosómicos, edad mayor a 35 años, etnia y antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. Su fisiopatología se caracteriza por el decremento en la función de las células β pancreáticas y el desarrollo crónico de resistencia a la insulina. Se ha sugerido que algunas moléculas secretadas por el tejido adiposo conocidas como adipocinas, participan en el desarrollo de DMG. Con base en esto, el presente estudio tuvo como objetivo comparar los niveles circulantes de las adipocinas adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adiposina al final del tercer trimestre de embarazo entre mujeres que con embarazos sanos y mujeres que con DMG. Se realizó un estudio transversal comparativo en el que participaron 75 embarazadas sanas y 42 con DMG de entre 17 y 45 años. Se excluyeron pacientes con infecciones, alteraciones hipertensivas y endocrinas. A las participantes se les tomó una muestra de sangre periférica antes del nacimiento del producto y se separó el suero para determinar la concentración de adipocinas por medio de ensayos multiplex en el equipo MAGPIX. Para evaluar diferencias entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrada y para variables cuantitativas la prueba U de Mann-Whitney con el programa IBM SPSS Statistics 23.0. Al término del embarazo, las concentraciones de adiponectina fueron menores y las de adiposina fueron mayores en mujeres con DMG comparadas con el grupo de embarazadas sanas. Las concentraciones de leptina, resistina y lipocalina-2 no mostraron diferencia significativa entre los grupos. Cuando el análisis se ajustó por edad e índice de masa corporal peso previo al embarazo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de las adipocinas entre los grupos.

2. INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico en el que el cuerpo de la madre atraviesa por diferentes cambios hormonales, metabólicos e inmunológicos, que, en conjunto, favorecen el óptimo desarrollo fetal y satisfacen las necesidades nutricionales tanto de la madre como del producto.

El embarazo se caracteriza por dos etapas metabólicas: la primera es denominada fase anabólica, durante la cual se acumula energía en forma de depósitos lipídicos en los tejidos que posteriormente serán descompuestos y utilizados en la segunda fase llamada catabólica. Esta segunda etapa se caracteriza por resistencia a la insulina (RI) en los tejidos periféricos, aumento de lípidos en circulación y mayor producción de glucosa hepática. Para mantener la homeostasis en los niveles de glucosa, el páncreas aumenta la producción de insulina para contrarrestar la RI. Cuando no se logra superar la resistencia a la insulina y la concentración de glucosa aumenta en circulación, se presenta la diabetes mellitus gestacional (DMG) (1).

La DMG es uno de los padecimientos más comunes en la gestación. Se calcula que a nivel mundial existe una prevalencia del 17% y que en México va del 4% al 30%. (2). Los factores de riesgo que favorecen la aparición de la DMG son sobrepeso y obesidad, multiparidad, antecedentes de hijos con macrosomía, antecedentes de DMG, edad (mayor de 35 años), la etnia (ser hispana, oriental o afroamericana), antecedentes de síndrome de ovario poliquístico y antecedentes familiares con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

El exceso de peso, uno de los principales factores de riesgo para desarrollar DMG, se ha incrementado a nivel mundial en los últimos años. En México, según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad entre mujeres de 20 años y más es del 76.8%, correspondiendo el 36.6% a sobrepeso y el 40.2% a obesidad (3-4).

3. ANTECEDENTES

3.1. Diabetes

La diabetes es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados e identificados por la presencia de hiperglucemia en ausencia de tratamiento. La etiopatología es heterogénea, pues incluye defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas, y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas (5).

Las dos clasificaciones de la diabetes más aceptadas a nivel mundial son la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual la clasifica en 6 tipos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), DM2, diabetes híbridas, otros tipos específicos de diabetes (diabetes monogénicas, enfermedades del páncreas exocrino, desordenes endocrinos, infecciones, diabetes provocada por fármacos e inmunomediada), diabetes sin clasificar y diabetes del embarazo (5); y la propuesta por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en cuatro grupos: DM1, se caracteriza por la destrucción de células β del páncreas con déficit absoluto de insulina; DM2, en la cual hay una pérdida progresiva de la secreción de insulina generalmente acompañada de resistencia a la insulina, DMG, que se desarrolla en el embarazo, y diabetes por otras causas, por ejemplo, MODY, fibrosis quística, pancreatitis y diabetes inducida por medicamentos (6).

3.1.1. Diabetes Mellitus Gestacional

La ADA define a la DMG como diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que claramente no es una diabetes preexistente de tipo 1 o 2 (6). Anteriormente, se le conocía como intolerancia a los carbohidratos diagnosticada por primera vez en el embarazo; sin embargo, no se descartaba a pacientes con diabetes pregestacional que se les diagnosticaba hasta la gestación. Una de las características de la DMG es que, en la mayoría de los casos, se resuelve una vez que nace el producto, es por esto por lo que resulta importante diferenciar entre una diabetes preexistente y el desarrollo de DMG.

En México, a partir del 2016 se ha desarrollado un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes durante el embarazo el cual permite diferenciar la DMG de una diabetes preexistente. En la figura 1, se muestra el algoritmo publicado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en su guía de práctica clínica “Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo” (7-8).

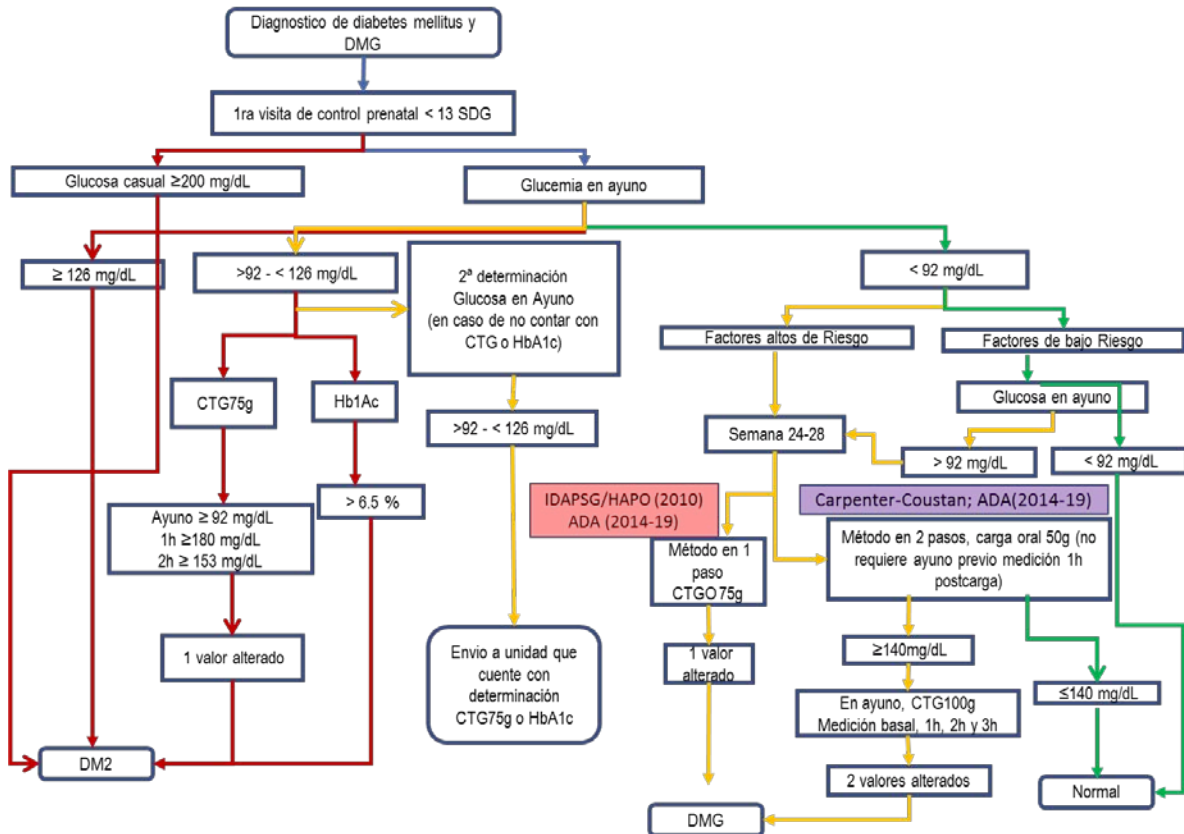


Figura 1. Algoritmo “Diagnóstico de diabetes en el embarazo”. ADA: Asociación Americana de Diabetes; IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo; HAPO: hiperglicemia y resultados adversos durante el embarazo; CTG: curva de tolerancia a la glucosa; HbA1C: fracción 1Ac de hemoglobina glicosilada; DMG: diabetes mellitus gestacional; DM2: diabetes tipo 2; SDG: semanas de gestación. Figura tomada de la referencia 8.

3.2 Fisiopatología de la DMG

La fisiopatología de la DMG aún no está completamente dilucidada; empero, se caracteriza por presentar resistencia a la insulina y un decremento en la función de las células β del páncreas.

La sensibilidad periférica a la insulina se altera durante el embarazo de una manera dinámica. En la implantación embrionaria, se eleva considerablemente debido a que la unidad fetoplacentaria causa una disminución en los niveles de la hormona de crecimiento (9). Posteriormente, la sensibilidad a la insulina disminuye en el segundo y tercer trimestre de gestación a causa del aumento en los niveles séricos de hormonas como el lactógeno placentario, hormona de crecimiento placentaria, progesterona, cortisol y prolactina (9-10); no obstante, sin embargo, no se han podido correlacionar directamente los cambios en sus concentraciones con la resistencia a la insulina (11). Aunado a las hormonas maternas, durante la gestación se altera la producción de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interferón γ (IFN- γ), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral β (TNF- β) (10), los cuales se han relacionado con la función deteriorada de las células β pancreáticas. Además, la producción de adipocinas antiinflamatorias adiponectina y omentina-1 puede disminuir en pacientes que presentan obesidad o sobrepeso, mientras que la producción de adipocinas proinflamatorias como leptina, resistina, lipocalina-2, adiposina, visfatina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y la proteína de unión al retinol 4 (RBP4) aumenta.

Como consecuencia de la disminución en la sensibilidad a la insulina, la producción de dicha hormona por parte de las células β pancreáticas aumenta en el transcurso del embarazo para mantener de forma adecuada la nutrición materno-fetal (11). Para lograr un aumento en la producción de insulina durante el embarazo, las células β pancreáticas sufren cambios en su proliferación y masa, que normalmente ocurren de manera lenta (12). La DMG se presenta cuando la producción de insulina no logra compensar la RI y una de las principales razones es que las células β pancreáticas disminuyen su función. Por otro lado, la

obesidad preexistente, la sobrenutrición materna, el aumento excesivo de peso gestacional, así como ciertas predisposiciones genéticas, pueden desencadenar la falla de las células β del páncreas y por tanto la hiperglucemia (13).

Por otro lado, en condiciones de sobrepeso u obesidad, el tejido adiposo experimenta hipertrofia e hiperplasia, lo cual favorece la producción de citocinas y adipocinas proinflamatorias, reclutamiento de macrófagos M1, hipoxia y estrés oxidativo, apoptosis, disfunción endotelial, disminución de la lipogénesis y aumento de la RI, propiciando así el descontrol homeostático de glucosa (14). En la figura 2 se muestra como las adaptaciones metabólicas durante el embarazo, la obesidad y sobrepeso, y los factores proinflamatorios favorece el desarrollo de la DMG.

3.3 Adipocinas y DMG

Una línea de investigación que ha cobrado gran interés en los últimos años y que explica parte de la resistencia a la insulina en el embarazo y en el desarrollo de DMG, se enfoca en la influencia del tejido adiposo como tejido clave en la fisiopatología de la DMG. No solo es el sitio principal de almacenamiento de lípidos, sino también un órgano endocrino responsable de la síntesis y secreción de diversas moléculas llamadas adipocinas que funcionan como mediadores metabólicos (15). Entre estas se encuentra la adiponectina, leptina, proteína de unión a ácidos grasos adipocitarios, resistina, visfatina, lipocalina-2, omentina-1, vaspina, apelina, quimerina y citocinas inflamatorias como TNF- α e IL-6 (15-16).

3.3.1 Adiponectina

La adiponectina fue descubierta entre los años 1994 y 1996, tiene un tamaño de 244 a.a. y pesa 30 kDa (figura 3). Está codificada en el brazo largo del cromosoma 3, locus 3q27. Se secreta principalmente por el tejido adiposo, pero, en experimentos in-vitro, se ha reportado que la placenta también puede producirla (5). Ha sido llamada de diferentes formas, tales como ADIPO, Acrp30, apM1, adipoQ, y GBp28, y se sabe que circula en el torrente sanguíneo en tres formas oligoméricas: trímeros (bajo peso molecular), hexámeros (peso molecular medio) y

multímeros (alto peso molecular), este último se ha demostrado ser el predominante en circulación (16).

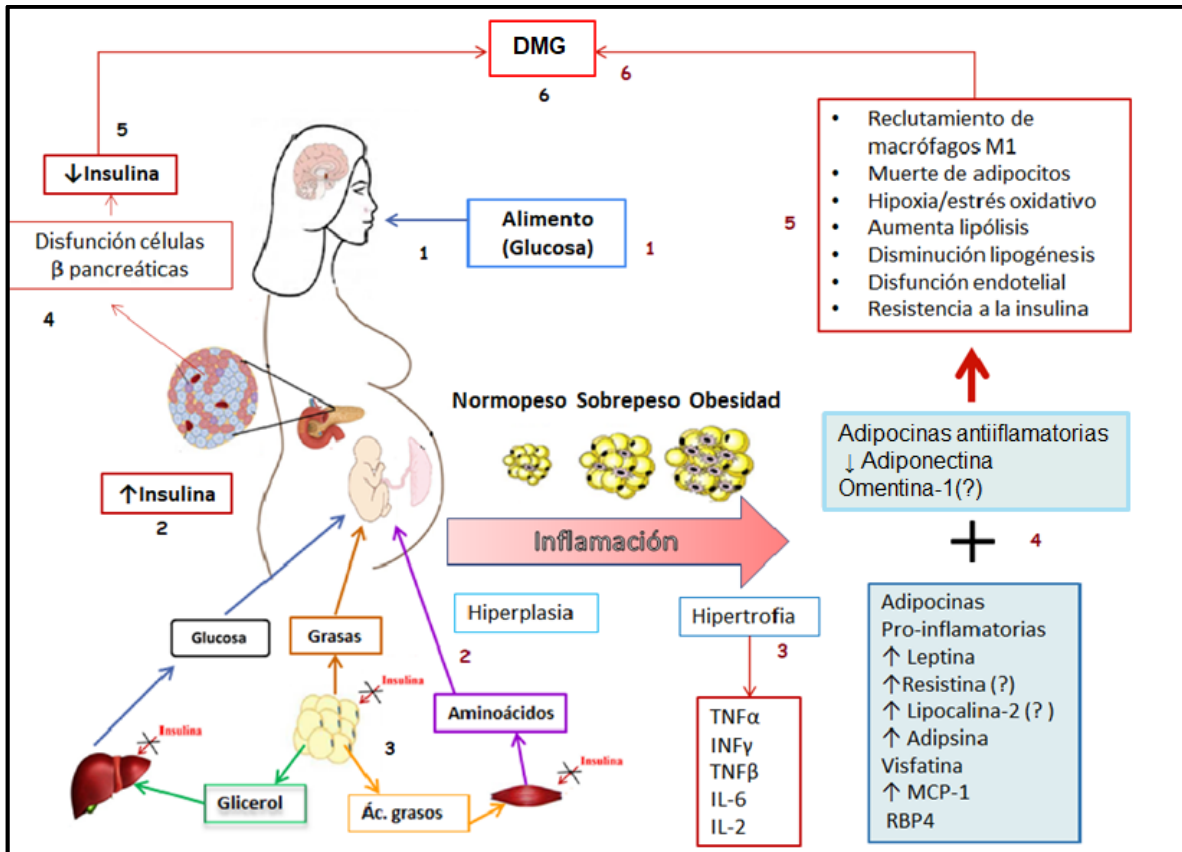


Figura 2. Desarrollo de la DMG. La fisiopatología de la DMG se caracteriza por disfunción de las células β pancreáticas y resistencia a la insulina. Si durante el embarazo la producción de insulina no logra compensar la RI se presenta la DMG (1-6 números negros). Además de la RI propia del embarazo, si la madre tiene obesidad o sobrepeso, la producción de citocinas y adipocinas proinflamatorias (1-6 números rojos) incrementan la resistencia a la insulina y favorecen el desarrollo de la DMG. El signo de interrogación indica aquellas adipocinas en las que no hay consenso respecto a si tienen una concentración diferencial entre la DMG y el embarazo sano. Figura original.

La adiponectina tiene efecto en diferentes órganos y sistemas como el sistema nervioso central, corazón, hígado, páncreas, endotelio, sistema inmunitario, musculoesquelético y tejido adiposo. Se sabe que tiene propiedades antiinflamatorias, antiapoptóticas, aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye el riesgo cardiovascular (5, 17).

Se ha encontrado que tiene dos tipos de receptores: AdipoR1, los cuales son expresados principalmente a nivel del musculo esquelético, y los AdipoR2, presentes principalmente a nivel hepático (18).

En el embarazo, se ha reportado que los niveles de adiponectina circulante disminuyen; sin embargo, las personas con riesgo de padecer DMG han mostrado un nivel circulante marcadamente más reducido desde el inicio de la gestación (19-21).

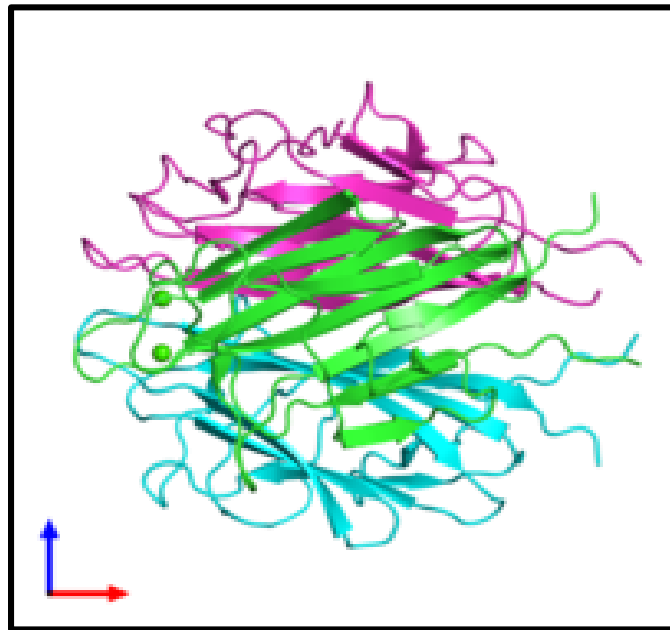


Figura 3. Estructura de adiponectina. Figura tomada de la referencia 17.

3.3.2 Leptina

La leptina fue descubierta en 1994 y es una hormona peptídica de 167 a.a. con un peso de 16 kDa (figura 4). Se sintetiza principalmente por el tejido adiposo blanco y también se produce en la placenta (22-23). Esta hormona participa en diversos procesos fisiológicos como inflamación, angiogénesis, hematopoyesis, función inmune, regulación energética y en la reproducción. También se observado que tiene relación con el aumento en la sensibilidad a la insulina por influir en la secreción de esta, la utilización de glucosa, síntesis de glucógeno y metabolismo de ácidos grasos. Además, regula la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo y activa el sistema nervioso simpático (19).

En varios estudios se ha encontrado que los niveles séricos de leptina en el embarazo aumentan durante el primer y segundo trimestre y alcanzan su punto máximo al final del segundo trimestre o al principio del tercer trimestre, manteniéndose elevados hasta el final de la gestación y disminuyendo drásticamente al término del embarazo (19-23).

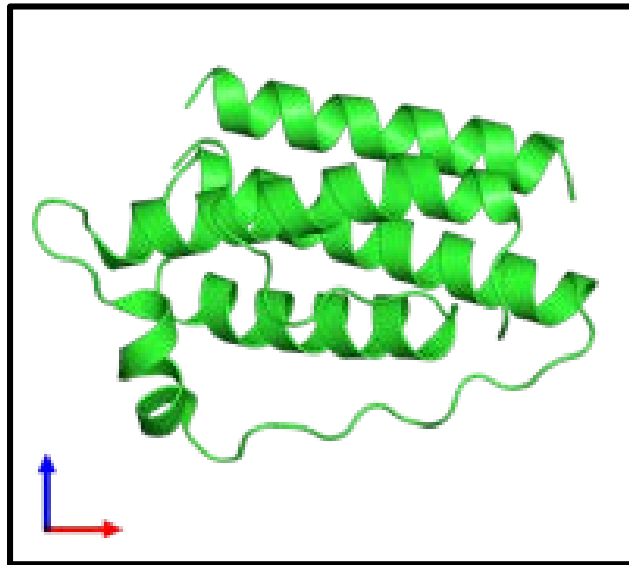


Figura 4. Estructura de leptina. Figura tomada de <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1ax8>.

3.3.3. Resistina

La resistina fue descubierta entre los años 2000 y 2001. Se le conoce también como factor secretor específico del tejido adiposo y es un péptido rico en cisteína de 12.5 kDa y de 108 a.a. (figura 5). Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* sugirieron que la resistina inducía resistencia a la insulina en roedores y de ahí recibió su nombre (5, 13, 19-22, 24-26). La resistina es una molécula expresada en los islotes pancreáticos, músculo esquelético, monocitos, macrófagos, placenta, células hepáticas y tejido adiposo (26). En este último, la expresión del gen de resistina se induce durante la diferenciación de los adipocitos. Se ha observado que la expresión de la resistina en el tejido placentario es mucho mayor que la del tejido adiposo subcutáneo en el abdomen de las mujeres embarazadas, lo que indica que la placenta es un contribuyente importante a los niveles de resistina en el embarazo (26-27).



Figura 5. Estructura de resistina. Figura tomada de <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1rgx>.

3.3.4. Lipocalina-2

La lipocalina-2 fue descubierta en 1993, es una glucoproteína de 25 kDa (figura 6), identificada por primera vez como una proteína de matriz de gránulos específicos de neutrófilos humanos. Los primeros estudios identificaron una función protectora de lipocalina-2 en la que actúa como un agente bacteriostático que compite con las bacterias por los sideróforos unidos al hierro. La lipocalina-2 se expresa en muchos tejidos como el hígado, los riñones y el tejido adiposo. Se ha demostrado que es un marcador inflamatorio estrechamente relacionado con la resistencia a la insulina y la hiperglucemia (28). Se cree que esta adipocina se une a sustancias pequeñas, como esteroides y lipopolisacáridos, y se ha notado que desempeña funciones en la inducción de apoptosis en células hematopoyéticas, transporte de ácidos grasos y hierro (29). La lipocalina-2 es un mediador potencial que vincula la inflamación crónica de bajo grado con la obesidad. En el embarazo, se le ha relacionado con el desarrollo de afectaciones como pre-eclampsia (30).

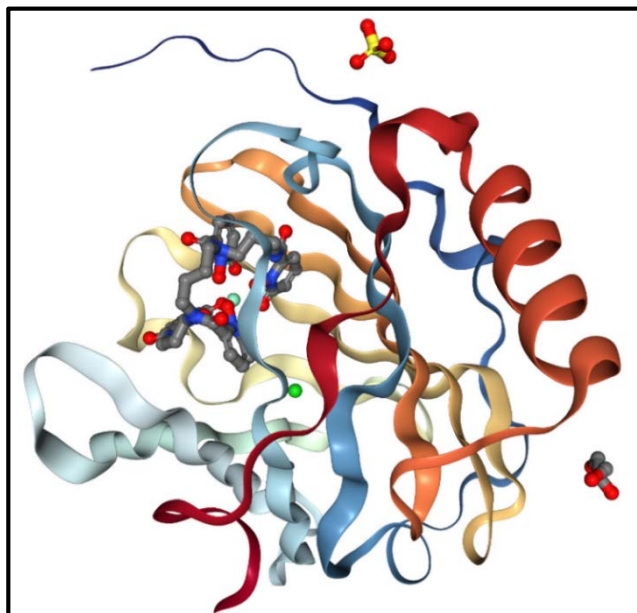


Figura 6. Estructura de Lipocalina-2. Figura tomada de <https://www.sinobiological.com/resource/lipocalin-2-lcn2/proteins>.

3.3.5. Adipsina

La adipsina fue la primera adipocina descrita, esto en el año 1987. Es una proteína de 28 kDa que se expresa y secreta en altos niveles por el tejido adiposo (figura 7). Es homóloga al factor D del complemento y participa en la activación de la vía alterna del complemento. La adipsina, en conjunto con los factores B y C3, constituyen los sustratos para la síntesis de la proteína estimulante de acetilación la que, junto con la lipoproteinlipasa, conforma las principales enzimas involucradas en la lipogénesis (31).

La adipsina estimula el transporte de glucosa y la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo a través de un mecanismo dependiente de insulina (32) .

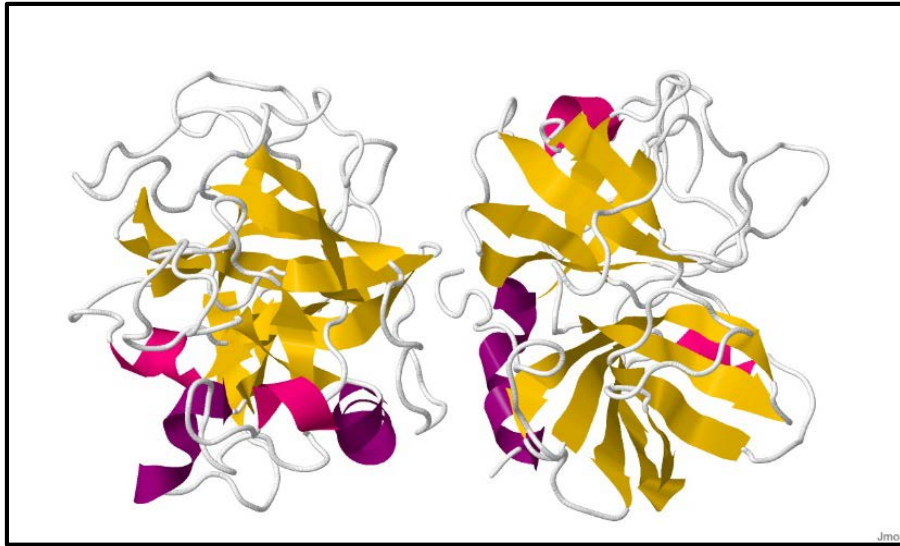


Figura 7. Estructura de la adiponectina. (By Jmol Development Team - Jmol, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=14801636>)

3.4 Método para cuantificación de adipocinas. Inmunoensayo multianálito o multiplex

El análisis multiplex permite medir múltiples analitos en una misma unidad de ensayo. El principio que utiliza es similar a la técnica del ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la diferencia está en que el anticuerpo de captura está adherido a microesferas en suspensión y no directamente en el pocillo.

Las microesferas se recubren con el anticuerpo monoclonal de captura específico para una citocina, y se marcan internamente con una combinación única de componentes fluorescentes (fluorocromos). Mediante la mezcla de diferentes microesferas, se pueden detectar hasta 50 analitos simultáneamente en el equipo MAGPIX.

Las microesferas específicas de los analitos de interés se incuban con la muestra a analizar en una placa de 96 pocillos. Después de lavar para remover la proteína que no se ha unido, los anticuerpos de detección biotilados (específicos para

cada analito de interés) se añaden. Posteriormente se añade estreptavidina-ficoeritrina (Strep-PE), que se une a los anticuerpos de detección (figura 8) y pone de manifiesto la presencia del analito en la muestra. Para determinar la concentración de los analitos en las muestras es necesario crear una curva estándar de concentraciones y así hacer la interpolación de resultados.

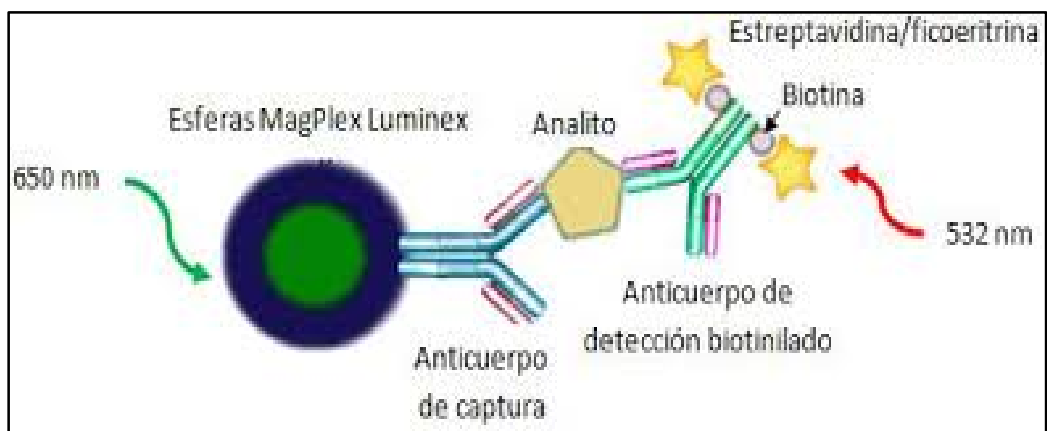


Figura 8. Reacción de inmunoensayo llevada a cabo en un sistema multiplex. La cantidad de microesferas se mide a 650 nm y la concentración de citocinas a 532 nm.

4. JUSTIFICACIÓN

La DMG es una de las principales complicaciones del embarazo con considerables repercusiones tanto para la madre como para el feto. Asimismo, se ha señalado que las mujeres que atraviesan con DMG tienen un 50% de probabilidad de desarrollar DM2 en los siguientes 10 años. Se sabe que uno de los principales factores de riesgo para la aparición de DMG es el sobrepeso y la obesidad, condiciones que, en México, tienen una prevalencia combinada del 75.6 % entre su población femenina. Se ha propuesto que el tejido adiposo a través de la secreción de adipocinas contribuye al aumento en la resistencia a la insulina, favoreciendo el desarrollo de la DMG; sin embargo, no existe consenso en torno a si la resistina y la lipocalina-2 tienen concentraciones diferenciales entre mujeres con embarazo sano y mujeres con DMG, y en la mayoría de los estudios no se han medido en el contexto de un perfil de adipocinas más completo. De ahí el interés por comparar los niveles circulantes de las adipocinas, adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adipsina, entre mujeres embarazadas sanas con mujeres que presentan DMG en el tercer trimestre del embarazo.

5. PREGUNTA CIENTIFICA

¿Existe una diferencia significativa en las concentraciones circulantes de adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adipsina entre mujeres embarazadas sanas y mujeres que presentan DMG en el tercer trimestre de embarazo, que nos pueda ayudar a inferir su papel en el desarrollo de la DMG?

6. HIPÓTESIS

Las concentraciones circulantes de adiponectina serán menores, mientras que las de leptina, resistina, lipocalina-2 y adipsina serán mayores en mujeres con DMG comparadas con mujeres con embarazo sano.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

- Comparar los niveles circulantes de adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adipsina entre mujeres embarazadas con y sin diabetes gestacional al término de la gestación.

7.2 Objetivos Particulares

- Determinar la concentración en sangre periférica de adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adipsina en pacientes con diabetes mellitus gestacional y embarazadas sanas mediante ensayos de detección multianalito.
- Identificar si existe diferencia significativa de los niveles circulantes de adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adipsina entre mujeres embarazadas con y sin diabetes gestacional al término de la gestación.
- Evaluar la corrección que existe entre peso e índice de masa corporal antes y al final del embarazo con la concentración de adipocinas.
- Determinar la correlación que existe entre las concentraciones de las cinco adipocinas.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 Diseño experimental

Estudio transversal comparativo

8.2 Tamaño de muestra

El tamaño de muestra para determinar diferencias en los niveles séricos de adipocinas entre los dos grupos de estudio se calculó empleando los valores de la media y desviación estándar de adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adiposina entre mujeres con DMG y embarazos sanos en las distintas publicaciones, utilizando la siguiente fórmula (33).

$$n = 2 \left[\frac{(Z\alpha - Z\beta)\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Dónde:

n: Tamaño de la muestra

Z α : Valor de Z para α de 0.05 = 1.96

Z β : Valor de Z para β de 0.20 = -0.84

σ : Desviación estándar

$\mu_1 - \mu_2$: Magnitud de la diferencia por demostrar

Tabla 1. Tamaño de muestra.

Adipocina	Referencia	n	SDG
Adiponectina	Siddiqui et al., 2017	23.9	32
Leptina	Tsiotra et al., 2018	21.4	38
Resistina	Siddiqui et al., 2017	30.7*	32
Lipocalina-2	Lou et al., 2014	11.1	38
Adipsina	Vejrazkova et al., 2016	8.05	28

Se muestra el resultado del análisis por adipocina para determinar el tamaño de muestra necesario para esta investigación, tomando en cuenta el número más alto se decidió que fueran por lo menos 30 pacientes. SDG: Semanas de gestación. * Valor más alto para tamaño de muestra.

8.3 Población de estudio

Población obstétrica derechohabiente del IMSS que ingresó a la unidad de tococirugía del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza y cumplió con los criterios de inclusión.

8.4 Criterios de selección:

8.4.1. Criterios de inclusión:

- Mujeres de 17 a 35 años.
- Gestación con feto único.
- Para el grupo control (TNG), pacientes con embarazo normotenso y euglucémico.
- Para el grupo DMG, pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios actuales de diagnóstico indicados por la ADA (6) y siguiendo el algoritmo del IMSS (7). El diagnóstico lo estableció el médico tratante.

8.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con trastornos hipertensivos no controlados
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes con patología concomitante (infecciones, enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, renales, endocrinas, oncológicas, etc.).
- Muestra insuficiente o de calidad no adecuada como lipémica o hemolizada.

8.5 Descripción del estudio

- Se invitó a mujeres embarazadas que cumplieran con los criterios de inclusión y que ingresaron a la unidad de tococirugía del Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del CMN La Raza a participar en el protocolo de investigación mediante una breve explicación de los objetivos del estudio y de las posibles consecuencias de la toma de muestra. Se les dio a firmar un consentimiento informado (**anexo 1**) y se tomó una muestra

de sangre periférica (aproximadamente 4 mL) a 75 embarazadas sanas (controles) y 42 con diagnóstico de DMG, momentos antes de la resolución del embarazo. También se les aplicó un cuestionario (**anexo 2**) y se revisó su expediente clínico para verificar sus datos y que cumplieran con los criterios de selección. Se aprovechó la consulta de dicho expediente para registrar el tratamiento que recibieron las mujeres con DMG, el cual se ratificó mediante el cuestionario realizado a la paciente. Las muestras fueron congeladas a -70 °C para que posteriormente se llevara a cabo la determinación de adipocinas en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas ubicada en el primer piso del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

8.6 Materiales y Equipos

8.6.1 Toma de muestra

La toma de muestra sanguínea fue realizada por la Q.F.B. Luz Elena Moreno González.

- Ligadura
- Vacutainer
- Tubos vacutainer rojos
- Aguja para vacutainer
- Algodón
- Toallas húmedas con alcohol isopropílico
- Parches

8.6.2 Acondicionamiento de muestras

- Centrifuga
- Tubos eppendorf de 0.6 mL
- Pipetas de transferencia

8.6.3 Análisis de muestras

Las muestras fueron procesadas en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de especialidades, CMN Siglo XXI, por la Q.F.B. Luz Elena Moreno González, la Dra. Renta Patricia Saucedo García y el Dr. Jorge Valencia Ortega.

- Pipetas ajustables con puntas capaces de suministrar 25 μ L a 1000 μ L
- Pipetas multicanal capaces de suministrar 5 μ L a 50 μ L o 25 μ L a 200 μ L
- Depósitos de reactivos o canaletas
- Tubos de eppendorf de 1.5 mL y 0.6 mL
- Tapa oscura para incubación y protección de luz
- Almohadillas absorbentes
- Mezclador de vórtice de laboratorio
- Sonicador o equivalente
- Agitador de placa de título ó equivalente
- Bloque de separación magnética o equivalente
- Equipo MAGPIX® con el software xPONENT de Corporación Luminex®

8.7 Método

8.7.1 Preparación de muestras de suero

1. Se dejó reposar la muestra por lo menos 30 min para formar el coágulo antes de la centrifugación durante 15 minutos a 3500 rpm.
2. Se separó el suero en alícuotas y se almacenaron a ≤ -70 °C, hasta su análisis.

Nota: El proveedor recomienda evitar 2 ciclos de congelación/descongelación de las muestras. También recomienda que las muestras que son descongeladas deban ser centrifugadas antes de usar para eliminar partículas.

8.7.2 Inmunoensayo

Para la determinación de los niveles séricos de las adipocinas: adiponectina, resistina, lipocalina-2 y adiposina se utilizó el kit HADK1MAG-61K panel 1 de adipocinas y para la determinación de leptina se utilizó el kit HADK2MAG-61K panel 2 de adipocinas (Milliplex Map, Billerica, MA, USA).

Nota: Se siguieron las especificaciones técnicas para cada kit utilizado.

1. Se le agregó a cada pocillo de la placa 200 μ L de tampón de ensayo, se selló y se mezcló en un agitador de placas durante 10 minutos a temperatura ambiente (20 - 25 °C).
2. Se decantó el tampón de ensayo y se eliminó la cantidad residual de todos los pocillos invirtiendo la placa y golpeándola de forma contundente sobre toallas absorbentes, varias veces.
3. Para preparar los puntos de la curva estándar. Se agregaron 25 μ L de cada estándar o control en los pozos apropiados. El tampón de ensayo se utilizó como blanco de reacción.
4. Se agregaron 25 μ L de muestra (en el caso del panel 1 de adipocinas las muestras se diluyeron 1: 400) en los pocillos de muestra.
5. Se agitó la botella de mezcla donde están contenidas las esferas con los anticuerpos y se adicionaron 25 μ L a cada pocillo. (Nota: Durante la adición, se agitó la botella de mezcla, cada 20 pozos para evitar que se asentaran).
6. Se cubrió la placa con un sellador de placa. Se protegió de la luz con una tapa oscura y se incubó con agitación orbital durante la noche (16 - 18 horas) a 4 °C.
7. Antes de retirar el sello, la placa se centrifugó, para asegurar que todo el contenido de los pocillos estuviera en el fondo.
8. Se retiró el sello y suavemente se colocó sobre el soporte metálico magnético, se dejó reposar por un minuto y se desechó de forma firme el contenido.
9. Se retiró el soporte magnético y se lavó la placa 3 veces con 200 μ L de buffer de lavado, repitiendo el paso anterior cada vez.

10. Se agregaron 50 μ L de anticuerpos de detección en cada pocillo. (Nota: Se atemperaron un tiempo antes de agregarlos).
11. Se selló y se protegió de la luz con la tapa oscura y se incubó con agitación orbital durante 1 hora a temperatura ambiente (20 - 25 °C)
12. Se repitió el paso 7, antes de continuar.
13. Se agregaron 50 μ L de estreptavidina-ficoeritrina a cada pocillo que contenían los 50 μ L de anticuerpos de detección.
14. Se selló y se protegió de la luz, se incubó con agitación en un agitador de placas durante 30 minutos a temperatura ambiente (20 - 25 °C).
15. Se repitió el paso 7, antes de continuar.
16. Se retiró suavemente el contenido del pozo y se lavó la placa 3 veces siguiendo el proceso de los pasos 8 y 9.
17. Se agregaron 100 μ L de Drive fluid que usa MAGPIX® a todos los pocillos.
18. Se resuspendió con ayuda un agitador de placas durante 5 minutos.
19. Se tomó lectura de la placa en el equipo MAGPIX® con el software xPONENT, al cual previamente se le realizó el mantenimiento de rutina, se verificó y se dieron de alta los parámetros de cada kit.
20. Los datos de las lecturas de fluorescencia y las conversiones a medidas de concentración se descargaron en un archivo de Excel para posteriormente ser analizados.

8.8 Análisis estadístico

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos cualitativos se expresan con n y %; los cuantitativos con la mediana \pm rango intercuartilico (IQR). Para evaluar diferencias de variables cualitativas entre los dos grupos de estudio se utilizó la prueba de Chi cuadrada. De las variables cuantitativas se evaluó la distribución con la prueba de Kolmogorov (controles) y Shapiro-Wilk (DMG), obteniendo que los resultados no tuvieron distribución normal, por lo cual se compararon con una prueba U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis multivariado para ajustar el efecto de las variables edad e IMC previo al embarazo sobre la concentración de las adipocinas, y un análisis estratificado para

evaluar el potencial efecto del tratamiento. La correlación entre las variables de estudio se evaluó con la prueba de Spearman y para interpretar la correlación se empleó la propuesta por Hernández Sampieri & Fernández Collado, 1998. (34) (**anexo 3**). Se consideró como significativo todo valor de $p < 0.05$.

9. RESULTADOS

Se compararon 75 mujeres embarazadas sanas (grupo control) y 42 con DMG, al término de la gestación. En la Tabla 2, se muestran las características clínicas de los dos grupos de estudio. Al evaluar y comparar diferentes factores de riesgo como el peso, el IMC, la edad, la paridad (porcentaje de primigestas), los antecedentes de macrosomía y familiares directos con DM2, se encontraron diferencias significativas, siendo mayores en mujeres con DMG.

Tabla 2. Características clínicas por grupo de estudio.

	Control n=75	DMG n=42
Edad – años	27 (22-31)	31.5 (28-35)*
Peso previo - kg	60 (54-65)	76 (62.75- 96)*
IMC previo - kg/m2	24.93 (22.8-26.9)	30.2 (26.12 -37.075)*
Edad gestacional al nacimiento - SDG	38.5 (38 -39.5)	38 (38-39)
Peso final – kg	70 (65 - 74.5)	84.5 (72 - 100.5)*
IMC final - kg/m2	29.4 (26.8 -31.5)	33.24 (30.5 - 40.72)*
Ganancia de peso - kg	10 (7 -12)	8 (4.5-11.75)
Paridad n (%)		
1er Gesta	25 (33.3%)	6 (14.3%)*
2da Gesta	20 (26.7%)	14 (33.3%)
≥ 3 Gestas	30 (40%)	22 (52.4%)
Antecedentes de macrosomía		
SI	0	7 (16.6%)*
NO	75 (100%)	35 (83.4%)*
Antecedentes de DMG		
SI	0	6 (14.3%)*
NO	75 (100%)	36 (85.7%)*
Antecedentes familiares con DM2		
Familia 1er Grado	9 (12%)	18 (42.9%)*
Negados	66 (88%)	24 (57.1%)*

Las características cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico, y las características cualitativas como número y porcentaje. * $p < 0.05$

Las características que no presentaron diferencia entre los dos grupos son las SDG y la ganancia de peso. Las pacientes que desarrollaron DMG recibieron tratamiento para controlar niveles de glucosa en sangre. En la tabla 3 se muestran el tratamiento, el número de pacientes que lo siguieron, así como el porcentaje que representan en la investigación. De las 42 mujeres que desarrollaron DMG, 15 (36%) se controlaron con dieta, mientras que 27 requirieron medicación, 18 (43%) metformina 850 mg, 4 (10%) insulina y 5 (12%) recibió tratamiento combinado metformina más insulina. El análisis estratificado no mostró efecto alguno del tratamiento en la concentración de las adipocinas.

Tabla 3. Tratamiento recibido por mujeres con DMG para el control glucémico.

Tratamiento	Mujeres (n)	%
Dieta	15	36
Metformina	18	43
Insulina	4	10
Metformina + insulina	5	12

La comparación de las concentraciones de adiponectina, leptina, resistina, lipocalina-2 y adiposina, entre los dos grupos, se muestra en la figura 9, en donde se evidencia que existe diferencia entre los dos grupos en el caso de adiponectina y adiposina, donde la concentración adiponectina fue menor y la de adiposina mayor en DMG. Se observa que no hay diferencia en las concentraciones de leptina, resistina y lipocalina-2 entre los dos grupos.

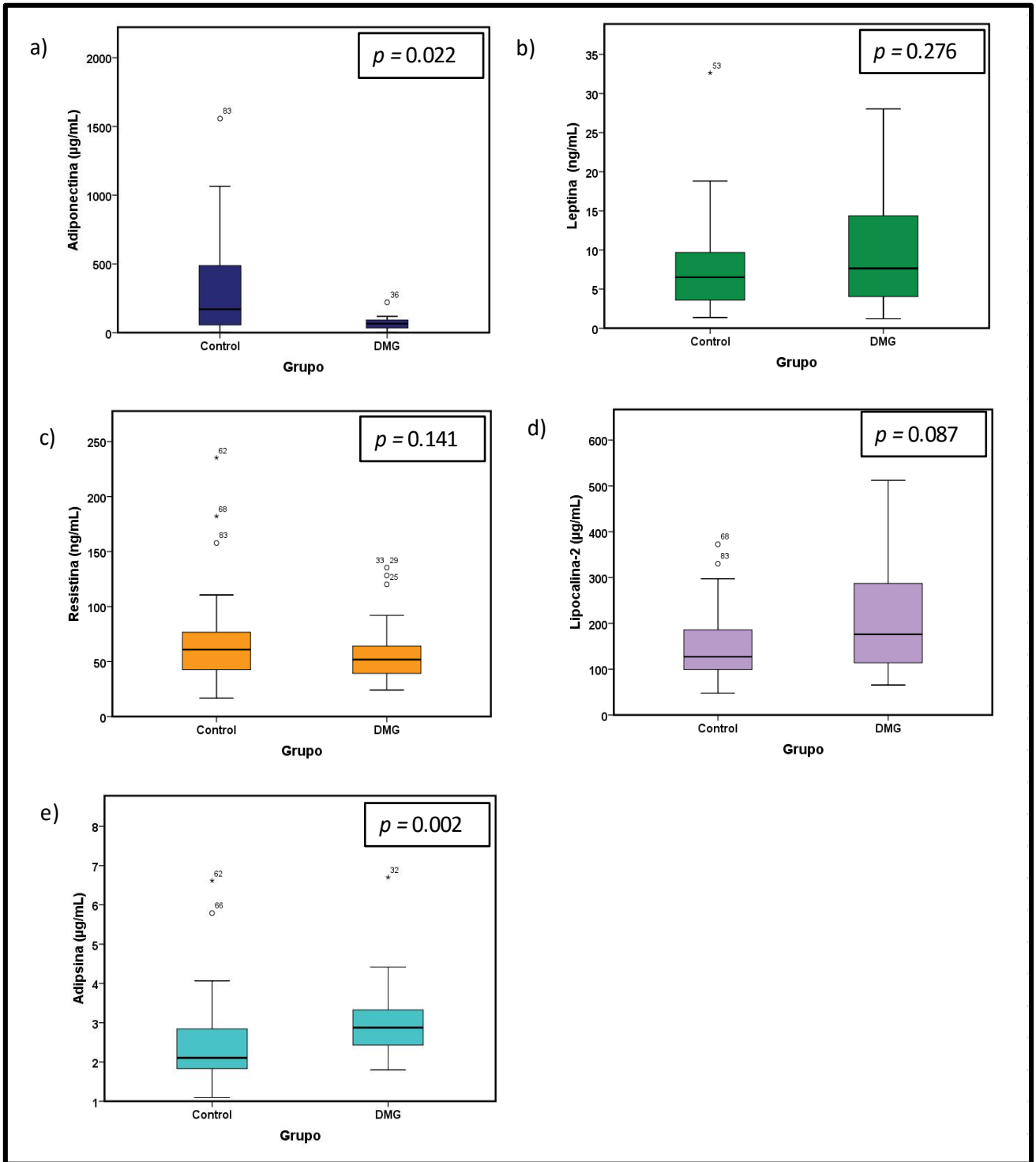


Figura 9. Comparación de los niveles de adipocinas entre los grupos de estudio. Adiponectina (a), leptina (b), resistina (c), lipocalina-2 (d) y adipsina (e). Significancia < 0.05

En el análisis multivariado, ajustando por edad e IMC previo al embarazo, las diferencias encontradas en adiponectina y adiposina se pierden entre los dos grupos (tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado ajustado por edad e IMC previo al embarazo para los niveles circulantes de adiponectina y adiposina.

	OR (I.C. al 95%)
Edad – años	1.178 (1.019-1.362) *
IMC previo - kg/m ²	1.2 (1.068-1.348) *
Adiponectina	0.819 (0.462-1.937)
Adiposina	0.914 (0.515-1.621)

Significancia < 0.05 (*)

Al correlacionar las concentraciones de adipocinas con el peso e IMC previo al embarazo y al término de este, se encontró que la concentración de adiponectina presenta correlación positiva media con el peso e IMC al inicio y término del embarazo (figura 10), sin embargo, solo es significativa con los datos previos al embarazo.

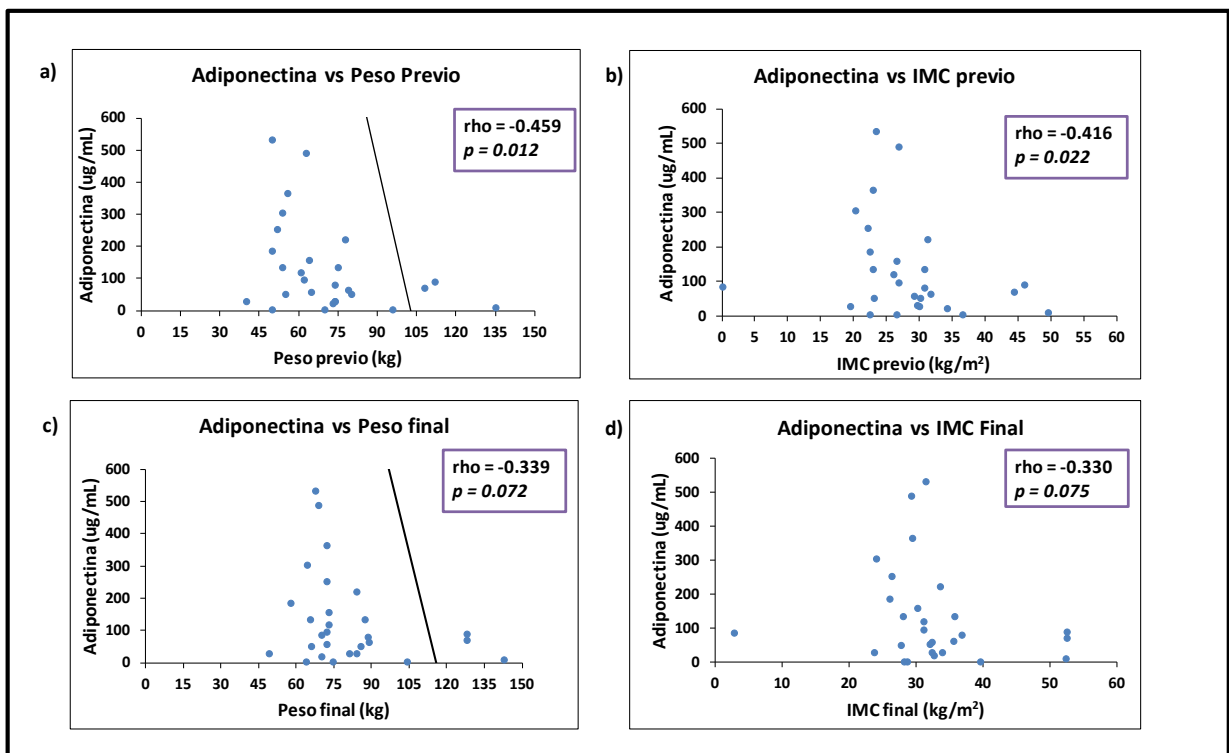


Figura 10. Correlaciones de adiponectina vs IMC y peso. a) y b) adiponectina vs peso e IMC previos al embarazo. c) y d) adiponectina vs peso e IMC al final del embarazo. Significancia $p < 0.05$

La concentración de leptina presenta una correlación positiva media con el peso e IMC antes de la gestación y con el peso al final de la gestación. En el caso del IMC al final de la gestación se encontró una correlación positiva considerable (figura 11). Esta correlación es significativa, lo cual indica que a mayor peso e IMC hay más secreción de leptina.

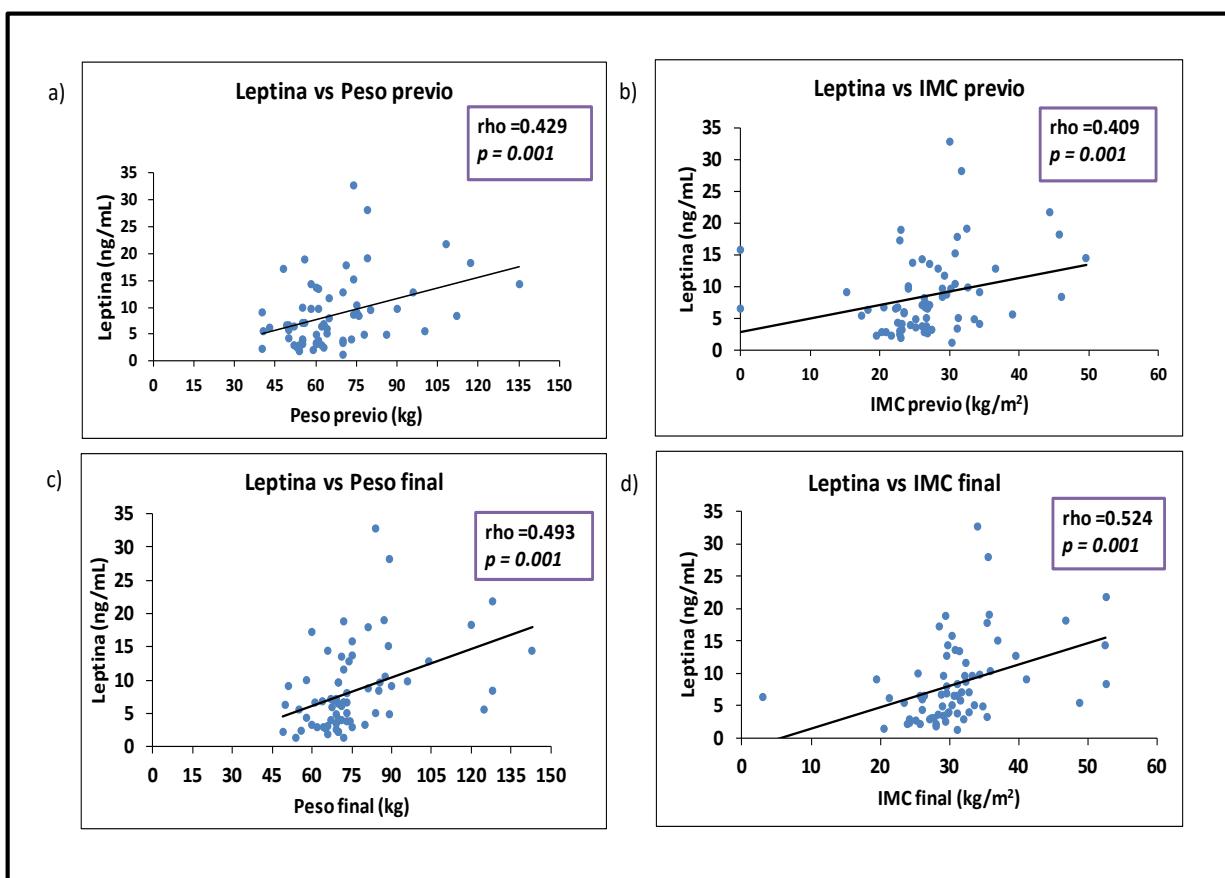


Figura 11. Correlaciones de leptina vs IMC y peso. a) y b) leptina vs peso e IMC previos al embarazo. c) y d) leptina vs peso e IMC al final del embarazo. Significancia $p < 0.05$

En la figura 12, se muestra que la concentración de resistina tiene una correlación débil con peso e IMC previo y al final del embarazo, y que no es significativa.

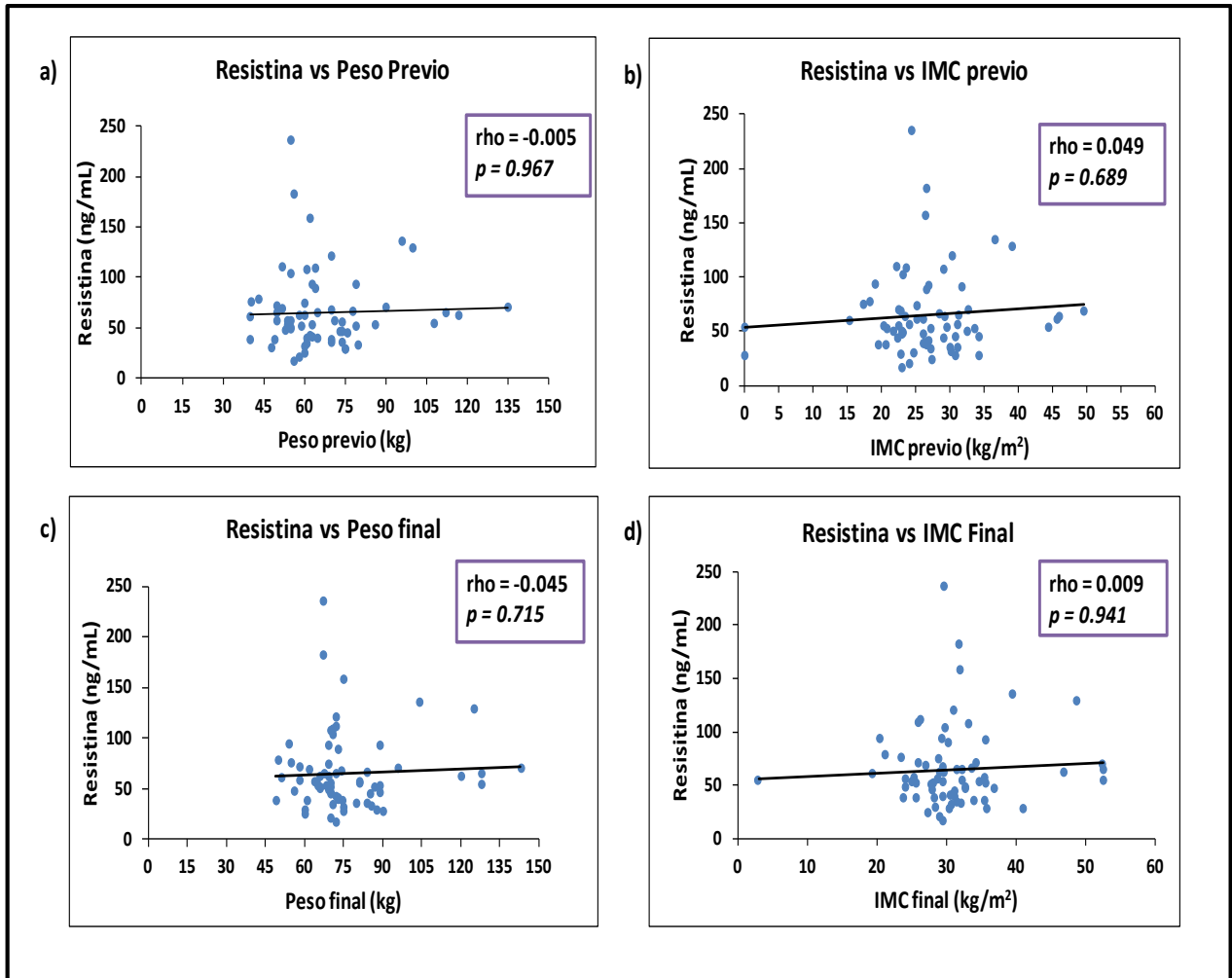


Figura 12. Correlaciones de resistina vs IMC y peso. a) y b) resistina vs peso e IMC previos al embarazo. c) y d) resistina vs peso e IMC al final del embarazo. Significancia $p < 0.05$

La lipocalina-2 presenta una correlación positiva débil con el peso e IMC previo y al final del embarazo (figura 13). No es una correlación significativa.

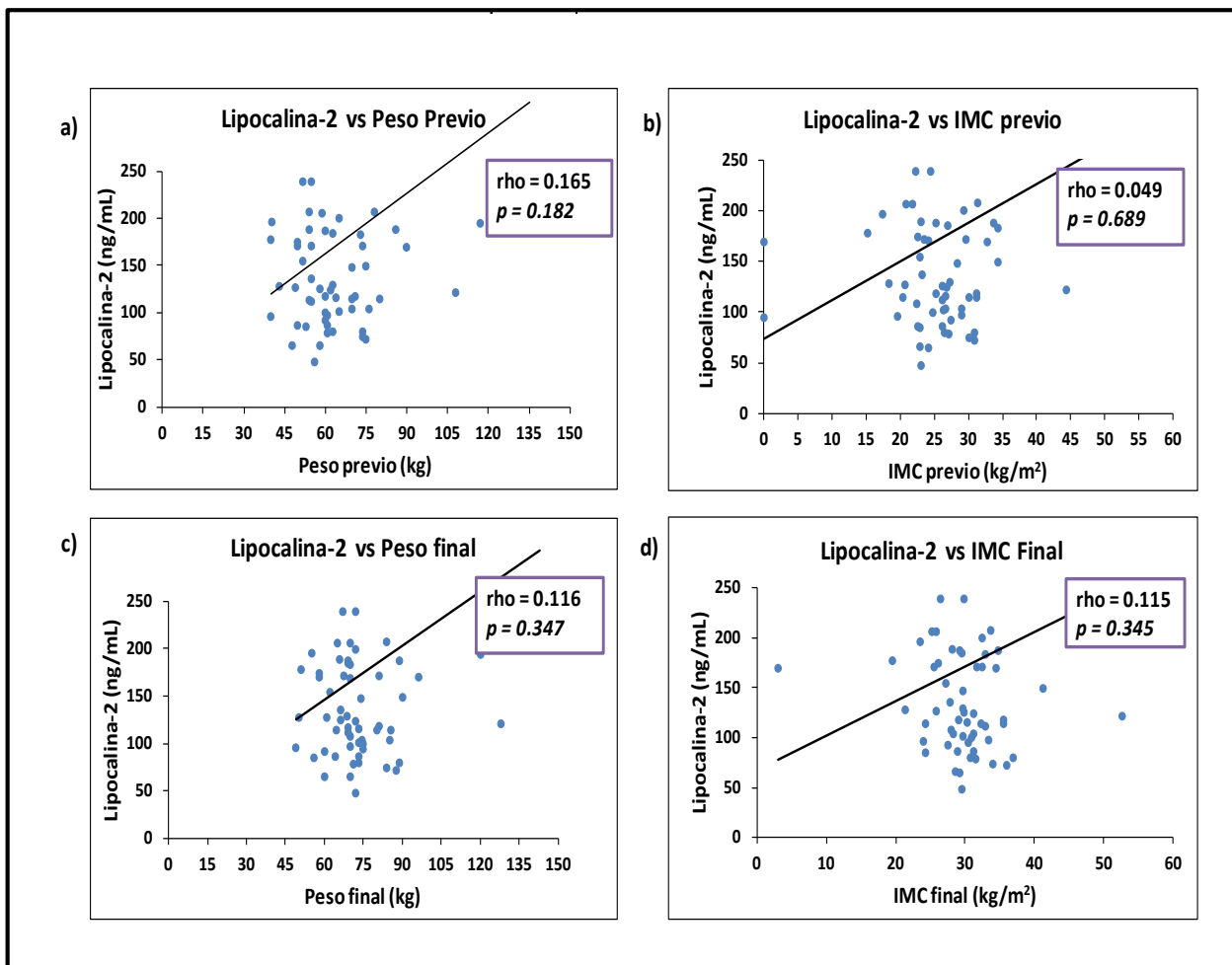


Figura 13. Correlaciones de Lipocalina-2 vs IMC y peso. a) y b) Lipocalina-2 vs peso e IMC previos al embarazo. c) y d) Lipocalina-2 vs peso e IMC al final del embarazo. Significancia $p < 0.05$

En el caso de la concentración de adipina, existe una correlación positiva media con el peso e IMC antes y al término de la gestación (figura 14), siendo más significativa la correlación con el IMC.

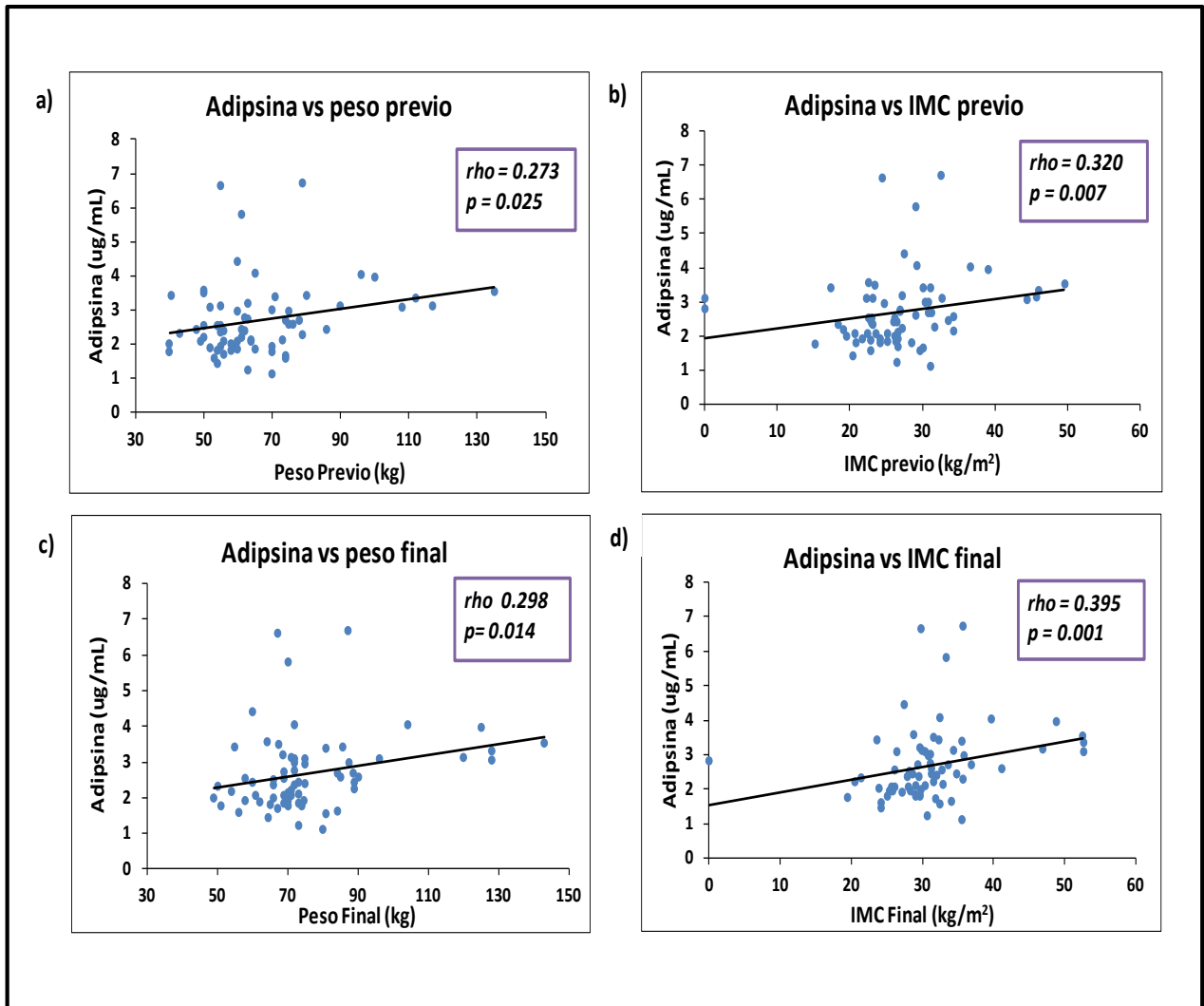
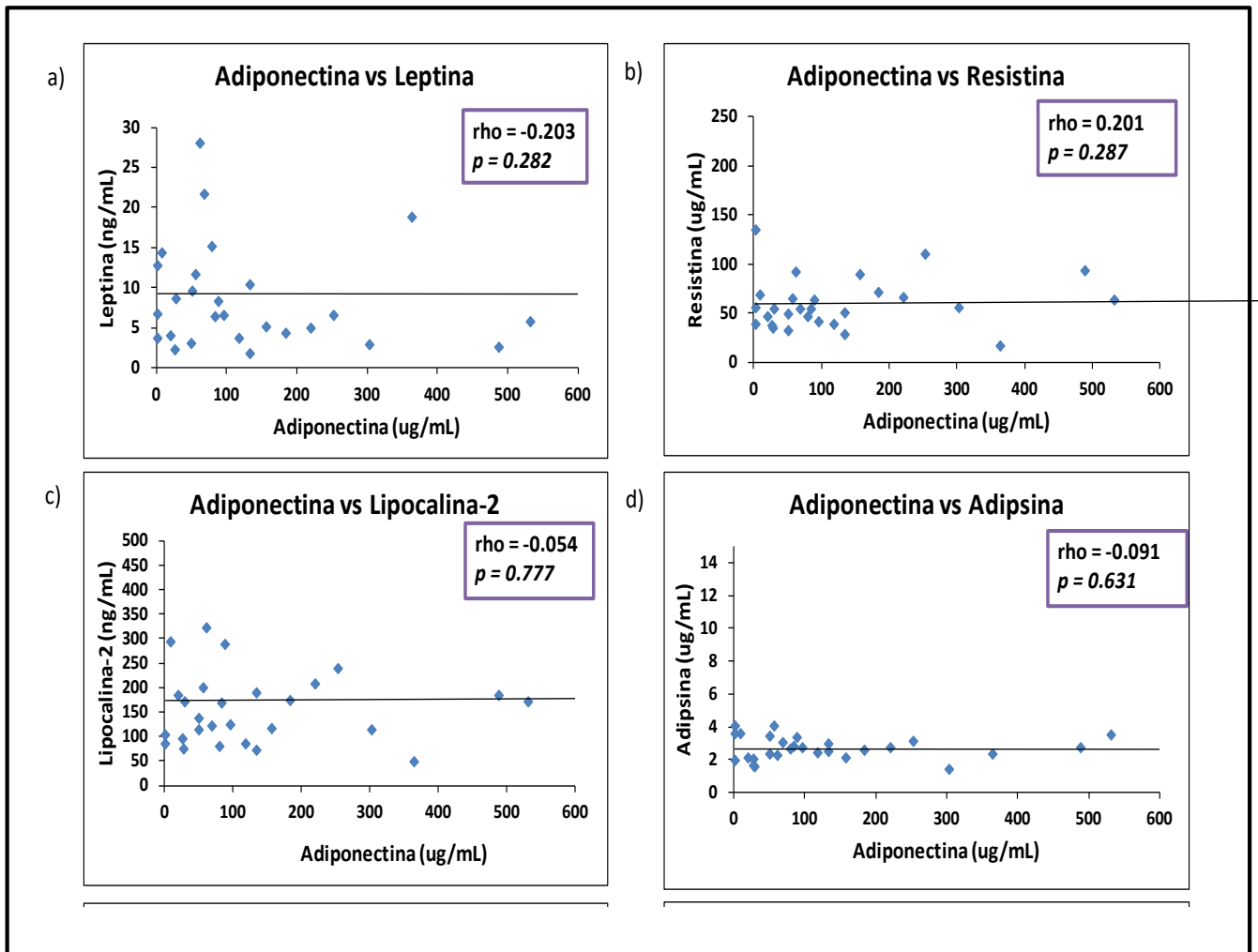


Figura 14. Correlaciones de adipina vs IMC y peso. a) y b) adipina vs peso e IMC previos al embarazo. c) y d) adipina vs peso e IMC al final del embarazo.

Por otra parte, al evaluar la correlación entre los niveles de las cinco adipocinas, se encontró que adiposina tiene una correlación positiva media con resistina, leptina y lipocalina-2. También entre lipocalina-2 y resistina existe una correlación positiva fuerte. (Figura 15).



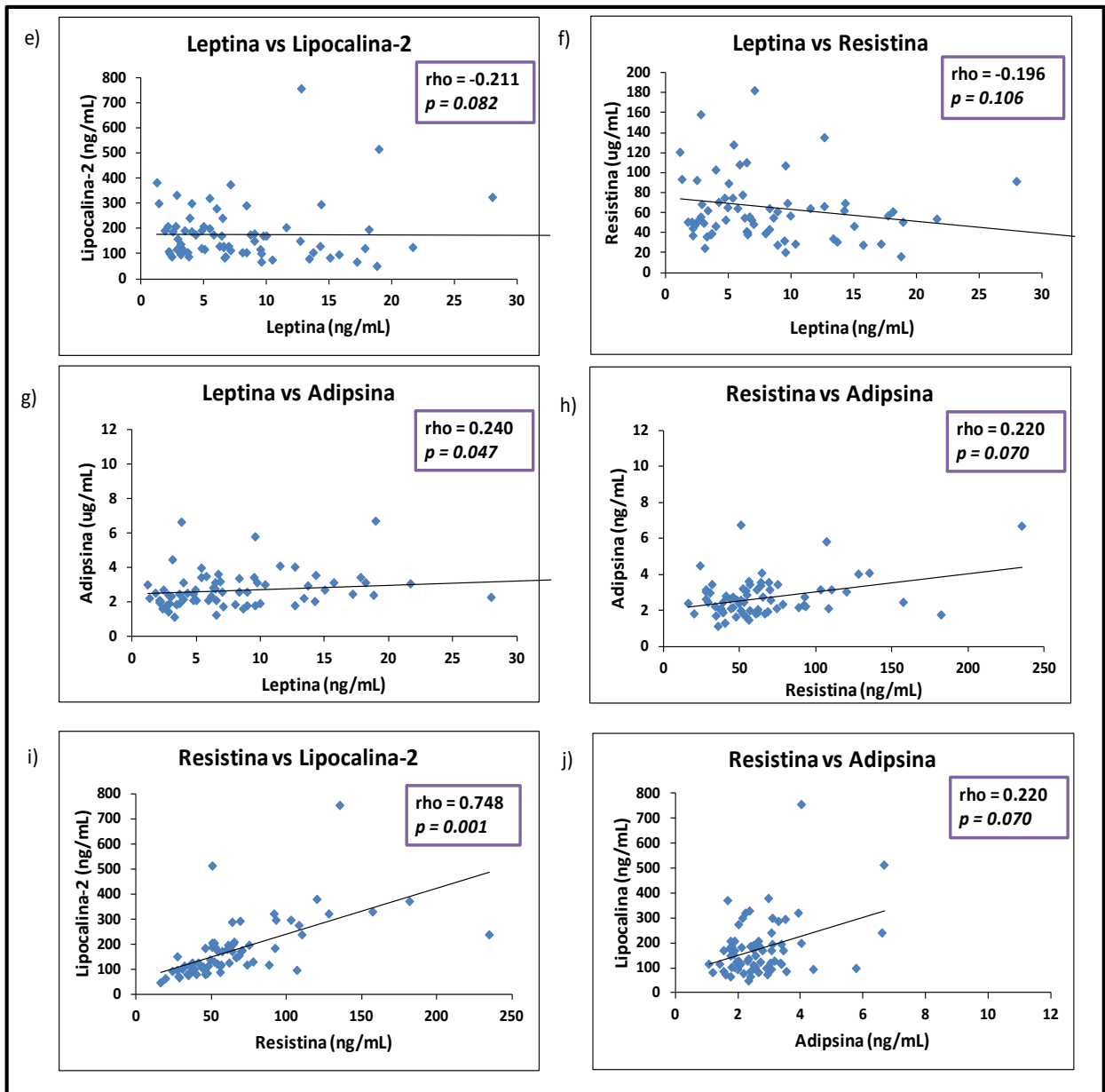


Figura 15. Correlaciones entre las cinco adipocinas, siendo significativas la correlación leptina-adipsina y resistina-lipocalina-2.

10. DISCUSIÓN

La prevalencia de la DMG ha ido aumentando en los últimos años. Tan solo en el 2017, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) reportó que el 16.2% de mujeres embarazadas sufrieron alguna hiperglucemia durante la gestación, y de estos casos el 86.4% fue debido a la DMG. (35) En México, se calcula que la prevalencia se encuentra entre 4% y 30% (2). El aumento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, condiciones de riesgo para el desarrollo de DMG, ha ido en aumento de forma alarmante. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad entre mujeres de 20 años y más es del 76.8% (3-4).

En este estudio se observó que las mujeres con embarazos sanos presentaban sobrepeso previo al embarazo ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), por otra parte, la mayoría de las pacientes con DMG presentaban obesidad grado 1 ($IMC \geq 30.0 \leq 34.9 \text{ kg/m}^2$), según la clasificación actual de la OMS (36-37), por lo que pudimos confirmar que la presencia de obesidad se relaciona con el desarrollo de la DMG. Ahora bien, otro factor predisponente al desarrollo de la DMG que se ha mencionado es la edad mayor a 35 años. En el estudio desarrollado por Flores et al., en 2014, se encontró que las pacientes con DMG en la frontera norte de México (Chihuahua) tenían una edad promedio de 29 años (38); en este estudio se encontró que la edad de las pacientes con DMG era mayormente de entre 31- 32 años. Esto sugiere que si bien la edad mayor a 35 años es un factor de riesgo, existen muchos casos en los que esta variable no es relevante.

Otro de los factores de riesgo que se ha indicado que predispone al desarrollo de DMG es el número de embarazos previos al desarrollo de la DMG, en el estudio realizado por Huillca et al., en 2016 en población peruana, donde el objetivo era ver la relación que pudieran tener la paridad con el riesgo de padecer DMG, observaron que en esta población existía una probabilidad tres veces mayor de desarrollar DMG en mujeres que habían tenido varios embarazos (39); en nuestros resultados, el porcentaje de primigestas fue estadísticamente mayor en el

grupo control, lo que representa un indicativo de que, en efecto, la multiparidad es un factor de riesgo para DMG.

Por otra parte, el presente estudio, así como en investigaciones realizadas previamente, se ha encontrado diferencia significativa con el antecedente de haber tenido hijos macrosomía previamente y ya haber desarrollado DMG en embarazos anteriores (39-41).

Históricamente, se ha considerado que las hormonas placentarias son los principales mediadores de la RI durante la gestación. En los últimos años, se ha demostrado que el tejido adiposo produce diversas adipocinas y que la mayoría de estas actúan como hormonas con funciones en la regulación del metabolismo materno y RI gestacional. El lactógeno placentario humano a menudo ha sido citado como la principal causa en la disminución de la sensibilidad a la insulina en el embarazo, debido a su producción a partir de la placenta y al aumento de las concentraciones con el avance de la gestación (15, 42). Actualmente, el papel de las adipocinas en el embarazo se ha correlacionado con los cambios en la sensibilidad a la insulina y el desarrollo de la DMG (5, 15-16, 20, 23, 26, 43-45).

La adiponectina es una adipocina producida casi exclusivamente por el tejido adiposo blanco, que desde su descubrimiento ha llamado mucho la atención pues se le han conferido múltiples propiedades benéficas como anti-esclerótica, cardioprotectora, antiinflamatoria, anti apoptótica y sensibilizadora de insulina (18). Esta última propiedad resulta de importancia en este estudio dado que una de las características presentes en el embarazo es la disminución en la sensibilidad a la insulina y/o aumento en la RI. El mecanismo que se ha propuesto para que la adiponectina tenga este efecto es que al unirse a sus receptores es capaz de activar a la proteína quinasa activada por mitógenos (AMPK), la cual favorece la captación de glucosa a nivel muscular, inhibe la gluconeogénesis hepática y aumenta la oxidación de los ácidos grasos en hígado y músculo (46). En trabajos anteriores en los que se han determinado los niveles circulantes y se han comparado mujeres con embarazos sanos versus con DMG, se ha encontrado que existe una concentración disminuida de adiponectina en este último grupo (5,

15, 19, 20, 22, 45). En los resultados obtenidos en este estudio también se encuentra esta diferencia entre los dos grupos, lo cual no es de extrañar considerando que se ha visto que a mayor grado de obesidad los niveles de adiponectina disminuyen. Sin embargo, al hacer el análisis multivariado ajustando por edad e IMC previo al embarazo esta diferencia se pierde. Ahora bien, al no tener una medición de adiponectina previo al embarazo no podemos hacer un análisis sobre el comportamiento de los niveles de esta adipocina a lo largo del embarazo.

La leptina, al igual que la adiponectina, es una adipocina ampliamente estudiada por la relación que tiene con la regulación del apetito y metabolismo energético. También se le han conferido efectos en el desarrollo gestacional y la fertilidad (19). Se ha sugerido que la leptina y la insulina podrían regularse mutuamente, la leptina inhibiendo la producción de insulina por el páncreas y la insulina promoviendo la producción de leptina por el adipocito en pacientes con obesidad y DM2 (47). Al unirse la leptina a su receptor LepRb, este se dimeriza y se asocia con el receptor de Janus quinasa 2 (JAK2) que se autofosforila, lo cual promueve el reclutamiento de proteínas esenciales para la transducción de señales entre las que destaca el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) y JAK2. También fosforila y activa al receptor de insulina 2 (IRS-2) y a su vez activa a las fosfoinositol 3-quinazas (IPK3) (48), siendo este el punto de unión con la vía de la insulina. Durante el embarazo, la insulinemia va en aumento, lo cual pudiera estar promoviendo la producción de leptina. Se ha documentado que durante el tercer trimestre de embarazo se presenta resistencia a la leptina en pacientes con DMG y que esta es parecida a la resistencia a la leptina que presentan mujeres no embarazadas con obesidad (21). Los niveles circulantes de leptina y su asociación con la DMG ha sido controversial, pues se ha visto en algunos casos que no hay diferencias con el grupo control (49-50) o que inclusive se encuentra disminuida (19, 51). También se ha propuesto como un biomarcador predictivo en el desarrollo de la DMG, determinando sus niveles antes de la semana 13 de gestación (19). La concentración de leptina hacia el final del embarazo con DMG aún no es clara, aunque la mayoría de los estudios coinciden en que está

umentada (5, 19, 20, 45). Los resultados que se obtuvieron en este estudio muestran que no hay diferencia al término del embarazo; sin embargo, se encontró una correlación positiva con el peso e IMC antes y al término de la gestación, confirmando que a mayor adiposidad mayor es la concentración de leptina.

La resistina es una adipocina que se ha asociado con la RI en la DM2 y obesidad (52). Se le ha involucrado en el reclutamiento de células inmunes y la secreción de factores proinflamatorios e interfiere con la señalización de la insulina (53). La forma que se ha propuesto en que la resistina promueve la RI es regulando la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, en macrófagos a través de una vía dependiente del NF- κ B. También se ha encontrado que desempeña un papel en la inflamación y la RI al unirse directamente a los receptores TLR4 en el hipotálamo para activar las vías de señalización de las quinasas c-Jun N-terminal (JNK) y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (54). Otra forma en la que altera la señalización de insulina es en los islotes pancreáticos al inducir la expresión de SOCS3 e inhibiendo la fosforilación de AKT, lo que conduce al deterioro de la secreción de insulina inducida por glucosa (44, 55). Durante el embarazo, se ha observado que los niveles de resistina varían, aumentando hacia el tercer trimestre. Los trabajos en los que se ha comparado la concentración de resistina en circulación entre embarazadas sanas y las que desarrollan DMG han sido controversiales, pues en algunos se reporta que no existe diferencia (43, 45) mientras que en otros reportan una mayor concentración de resistina en mujeres con DMG (44, 56-57) y esto lo relacionan con el grado de severidad de la enfermedad. En esta investigación no se encontró diferencia entre las dos poblaciones. Algo que se debe considerar es que las mujeres con DMG desde su diagnóstico reciben tratamiento para normalizar el nivel de glucosa, siendo la dieta y/o el uso de metformina como hipoglucemiante lo recomendado en la guía de práctica médica 2016 del IMSS (7). Aunque el análisis estratificado no mostró efecto de tratamiento en los niveles de adipocinas, lo cierto es que el tamaño de muestra es pequeño para tener una conclusión sólida respecto a esto.

La lipocalina-2 ha sido una adipocina que ha llamado la atención por su relación con la regulación energética. En los trabajos de Wang, et al., (58) y El-Mesallamy, et al., (59), se observó que el aumento de la lipocalina-2 es independiente al aumento del IMC y que se encuentra más relacionado con el grado de inflamación, pues se correlaciona con el aumento de TNF- α . Esta relación entre la lipocalina-2 y TNF- α también se encontró al comparar sus niveles en embarazadas sanas con embarazadas que padecían DMG (28). En este trabajo no se encontraron diferencias entre los dos grupos de estudio respecto a lipocalina-2, así mismo no se correlacionó la concentración con peso e IMC como en otros trabajos reportados; no obstante, Sweeting et al., 2017 (60), encontraron una fuerte relación entre la expresión de lipocalina-2 en tejido adiposo y la presencia de la DMG, lo que les dio pie a sugerir su participación en la resistencia a la insulina, puesto que los niveles de lipocalina-2 estaban más elevados en embarazadas que desarrollaron DMG en comparación con las que no la desarrollaban.

La adiposina es una adipocina poco estudiada en el desarrollo de la DMG. Vejrazkova et al., 2017 (61), encontraron que al realizar la curva de tolerancia a la glucosa y medir los niveles de adiposina a los mismos tiempos y condiciones que la glucosa, las pacientes con DMG tenían niveles más altos que las pacientes control, incluso que las pacientes no embarazadas con SOP que se caracterizan por tener cierto grado de RI, por lo que concluyen que la función de la adiposina está más relacionada con la disfunción de las células β del páncreas, que con la RI. Si bien en el análisis inicial de este trabajo se encontró que la concentración de adiposina es mayor en las mujeres con DMG, al hacer el análisis multivariado por edad y peso esta diferencia desaparece. Sin embargo, también se encontró que la adiposina tiene una correlación positiva media con el peso e IMC antes y al término de la gestación, lo que indica que la producción de adiposina está directamente relacionada con el grado de adiposidad. Lo JC, et al., 2014 (31), encontraron que la adiposina se correlaciona con el peso y el IMC en pacientes con DM2 y que se encuentra selectivamente inhibida en pacientes con obesidad que tenían deficiencia en las células β pancreáticas.

Al evaluar la relación entre las adipocinas se encontró una correlación positiva fuerte entre resistina y lipocalina-2, esto puede deberse a que la resistina se produce durante la diferenciación y reclutamiento de macrófagos M1 en la adipogénesis lo cual provoca una mayor producción de citocinas inflamatorias como TNF- α , el cuál promueve la producción de lipocalina-2.

Este trabajo presenta varias limitaciones en su diseño, al ser un estudio transversal se obtuvo una sola determinación en los niveles circulantes de las adipocinas, los cuales no podemos determinar con toda certeza si pudiesen ser afectados por el tratamiento que recibieron las mujeres con DMG o no. También el número de participantes es reducido y está limitado a un solo centro hospitalario.

11. CONCLUSIÓN

Al término del embarazo, las concentraciones de adiponectina fueron menores y las de adiposina fueron mayores en mujeres con DMG comparadas con el grupo de embarazadas sanas. Las concentraciones de leptina, resistina y lipocalina-2 no mostraron diferencia significativa entre los grupos. Cuando el análisis se ajustó por edad e índice de masa corporal peso previo al embarazo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de las adipocinas entre los grupos.

12.PERSPECTIVAS

La DMG es un padecimiento transitorio que suele resolverse al terminar el embarazo; no obstante, es un factor predisponente al desarrollo de la DM2, por lo cual es importante su estudio para mejorar el control glucémico durante el embarazo y prevenir el desarrollo de DM2 en la madre y el niño. Con base en esto, hacer un seguimiento longitudinal en el embarazo de los niveles de adipocinas como las presentadas en este trabajo, antes del diagnóstico de DMG, nos brindaría una mejor comprensión sobre la fisiopatología del padecimiento, una correlación con el grado de severidad y una perspectiva en el tratamiento.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Moyce B, Dolinsky V. Maternal β -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 5; 19(11): p. 3467.
- 2 Dainelli L, Prieto-Patron A, Silva-Zolezzi I, Sosa-Rubi SG, Espino y Sosa S, Reyes-Muñoz E, et al. Screening and management of gestational diabetes in Mexico: results from a survey of multilocation, multi-health care institution practitioners. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018 Apr 5; 11(1): p. 105-116.
- 3 Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, Santaella-Castell JA, Rivera-Dommarco J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020
- 4 Hernández-Ávila M, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy CNL, Gómez-Acosta L, Gaona-Pineda EB, Romero-Martínez M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe Final de resultados. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2016.
- 5 Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia.* 2006 Jun; 49(6): p. 1292-302.
- 6 Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Suppl 1. American Diabetes Association; 2019. Report No.: 42.
- 7 Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el Embarazo. Guía de práctica Clínica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, Secretaria de Salud; 2016. Report No.: IMSS-320-10.
- 8 Diabetes y Embarazo. Lineamiento técnico. México: Secretaria de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2017.
- 9 Rodas-Torres WP, Mawyin-Juez AE, Gómez-González JL, Rodríguez-Barzola CV, Serrano-Vélez DG, Rodríguez-Torres DA, et al. Gestational diabetes: Pathophysiology, diagnosis, treatment and new perspectives. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapeutica.* 2018 Enero; 37(3): p. 218-226.

10. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman J, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep; 89(9): p. 4678-84.
11. Goodarzi-Khoigani M MMSBMMH, Nadjarzadeh A, Mardanian F, Fallahzadeh H, Dadkhah-Tirani , A.. Prevention of Insulin Resistance by Dietary Intervention among Pregnant Mothers: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med.* 2017 Oct; 24(8): p. 85.
12. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag.* 2011 Mar; 1(2): p. 239-248.
13. Medina-Gómez G. Adaptaciones metabólicas maternas durante la gestación: el problema del sobrepeso y la obesidad. *SEBBM.* 2017 Mayo 20; 1(3): p. 62-63.
14. Barroso Peinado A. Trabajo fin de grado, mecanismos moleculares asociados a la inflamación, obesidad y resistencia a la insulina. 2019 Junio..
15. de Gennaro G, Palla G, Battini L, Simoncini T, Del Prato S, Bertolotto A, et al. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Sep; 35(9): p. 737-751.
16. Ballesteros M, Simón I, Vendrell J, Ceperuelo-Mallafre V, Miralles R, Albaiges G, et al. Maternal and cord blood adiponectin multimeric forms in gestational diabetes mellitus: a prospective analysis. *Diabetes Care.* 2011 Nov; 34(11): p. 2418-23.
17. Pascolutti R, Kruse AC, Erlandson SC, Burri DJ, Zheng S. Mapping and engineering the interaction between adiponectin and T-cadherin. *J Biol Chem.* 2020; 295: p. 2749-2759.
18. Lima MM, Rosa FJ, Marín A, Romero-Vecchione E. El sistema cardiovascular. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2009; 7(3): p. 3-9.
19. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Jan; 76(1): p. 2-11.
20. Xu J, Zhao Y, Chen Y, Yuan X, Wang J, Zhu H, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in

gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014; 2014: p. 12.

21. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Maymó J, Dueñas J, Varone C, Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Jan; 53(1): p. 15-28.
22. Gómez-Romero P, Alarcón-Sotelo A, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. La adiponectina como blanco terapéutico. *Med. interna Méx*. 2017 Dic; 33(6): p. 770-777.
23. Wójcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, Woźniak L, Cypryk K. The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynol Pol*. 2014; 65(2): p. 134-42.
24. Yang Y, Xiao M, Mao Y, Li H, Zhao S, Gu Y, et al. Resistin and insulin resistance in hepatocytes: Resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2009 Jun; 63(5): p. 366-374.
25. Doruk M, Uğur M, Oruç A, Demirel N, Yildiz Y. Serum adiponectin in gestational diabetes and its relation to pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug; 34(6): p. 471-5.
26. Hu S, Chen M, Tan H. Maternal serum level of resistin is associated with risk for gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2019 Mar 6; 7(5): p. 585-599.
27. Zhou Y, Zhang M, Guo W, Yu M, Xue K, Huang S, et al. Expression of resistin protein in normal human subcutaneous adipose tissue and pregnant women subcutaneous adipose tissue and placenta. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2006; 26(3): p. 288-291.
28. Lou Y, Wu C, Wu M, Xie C, Ren L. The changes of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in plasma and its expression in adipose tissue in pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Apr; 104(1): p. 136-42.
29. Abella V, Scotece M, Conde J, Gómez R, Lois A, J P, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases. *Biomarkers*. 2015; 20(8): p. 565-571.

30. Stepan H, Philipp A, Reiche M, Klostermann K, Schrey S, Reisenbüchler C, et al. Serum levels of the adipokine lipocalin-2 are increased in preeclampsia. *J Endocrinol Invest*. 2010 Oct; 3(9): p. 629-632.
31. Lo J, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger I, Moede T, et al. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*. 2014 Jul 3; 158(1): p. 41-53.
32. Zhou Q, Ge Q, Ding Y, Qu H, Wei H, Wu R, et al. Relationship between serum adipsin and the first phase of glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different glucose tolerance. *J Diabetes Investig*. 2018 Sep; 9(5): p. 1128-1134.
33. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación educ. médica*. 2013 Dic; 2(8): p. 217-224.
34. Mondragón-Barrera M. Uso de la correlación de Spearman en un estudio de intervención en fisioterapia. *Rev. MC*. 2014 Dic; 8(1): p. 98-104.
35. Federation ID. <https://idf.org/52-about-diabetes/450-types-of-diabetes.html>. [Online].; 2018 [cited 2019 Nov].
36. WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweigh>. [Online].; 2020 [cited 2020 Ene].
37. WHO. <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/#:~:text=La%20OMS%20define%20el%20sobrepeso,igual%20o%20superior%20a%2030>. [Online].; 2020 [cited 2020 Ene].
38. Flores-Padilla L, Solorio-Páez IC, Juana MR, Trejo-Franco ML. Embarazo y obesidad: riesgo para desarrollo de diabetes gestacional en la frontera norte de México. *Gaceta Médica de México*. 2014 Mar; Suppl 1(73-8): p. 150.
39. Huilca-Briceño A. Multiparity as a Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus. *Rev. cuba. obstet. ginecol*. 2016 abr-jun; 42(2): p. 189-198.
40. Olmos P, Rigotti A, Busso D, Berkowitz L, Santos J, Borzone G, et al. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Oct; 22(10).

41. Hashemipour S, Haji-Seidjavadi E, Maleki F, Esmailzadehha N, Movahed F, Yazdi Z. Level of maternal triglycerides is a predictor of fetal macrosomia in non-obese pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Pediatr Neonatol*. 2018 Dec; 59(6): p. 567-572.
42. Palani S, Joseph NM, Tegene Y, Zacharia A, Marew T. Gestational Diabetes. A review. *JGTPS*. 2014; 5(2): p. 1673-1683.
43. Lobo T, Torloni M, Mattar R, Nakamura M, Alexandre S, Daher S. Adipokine levels in overweight women with early-onset gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2019 Feb; 42(2): p. 149-156.
44. Siddiqui K, George T, Nawaz S, Shehata N, El-Sayed A, Khanam L. Serum adipokines (adiponectin and resistin) correlation in developing gestational diabetes mellitus: pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jun; 34(6): p. 502-506.
45. Tsiotra P, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis S, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2018 Mar; 101: p. 157-166.
46. Fragoso-Iñiguez S, Coello-Coutiño P. La AMPK y la homeostasis energética. *REB*. 2008; 27(1): p. 3-8.
47. Almanza-Pérez C, Blancas-Flores G, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar FJ, Cruz M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes. Artículo de revisión. *Gac Méd Méx*. 2008; 1(144): p. 535-542.
48. Goldenberg D, Santos JL, Hodgson MI, Cortés VA. Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina. Artículos de revisión. *Rev Med Chile*. 2014; 142: p. 738 - 747.
49. Choi S, Kwak S, Youn B, Lim S, Park Y, Lee H, et al. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug; 93(8): p. 3142-8.
50. Lea R, Howe D, Hannah L, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod*. 2000 Aug; 6(8): p. 763-9.

51. Simmons D, Breier B. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinular axis in offspring. *Diabetes Care*. 2002 Sep; 25(9): p. 1539-44.
52. Valero P, Souki A, Arraiz N, Prieto C, Cano C. Resistina y otras adipoquinas: papel en la obesidad. In Bermúdez- Pirela V, Herazo-Beltrán Y. Aspectos básicos en obesidad. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2018. p. 19-59.
53. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2015: p. 1-9.
54. Benomar Y, Gertler A, De Lacy P, Crépin D, Hamouda HO, Riffault L, et al. Central Resistin Overexposure Induces Insulin Resistance Through Toll-Like Receptor 4. *DIABETES*. 2013; 62: p. 102-114.
55. Siddiqui K, George TP. Resistin role in development of gestational diabetes mellitus. Review. *Biomarkers in medicine*. 2017; 11(7): p. 579-586.
56. Bagci H, Melekoglu R, Gursu M, Akyol A, FG. B. Associations between serum levels of adiponectin and resistin and metabolic parameters in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2018; 45(4): p. 539-543.
57. Huang H, Xiao L, Wang A, Gu J, Ke H, Yan Y, et al. Correlation of resistin expression in maternal serum and subcutaneous adipose tissue with insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9(9): p. 18721-18727.
58. Wang Y LKKESGZJTACWWNXJHRXA. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. *Clin Chem*. 2007 Jan; 53(1): p. 34-41.
59. El-Mesallamy HO HNSA. Effect of obesity and glycemc control on serum lipocalins and insulin-like growth factor axis in type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2013; 50(5): p. 679-685.
60. Sweeting AN, Appelblom H, Ross GP, Wong J, Kouru H, Williams PF, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus: A clinical model based on maternal demographic parameters. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 127: p. 44-50.

61. Vejrazkova D, Lischkova O, Vankova M, Stanicka S, Vrbikova J, Lukasova P, et al. Distinct response of fat and gastrointestinal tissue to glucose in gestational diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Physiol Res*. 2017 May 4; 66(2): p. 283-292.

14. ANEXOS

Anexo 1: Carta consentimiento informado.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	COMPARACION DE NIVELES CIRCULANTES DE OMENTINA-1, DE SU EXPRESION EN TEJIDO ADIPOSEO VISCERAL Y DE SU RELACION CON PROCESO INFLAMATORIO ENTRE MUJERES EMBARAZADAS CON Y SIN DIABETES GESTACIONAL
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	
Número de registro:	R-2018-785-026
Justificación y objetivo del estudio:	<p>La diabetes gestacional es la diabetes del embarazo. Es una enfermedad en la que durante el embarazo se elevan los valores de azúcar (glucosa) en la sangre. Si no se trata, la diabetes gestacional puede causar problemas en la madre y el bebé. Por lo general desaparece después de tener al bebé; pero la mujer corre más riesgo de tener diabetes más adelante en la vida. Las mujeres con exceso de peso antes de embarazarse tienen mayor propensión a desarrollarla. Cuando hay un exceso de peso se acumula grasa a la altura de la cintura. Esta grasa produce unas sustancias llamadas hormonas que viajan por la sangre a otros sitios donde ejercen distintas acciones. Se piensa que estas sustancias están alteradas cuando hay un exceso de peso y que están implicadas en la aparición de diabetes gestacional. De ahí nuestro interés en estudiar a estas sustancias en la grasa acumulada a la altura de la cintura y en sangre en mujeres a las que se les realiza cesárea para el nacimiento de sus hijos.</p> <p>Este estudio pretende comparar distintas hormonas en sangre y en la grasa ubicada a la altura de la cintura entre mujeres que tienen diabetes en el embarazo y embarazadas sin diabetes gestacional a las que se les realiza cesárea para el nacimiento de sus bebés.</p>
Procedimientos:	Toma de muestra de sangre venosa de alguno de sus brazos antes de la realización de la cesárea, cuando se obtenga sangre para sus estudios de rutina ordenados por su médico y obtención de grasa a la altura de la cintura durante la cesárea, después del nacimiento de su hijo, antes de cerrar el corte realizado a su piel. La cantidad de sangre obtenida será equivalente a dos cucharadas soperas y la cantidad de grasa será equivalente a una cucharadita.

Posibles riesgos y molestias:	Los riesgos y molestias asociados con la toma de la muestra de sangre son dolor en el sitio donde se coloca la aguja y la aparición de moretones. En cuanto a la recolección de la grasa a la altura de la cintura, el ginecólogo la obtiene durante la cesárea y no requiere ningún tipo de corte adicional en su piel ni en ningún otro órgano, por lo cual no representa ningún riesgo adicional al de la cesárea.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Directamente usted no obtiene ningún beneficio de este estudio, sólo colaborará a aumentar el conocimiento científico sobre la diabetes gestacional.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le proporcionará información actualizada sobre tratamientos actuales o que surjan durante la investigación
Participación o retiro:	Usted es libre de participar o no en el estudio sin represalias. Se le brindarán respuestas a cualquier duda y tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	No se identificará su identidad en las presentaciones o publicaciones que surjan de este estudio, sus muestras se identificarán con claves y todos los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma confidencial.
<p>En caso de colección de material biológico (si aplica):</p> <p><input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra.</p> <p><input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> Si autorizó que se me tomen muestras para este y otros proyectos.</p>	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	En caso de algún daño causado por la investigación se dispone de tratamiento médico
Beneficios al término del estudio:	Proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Renata Patricia Saucedo García, matrícula 99091877, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913
Colaboradores:	<p>Dra. Lizbeth Chinolla Arellano, matrícula 99383968, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, Tel. 57245900 Ext. 23710</p> <p>Dra. Mary Flor Díaz Velázquez, matrícula 99151381, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, Tel. 57245900 Ext. 23710</p> <p>Dr. Edgar Mendoza Reyes, matrícula 11494794, Hospital de Ginecología y Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional La Raza, Tel. 57245900 Ext. 23710</p> <p>Dr. Marcelino Hernández Valencia, matrícula 8404321, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913</p> <p>Dra. Lourdes Basurto Acevedo, matrícula 8973806, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Tel. 56276913</p>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

Anexo 2: Hoja de recolección de datos

Nombre: _____	Folio: _____
Número de Afiliación: _____	Edad: _____ Fecha: _____
Referida por: _____	Número telefónico: _____
Escolaridad _____	
Ocupación: _____	FUR: _____ SDG: _____
Diagnóstico: Grupo Control () DMG ()	Fecha Dx de DMG: _____
Alguna complicación en el embarazo: _____	Tratamiento: _____
Presión Arterial: _____ (mm/Hg) FC: _____	FR: _____ Fecha: _____
Gestas: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____	Alergias: _____ Cuáles: _____
Alguno de sus hijos pesó más de 4 kg: _____	
Alguno de sus hijos presentó alguna malformación: _____	
Antecedente de mortalidad neonatal: _____	
Peso previo al embarazo: _____ (kg) Talla: _____ (m)	IMC: _____
Peso actual: _____ (Kg)	IMC: _____
Ganancia de peso: _____ (Kg)	
Presento Infecciones en Vías Urinarias durante su embarazo:	(SI) (NO) Cuántas veces: _____
Presento Infecciones vaginales durante su embarazo:	(SI) (NO) Cuántas veces: _____
Otras infecciones:	Tratamiento: _____
Antecedentes de DMG: (SI) _____ (NO) _____	En cuántos embarazos _____
Familiares con DM2: (SI) _____ (NO) _____ Padres: _____	Hermanos: _____ Quién: _____
Recibió tratamiento para DMG: (SI) (NO) Cuál: _____	Inicio: _____ Terminó: _____
Tipo de dieta: _____	Inicio: _____ Terminó: _____
Tipo de insulina: _____	Inicio: _____ Terminó: _____
Actividad física: _____	
Tomó Vitaminas o suplementos (SI) (NO) Cuáles: _____	_____

Desde cuándo: _____

Actividad física previa al embarazo: (SI) (NO)

Cuál: _____

Días a la semana: _____

Desde cuándo: _____

Hasta: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

ANTECEDENTES

HEREDITARIOS

Tuberculosis: (SI) (NO) Tipo:

Tuberculosis: (SI)(NO)

Hipertensión: (SI) (NO)

Hipertensión: (SI)(NO)

Preeclampsia: (SI) (NO) Tipo:

Preeclampsia: (SI)(NO)

Cardiopatías: (SI) (NO) Cuál

Cardiopatías: (SI)(NO)

Nefropatías: (SI) (NO) Cuál

Nefropatías: (SI)(NO)

Presenta ovario poli quístico:

Otras:

Otra

MOTIVO DE LA CESÁREA:

Peso del bebe: _____ (Kg) Talla: _____

Anomalía: _____

Sexo: (Mujer) (Hombre) FC: _____ FR: _____ PC: _____

PT: _____

PA: _____ Pie: _____ Apgar: _____

Capurro: _____

Anexo 3. Tabla 2. Rangos para interpretar el grado de correlación entre dos variables no paramétricas.⁴⁰

RANGO	RELACIÓN
-0.91 a -1.00	Correlación negativa perfecta
-0.76 a -0.90	Correlación negativa muy fuerte
-0.51 a -0.75	Correlación negativa considerable
-0.11 a -0.50	Correlación negativa media
-0.01 a -0.10	Correlación negativa débil
0.00	No existe correlación
+0.01 a +0.10	Correlación positiva débil
+0.11 a +0.50	Correlación positiva media
+0.51 a +0.75	Correlación positiva considerable
+0.76 a +0.90	Correlación positiva muy fuerte
+0.91 a +1.00	Correlación positiva perfecta