



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"PREDICCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL A PARTIR DEL EFECTO CUMULATIVO DE VARIANTES GENÉTICAS COMUNES Y VARIABLES CLÍNICAS EN MUJERES MESTIZAS-MEXICANAS"**

**TESIS:**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**  
**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**  
**DRA MARÍA OCHOA PADILLA**

**ASESOR:**  
**M EN C. PAOLA VÁZQUEZ CÁRDENAS**  
**DRA. ALEJANDRA HERRERA ORTIZ**

**CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

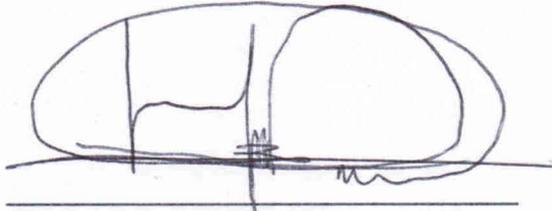
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros  
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Méndez  
Subdirector de Investigación Biomédica

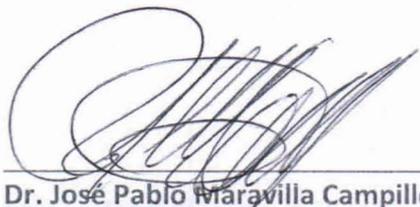


Dr. Jorge Román Audifred Salomón  
Jefe de la División de Ginecología y Obstetricia

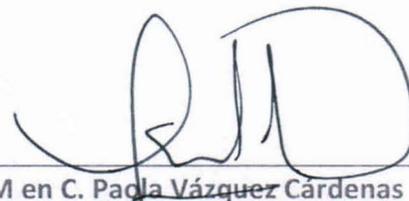


Dra. Alejandra Herrera Ortiz  
Asesor metodológico y Médico Adscrito de la División de  
Ginecología y Obstetricia

Este trabajo de tesis con número de registro: 11-65-2018 presentado por la Dra María Ochoa Padilla y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis M en C. Paola Vázquez Cárdenas, con fecha agosto de 2018 para su impresión final.



**Dr. José Pablo Maravilla Campillo**  
Subdirector de Investigación Biomédica

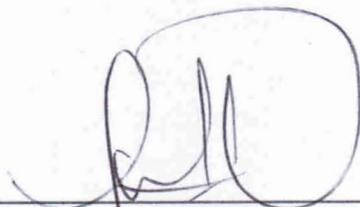


**M en C. Paola Vázquez Cárdenas**  
Investigador Principal

**“PREDICCIÓN DE DIABETES GESTACIONAL A PARTIR DEL EFECTO CUMULATIVO DE VARIANTES GENÉTICAS COMUNES Y VARIABLES CLÍNICAS EN MUJERES MESTIZAS-MEXICANAS”**

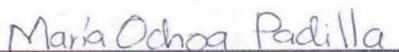
Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Ginecoobstetricia bajo la dirección de **M en C. Paola Vázquez Cárdenas** con el apoyo de la **Dra. Alejandra Herrera Ortiz** y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

**COLABORADORES:**



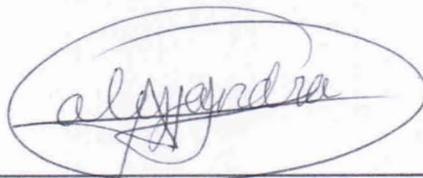
---

**M en C. Paola Vázquez Cárdenas**  
**Investigador Principal**



---

**Dra María Ochoa Padilla**  
**Investigador Asociado Principal**



---

**Dra. Alejandra Herrera Ortiz**  
**Investigador Asociado**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres por ser mis guías y por a su apoyo incondicional en cada etapa de mi formación profesional.

A mis hermanos Ramón Alejandro, Ubaldo y René, por su compañía y por lo todo lo que cada uno me ha ido enseñando.

A mi esposo Abraham por estar siempre a mi lado e impulsarme a ser cada vez mejor.

A Denisse, Janeth y Edilia, por su amistad y porque a pesar de la distancia, sé que siempre están.

A la Dra Paola Vázquez por su gran esfuerzo y dedicación en la elaboración de esta tesis.

A todos mis maestros y compañeros con los que he compartido a lo largo de mi formación.

Este trabajo fue posible por la valiosa colaboración de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Especialmente, se agradece la colaboración de la Dra. Ma. Teresa Tusié Luna, la Dra. Hortensia Moreno Macías, la TS. Maribel Rodríguez Torres y la LIBB. Julia Carrasco-Zanini Sánchez.

Este proyecto se realizó con recursos otorgados por CONACyT. Financiamiento FOSSIS-2015-01-262077 y FOSSIS-2010-01-13826.

## ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS
9. FIGURAS

## 1.RESUMEN

**Palabras clave.** Diabetes gestacional; predicción; mestizas-mexicanas; polimorfismos; variantes genéticas.

**Introducción.** La Diabetes Gestacional es un problema de salud pública. El 70.8% de las mujeres en edad reproductiva padecen sobrepeso u obesidad, estas se han identificado como una población de riesgo para el desarrollo de Diabetes Gestacional. No obstante, el uso de dicho factor como predictor ha sido poco eficiente. Por lo tanto, el desarrollo de modelos de predicción a partir de variantes genéticas y factores de riesgo clínico, permitirá identificar a la población de riesgo y por ende un manejo preventivo adecuado.

**Objetivo general.** Determinar el valor predictivo de las variantes genéticas rs2237892, rs7903146, rs13342232, rs10811661, rs12779790, rs13266634, rs4402960, y rs8050136 agrupadas en un puntaje de riesgo genético y de las variables clínicas conocidas como predictores de Diabetes gestacional.

**Materiales y métodos.** Se realizó un análisis secundario de datos obtenidos a partir de dos estudios previos, Se incluyó a 370 mujeres embarazadas de entre 18 a 39 años, mestizo-mexicanas, que participaron en los protocolos *11-86-2010* y *11-93-2015*. y que otorgaron consentimiento para el uso de sus muestras y datos para análisis secundarios.

Se tomaron dos muestras de sangre en ayuno de 12 horas para su congelación y posterior procesamiento. De la muestra se suero se evaluó perfil de lípidos y glucosa, mientras que la muestra de sangre se utilizó para extracción de DNA. Se realizó la CTOG en la semana de gestación 24 a la 28, para el diagnóstico de DG de acuerdo con los criterios establecidos por Carpenter y Coustan. Se analizó un grupo de 8 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) previamente asociados a DT2 y/o DG (KCNQ1 [rs2237892], TCF7L2 [rs7903146], SLC16A11 [rs13342232], CDKN2A/B [rs10811661], CDC123/CAMK1D [rs12779790], SLC30A8 [rs13266634], IGF2BP2 [rs4402960], FTO [rs8050136]) mediante sondas TaqMan®. Adicionalmente, se genotipificaron 32 marcadores informativos de ancestría

distribuidos uniformemente en todo el genoma, que no se encuentran en desequilibrio de ligamiento y que han sido previamente validados para corregir por estratificación de poblaciones en estudios de asociación genética.

**Resultados.** Al realizar el análisis estadístico, se observó que los parámetros clínicos valorados en cada paciente, como edad al momento del diagnóstico y obesidad pregestacional aumenta el riesgo 2.7 veces de presentar DG, así mismo el antecedente familiar de diabetes tipo II aumenta el riesgo 1.6 veces, la edad materna avanzada aumentando el riesgo 4.5 veces para padecer DG y la alta paridad lo aumenta 2.9 veces.

Se realizaron dos modelos para la predicción de diabetes gestacional, uno con variables clínicas y otro incluyendo variables genéticas en un score de riesgo genético ponderado (GRS). El primer modelo tuvo un área bajo la curva de 0.7799. Del segundo modelo se obtuvo un área bajo la curva de 0.7852 y un OR del GRS 0.027 con un valor de p de 0.060.

### **Conclusiones.**

La inclusión de variantes genéticas en un GRS a un modelo de predicción para Diabetes Gestacional no incrementa el valor predictivo de manera significativa para diabetes gestacional. Por el contrario, el IMC y la edad materna siguen siendo las variables predictoras más relevantes

## 2. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Gestacional (DG) se define como intolerancia a los carbohidratos que se presenta por primera vez durante el embarazo. En México se ha reportado que la prevalencia es de entre 3 y 19.6%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de la población de estudio (1).

El desarrollo de este desorden metabólico se asocia con desenlaces adversos maternos, fetales y neonatales tanto a corto como a largo plazo. La hiperglucemia durante el embarazo confiere un riesgo incrementado a las causantes principales de mortalidad materna como infecciones, polihidramnios, distocia y hemorragias post-parto (2). Adicionalmente, entre el 20 y 50% de las mujeres con DG desarrollan Diabetes Tipo 2 (DT2) en un plazo de cinco años (3). Por otra parte, también se asocia con abortos espontáneos, óbitos, malformaciones congénitas, lesiones durante el nacimiento, hipoglucemia neonatal y Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (2), así como con repercusiones a largo plazo en la descendencia. Las condiciones intrauterinas adversas causan adaptaciones permanentes en el metabolismo del feto que le permiten sobrevivir durante el embarazo pero lo hacen propenso a desarrollar DT2, obesidad y enfermedades cardiovasculares en su vida adulta (4-6). Esto último se conoce como el fenómeno de programación metabólica fetal (7).

A pesar de que se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual se desarrolla DG, involucra una falla en la expansión de las células  $\beta$  pancreáticas y aumento en la secreción de insulina para contender con el estado fisiológico de resistencia a la insulina que se establece a partir de la segunda mitad del embarazo (8).

Actualmente se reconocen ciertos factores de riesgo para el desarrollo de DG como edad materna avanzada, obesidad pregestacional, multiparidad, antecedentes familiares de DT2 y antecedentes de productos macrosómicos entre otros (9). No obstante, modelos predictivos basados en dichos factores no identifican eficientemente a las pacientes con DG. Incluso modelos con combinaciones de factores de riesgo, han resultado en sensibilidades

más altas pero especificidades bajas (10). La etnicidad es un factor de riesgo importante, particularmente poblaciones con ancestría nativa americana tienen una mayor prevalencia de DT2 y DG (11-13), lo cual podría atribuirse a factores genéticos. Adicionalmente, dado a las similitudes fisiológicas entre DT2 y DG, es posible que ambas patologías compartan un fondo genético común.

En contraste con la DG, las bases genéticas de DT2 han sido ampliamente estudiadas en diversas poblaciones, mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés). Algunos estudios, incluso han elucidado asociación de variantes comunes de riesgo a DT2 con DG como son TCF7L2 (rs7903146), MTNR1B (rs10830962, rs10830963), IGF2BP2 (rs4402960, rs1470579), KCNJ11 (rs5219), CDKAL1 (rs7754840, rs7756992), KCNQ1 (rs2237892, rs2237895), GCK (rs4607517), CDKN2A/2B (rs2383208, rs10811661), SRR (rs391300), HHEX (rs1111875, rs5015480, rs7923837), SLC30A8 (rs13266634), TCF2 (rs7501939) (14, 15). Sin embargo, dado a que algunos alelos de riesgo para DT2 identificados mediante GWAS no se han podido replicar en poblaciones con ancestría nativa americana, es importante evaluar variantes de riesgo conocidas en poblaciones con distintos fondos genéticos (16).

Así, a pesar de que se han identificado algunas variantes genéticas que se asocian a DG, se desconocen sus valores predictivos y cómo estos se comparan con el poder predictivo de factores de riesgo clínicos conocidos considerando la ancestría en la población mestiza-mexicana.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que la Diabetes Mellitus (DM) es el tercer problema de salud pública más importante a nivel global, mientras que en México, a partir del año 2000, la DM ocupa el primer lugar como causa de muerte general (21). La Diabetes Gestacional es parte de uno de los cuatro grupos de esta patología, y sus repercusiones a largo plazo tanto en las madres como en su descendencia, la han hecho un problema de salud pública.

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, el 70.8% de las mujeres en edad reproductiva padecen sobrepeso u obesidad (22), las cuáles se ha identificado como una población de riesgo para el desarrollo de DG. No obstante, el uso de dicho factor como predictor ha sido poco eficiente.

El objetivo general de nuestro estudio fue determinar el valor predictivo de las variantes genéticas rs2237892, rs7903146, rs13342232, rs10811661, rs12779790, rs13266634, rs4402960, y rs8050136 agrupadas en un puntaje de riesgo genético y de las variables clínicas conocidas como predictores de Diabetes Gestacional (edad materna, multiparidad, IMC pregestacional).

Como objetivos específicos se replicaron las asociaciones individuales de las variantes genéticas rs2237892, rs7903146, rs13342232, rs10811661, rs12779790, rs13266634, rs4402960, y rs8050136 con la DG. Así mismo se determinó el efecto cumulativo de las variantes genéticas rs2237892, rs7903146, rs13342232, rs10811661, rs12779790, rs13266634, rs4402960, y rs8050136 asociadas a riesgo de DG en mujeres mestizo-mexicanas a partir de la generación de un puntaje de riesgo genético ponderado (GRS).

### **3. Materiales y métodos**

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, transversal. Se trata de un análisis secundario de datos a partir de dos estudios previos con diseño longitudinal.

Los datos se obtuvieron de las muestras de 370 pacientes mestizo-mexicanas (nacidas en México, no pertenecientes a comunidades indígenas, que hablan español y que tienen padres y abuelos mexicanos) del servicio de gineco-obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", incluidas en los protocolos *11-86-2010* y *11-93-2015*.

La descripción detallada del diseño de estudio para cada una de las dos cohortes ha sido reportada ampliamente en sus respectivos protocolos sometidos y aprobados por el

comité de Ética e Investigación del Hospital Gea González. Se describen brevemente a continuación:

Cohorte 1. Procedente del proyecto “Búsqueda de genes de susceptibilidad para el desarrollo de la Diabetes Gestacional en mujeres mestizas mexicanas, a través del mapeo por *admixture* y el análisis de expresión génica global en placenta y tejido adiposo” (registro 11-86-2010). Realizado de 2010 a 2013. Se trató de un estudio observacional, longitudinal. Se reclutaron 750 pacientes embarazadas de entre 18 y 39 años, que se encontraran en la semana 24-28 de gestación. El muestreo incluyó al Hospital Gea, el Hospital Nacional 20 de noviembre, el CIMIGen y el INPer. Esta muestra incluye 342 mujeres normoglucémicas y 408 pacientes con diabetes gestacional.

Cohorte 2. Procedente del proyecto “Identificación de patrones de metilación de DNA y de expresión génica tejido-específicos asociados a la diabetes gestacional: impacto sobre la regulación epigenética de la función placentaria y en el crecimiento y metabolismo neonatal” (registro 11-93-2015). Iniciado en 2015 y vigente hasta diciembre 2018. Se trata de un estudio observacional, longitudinal. Hasta el momento, se han reclutado 159 de las 192 pacientes embarazadas de entre 18 y 39 años, que se encontraran en la semana 4-14 de gestación (32 pacientes con DG). La CTOG se realizó entre las semanas 24 y 28 de gestación.

Todas las pacientes firmaron un formato de consentimiento informado previo a la realización de cualquier interrogatorio o toma de muestra. Ambas cartas de consentimiento informado incluyen el uso de los datos para análisis ulteriores.

Una vez firmado, las pacientes fueron interrogadas para el llenado de la hoja de recolección de datos, se les realizaron mediciones antropométricas y se tomaron dos muestras de sangre en ayuno de 12 horas (una en un tubo con EDTA y otra en un tubo con gel separador de suero) para su congelación y posterior procesamiento. De la muestra se suero se evaluó perfil de lípidos y glucosa, mientras que la muestra de sangre se utilizó

para extracción de DNA. Se realizó la CTOG en la semana de gestación 24 a la 28, para el diagnóstico de DG de acuerdo con los criterios establecidos por Carpenter y Coustan. Se registraron los valores de glucemia en ayuno, al minuto 60, 120 y 180 posterior a la carga oral de glucosa.

El DNA genómico se obtuvo de las muestras de sangre total de cada paciente utilizando kits comerciales (Qiagen). Se utilizó la plataforma de Quant Studio de Life Technology para la genotipificación de las variantes genéticas de riesgo. Se analizará un grupo de 8 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) previamente asociados a DT2 y/o DG (KCNQ1 [rs2237892], TCF7L2 [rs7903146], SLC16A11 [rs13342232], CDKN2A/B [rs10811661], CDC123/CAMK1D [rs12779790], SLC30A8 [rs13266634], IGF2BP2 [rs4402960], FTO [rs8050136]) mediante sondas TaqMan®.

Adicionalmente, se genotipificaron 32 marcadores informativos de ancestría distribuidos uniformemente en todo el genoma, que no se encuentran en desequilibrio de ligamiento y que han sido previamente validados para corregir por estratificación de poblaciones en estudios de asociación genética.

El cálculo de tamaño de la muestra necesario para el análisis secundario propuesto se hizo utilizando el programa Quanto v1.2.4 (23). Para el cálculo se utilizaron los rangos de las frecuencias alélicas y tamaños de efecto previamente reportados para las distintas variantes de riesgo (tabla 1) (20).

Se utilizaron como parámetros una prevalencia de DG del 12%, un poder estadístico de 80% y una alfa de 0.00625 considerando una corrección por Bonferroni para 8 comparaciones (8 variantes genéticas seleccionadas).

La diferencia que se espera encontrar entre los grupos es de: 0.072 a 0.088 el rango de variación de ambos casos: 0.02 a 0.04. Con nivel alfa de 0.00625 y potencia de la prueba de 0.080. Número de grupos 2 (DG y normoglucémicos). Número de casos por grupo 185 (N=370).

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (rango, media, mediana, desviación estándar y porcentajes) para determinar las características del grupo de DG como el de mujeres normoglucémicas. Se hizo estadística descriptiva de las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, semana gestacional durante la CTOG.

Se confirmó la asociación individual de las variantes genéticas con DG, se calculó la razón de momios mediante modelos de regresión logística utilizando como covariables de ajuste la edad, número de gestas, IMC, semana de gestación de la CTOG y el porcentaje de ancestría nativa americana. Se consideró un valor de  $p$  de 0.00625 como estadísticamente significativo, considerando una corrección por Bonferroni para 8 comparaciones (8 variantes genéticas seleccionadas).

Se construyó un puntaje de riesgo genético ponderado (GRS) sumando el número de alelos de riesgo (0, 1 o 2) de cada SNP que se asoció de forma independiente con la DG, se consideraron los coeficientes de dichas regresiones y se multiplicaron por el número de alelos de riesgo (0, 1, 2) de cada variante seleccionada. Para evaluar mejor el valor potencial de GRS ponderado en la predicción del riesgo, se examinó la asociación del puntaje del GRS con la DG usando regresión logística, controlando por las covariables (edad, número de gestas, IMC, componente de ancestría nativa americana y semanas de gestación de la CTOG).

#### 4. RESULTADOS

Nuestro estudio contó con una muestra de 370 mujeres embarazadas entre las semanas 24 a 28 de gestación, divididas en dos grupos, pacientes con diabetes gestacional y normoglucémicas. En el grupo de diabetes gestacional se encontró lo siguiente: la media de edad al momento del diagnóstico fue de 33.8 años, con una desviación estándar de 5.6 años, media de IMC de 27.7 kg/m<sup>2</sup> con una desviación estándar de 4.9, ancestría nativa con una media de 0.6628% +/- 0.15156. En las pacientes normoglucémicas observamos una media de edad al momento del diagnóstico de 27.6 +/- 6.8 años, IMC de 24.9 kg/m<sup>2</sup> +/- 0.59, ancestría nativa de 0.6825 % +/- 0.15, encontrado una diferencia estadísticamente significativa sólo en la edad al momento del diagnóstico al comparar ambos grupos (tabla 1).

Las variables categóricas comparadas en ambos grupos fueron; Edad materna avanzada, obesidad pregestacional, alta paridad y antecedente familiar de diabetes mellitus, encontrando en el grupo de pacientes con diabetes gestacional las siguientes proporciones; 51.8%, 27.5%, 55% y 77.8% que corresponden respectivamente a cada variable antes mencionada, siendo estadísticamente significativa todas las comparaciones entre ambos grupos (tabla 1).

De las 8 variantes genéticas seleccionadas, sólo se contó con datos suficientes de cuatro. Las variantes genéticas analizadas fueron los siguientes SNP; rs4402960, rs7903146, rs2237892 y rs13342232. Estas variantes no tuvieron diferencias en frecuencia genotípica o alélica estadísticamente significativa entre ambos grupos (tabla 2).

Las variables que obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa fueron las siguientes; Edad al momento del diagnóstico, obesidad pregestacional (aumentando el riesgo 2.7 veces de presentar DG), antecedente de diabetes tipo II (aumentando el riesgo 1.6 veces de DG), edad materna avanzada (aumentando el riesgo 4.5 veces de DG), alta paridad (aumentando el riesgo 2.9 veces de DG) esta última variable tuvo además un aumento directamente proporcional al número creciente de gestas, observando que a la séptima y octava gestación el riesgo incrementa a 100%.

En el análisis de regresión logística univariado la variable que mejor predice el desarrollo de diabetes gestacional fue la edad al momento del diagnóstico con un área bajo la curva de 0.755 e intervalos de confianza al 95% de 0.706 a 0.804.

Se realizaron dos modelos de regresión logística multivariado para determinar la predicción de diabetes gestacional, uno con variables clínicas y otro incluyendo variables genéticas. El modelo de regresión logística de variables clínicas incluyó lo siguiente; IMC, edad al momento del diagnóstico y número de gestas, dicho modelo tuvo un área bajo la curva de 0.7799 con un OR de 1.09, 1.14, 1.13, y un valor de p de 0.001, 0.001 y 0.207 para cada variable respectivamente (figura 1).

El modelo de regresión logística de variables clínicas y genéticas incluyó además del IMC, edad al momento del diagnóstico y número de gestas, el score de riesgo genético (GRS), del cual se obtuvo un área bajo la curva de 0.7852 y un OR del GRS 0.027 con un valor de p de 0.060 (figura 2).

En la comparación de ambos modelos se obtuvo una p de 0.1877 lo cual es estadísticamente no significativo (figura 3).

## 5. DISCUSIÓN

El estudio de la susceptibilidad genética que incrementa la probabilidad de que se presente la DG a nivel poblacional se ha enfocado en el análisis de variantes genéticas comunes en los genes identificados como de riesgo para la DT2. Estos trabajos se realizan en general, con diseño transversal comparando las frecuencias entre un grupo de mujeres con DG y un grupo de mujeres normoglucémicas. Los estudios genéticos en relación a la DG con diseño longitudinal son escasos y la mayoría se enfoca en el entendimiento de sus bases metabólicas. A la fecha, sólo hay tres reportes donde se replican en poblaciones europeas y asiáticas, algunas de las variantes inicialmente asociadas a la DT2. Ninguno de estos estudios aborda la inferencia individual a nivel de riesgo o bien, la utilidad clínica del conjunto de variantes asociadas a la DG.

Para población mestiza mexicana, caracterizada por aquellas mujeres nacidas en México, no pertenecientes a comunidades indígenas, que hablan español y que tienen padres y abuelos mexicanos, existen poca evidencia. En particular, en la población de nuestro Hospital, se realizó el estudio titulado "Identificación de genes de riesgo para la diabetes gestacional utilizando mapeo por admixture y análisis de expresión génica global en placenta y tejido adiposo" (11-86-2010) se identificaron genes y variantes de riesgo para el desarrollo de DG en población mexicana. Este estudio implicó la revisión de la literatura para la selección de las variantes genéticas de tipo SNPs a incluir en el análisis. La selección de SNPs se realizó con base en su asociación previa con DG o bien, con patologías relacionadas con la DG (DT2, obesidad, dislipidemias) y en estudios de asociación al genoma completo (GWAS) en poblaciones caucásicas.

En ese trabajo, estudiamos 176 variantes alélicas de tipo SNP, identificadas en poblaciones europeas. Seis de las variantes resultaron ser de riesgo para la población mestiza mexicana. Los haplotipos de variantes en los genes TCF7L2 (CTTC: rs7901695, rs4506565, rs7903146, rs12243326;) y KCNQ1 (TTT: rs2237892, rs163184,

rs2237897) se asociaron significativamente a la DG, considerando la corrección por estratificación poblacional tal como se requiere para los estudios de asociación genética en poblaciones mestizas. Esta exploración inicial para la identificación de variantes genéticas que incrementan el riesgo de DG en nuestra población, nos sugirió que, aunque la DT2 y la DG tienen mecanismos fisiopatológicos similares dado a un fondo genético común, puede haber otros mecanismos independientes que estén involucrados. En este estudio, analizamos si los SNPs seleccionados para nuestro trabajo tenían una predicción adecuada para el desarrollo de DG. Algunos investigadores como Cho *et al.*, 2009, Lauenborg *et al.*, 2009 y Shaat *et al.*, 2005 reportaron que las variantes alélicas que confieren riesgo a DT2 podían estar asociadas también con la DG. Sin embargo, en un estudio previo en nuestra población, se demostró que las variables génicas por sí solas no conferían un riesgo significativo para DG. En nuestro estudio observamos resultados similares, las variables genéticas en el análisis univariado no se relacionan con adecuada predicción de DG, por su parte, el efecto cumulativo mostrado en un score de riesgo genético con estos SNP, mejora la predicción de DG, obteniendo un área bajo la curva cercana a 0.8, sin embargo, comparándolo con el modelo de predicción clínica no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa, por lo cual no recomendamos realizar de manera rutinaria la determinación de SNPs en el seguimiento de mujeres embarazadas para predecir DG. Esto puede explicarse ya que a pesar de tener dichos SNP, el desarrollo de DG está en relación a un proceso multifactorial, en el cual influye la epigenética.

En este estudio, propusimos utilizar 4 SNPs que se han replicado tanto en GWAS como en estudios dirigidos en población mestiza-mexicana para evaluar su efecto cumulativo sobre el riesgo a DG, sin embargo, al realizar el análisis de estos, observamos que sólo dos SNP tuvieron una asociación significativa para predecir el desarrollo de DG, formando con estos el score de riesgo genético.

Como se ha comentado, existen factores clínicos con una asociación importante al desarrollo de DG. Nosotros encontramos que las variables mayormente asociadas fueron; edad materna avanzada, IMC y número de gestas.

En cuanto al factor edad materna avanzada; se sabe que entre más edad tenga un individuo, mayor la probabilidad de desarrollar DM; dado que ha estado más expuesto a condiciones ambientales adversas y como parte del proceso de envejecimiento, se pierde masa y función pancreática. En nuestra población de estudio la edad avanzada se relacionó a un aumento de 4.5 veces el riesgo de desarrollar DG, confirmando lo reportado en la literatura.

El IMC guarda relación con la resistencia a la insulina, entre mayor el IMC mayor la probabilidad de generar resistencia a la insulina, aumentan los depósitos de grasa central, indicador de riesgo para la resistencia a la insulina y DM y disminuye la función de las células beta pancreáticas. Nosotros encontramos un aumento de riesgo de 2.7 veces de presentar DG.

En cuanto al número de gestas, se puede explicar ya que el embarazo es un estado diabetogénico por la producción de algunas hormonas a nivel placentario, esto aunado a la ganancia de peso en cada embarazo y que algunas mujeres no regresan a peso basal previo a embarazarse llegando con mayor peso a la siguiente gesta, así, generan resistencia a la insulina como se explicó en el párrafo previo. En nuestro estudio encontramos un incremento directamente proporcional entre el número de gestas y el desarrollo de DG. Siendo en gesta 7 y 8 un riesgo del 100% para nuestra población.

Por tal motivo recomendamos utilizar las variables clínicas ampliamente estudiadas (IMC, edad materna avanzada, número de gestas y antecedentes heredofamiliares de DM2), para una evaluación adecuada en el seguimiento de mujeres embarazadas en la consulta prenatal para identificar aquellas que tienen mayor riesgo de DG, ya que esto significa una estrategia costo-efectivo más factible en nuestro medio.

## **6. CONCLUSIÓN**

A partir de este estudio pudimos observar que la inclusión de variantes genéticas en un GRS a un modelo de predicción para Diabetes Gestacional no incrementa el valor predictivo de manera significativa para la enfermedad en cuestión. Por el contrario, el IMC y la edad materna siguen siendo las variables predictoras más relevantes. Por lo tanto, no recomendamos realizar de manera rutinaria la determinación de los SNP, debido a que con la información obtenida en la valoración clínica de cada paciente es suficiente para detectar a las mujeres embarazadas con más riesgo de desarrollar Diabetes Gestacional.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Forsbach G, Vazquez-Lara J, Alvarez-y-Garcia C, Vazquez-Rosales J. [Diabetes and pregnancy in Mexico]. *Rev Invest Clin.* 1998;50(3):227-31.
2. Veeraswamy S, Vijayam B, Gupta VK, Kapur A. Gestational diabetes: the public health relevance and approach. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):350-8.
3. Allalou A, Nalla A, Prentice KJ, Liu Y, Zhang M, Dai FF, et al. A Predictive Metabolic Signature for the Transition From Gestational Diabetes Mellitus to Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(9):2529-39.
4. Yessoufou A, Moutairou K. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of "metabolic memory". *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:218598.
5. Barker DJ. The fetal origins of adult hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1992;10(7):S39-44.
6. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health.* 1992;46(1):8-11.
7. Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46 Suppl 3:S3-9.
8. Rieck S, Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(3):151-8.
9. Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(1):26-30.
10. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Lawlor DA, Dunne F, Tuffnell D, et al. Risk factor screening to identify women requiring oral glucose tolerance testing to diagnose gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis and analysis of two pregnancy cohorts. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175288.
11. Florez JC, Price AL, Campbell D, Riba L, Parra MV, Yu F, et al. Strong association of socioeconomic status with genetic ancestry in Latinos: implications for admixture studies of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(8):1528-36.
12. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-8.
13. Nguyen BT, Cheng YW, Snowden JM, Esakoff TF, Frias AE, Caughey AB. The effect of race/ethnicity on adverse perinatal outcomes among patients with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):322 e1-6.
14. Kwak SH, Kim SH, Cho YM, Go MJ, Cho YS, Choi SH, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes.* 2012;61(2):531-41.
15. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, et al. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):145-50.
16. Replication DIG, Meta-analysis C, Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes C, South Asian Type 2 Diabetes C, Mexican American Type 2 Diabetes C, Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples C, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014;46(3):234-44.
17. Fernandez-Morera JL, Rodriguez-Rodero S, Menendez-Torre E, Fraga MF. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. *Obstetrics and gynecology international.* 2010;2010:605163.
18. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem.* 2007;14(5):569-83.

19. Cho YM, Kim TH, Lim S, Choi SH, Shin HD, Lee HK, et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population. *Diabetologia*. 2009;52(2):253-61.
20. Huerta-Chagoya A, Vazquez-Cardenas P, Moreno-Macias H, Tapia-Maruri L, Rodriguez-Guillen R, Lopez-Vite E, et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in mexican women. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126408.
21. Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones 1979-2008 INEGI/SS, de las Proyecciones de la Población de México 2005–2050, y proyección retrospectiva 1990-2004. In: CONAPO, editor. 2006.
22. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Pública de México*. 2013;55:S151-S60.
23. Gauderman WJ. Sample size requirements for association studies of gene-gene interaction. *Am J Epidemiol*. 2002;155(5):478-84.
24. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.

## 8. FIGURAS

Figura 1. Modelo de predicción de Diabetes gestacional por variables clínicas

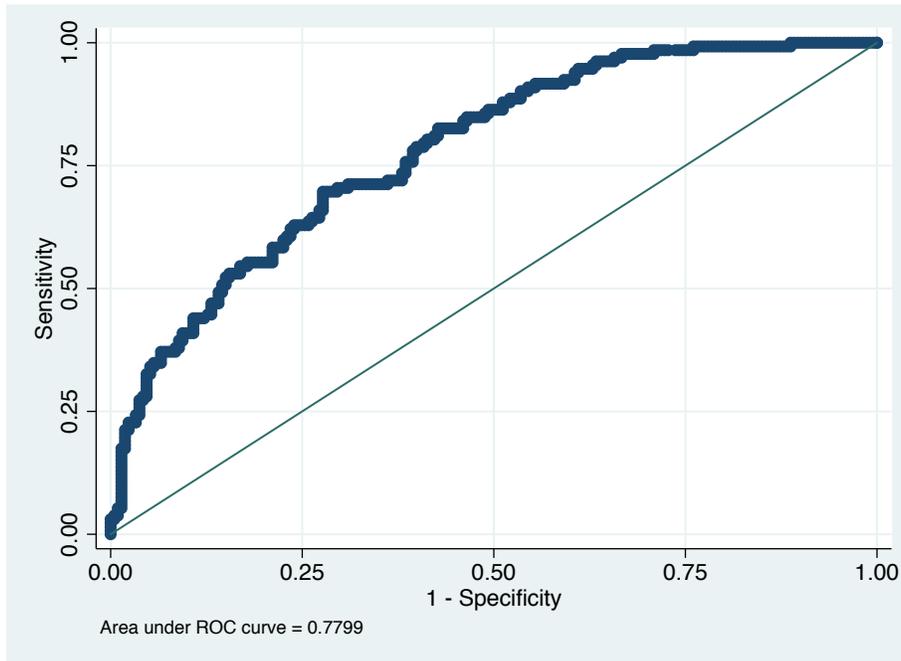


Figura 2. Modelo de predicción de Diabetes gestacional por variables clínicas y genéticas

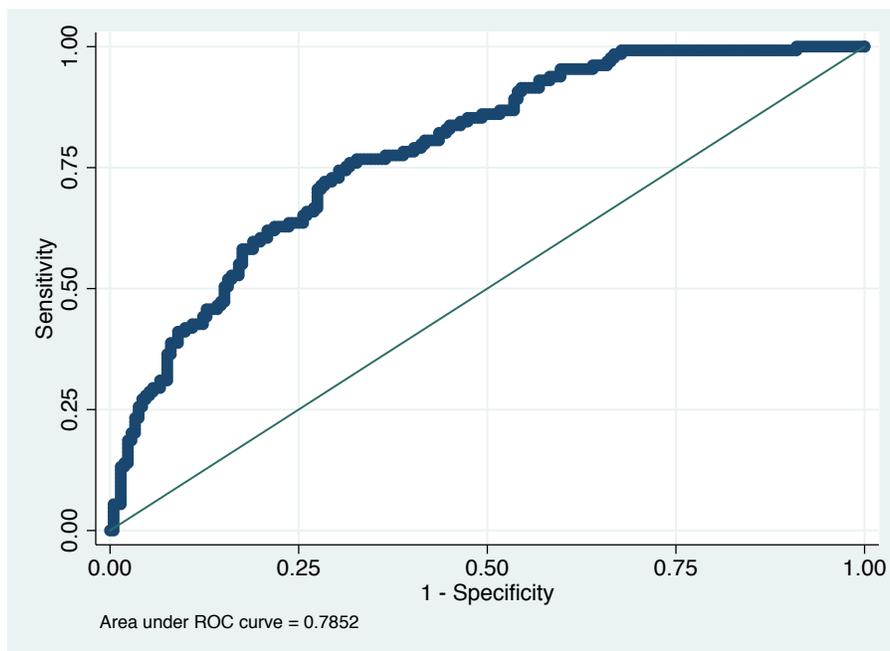
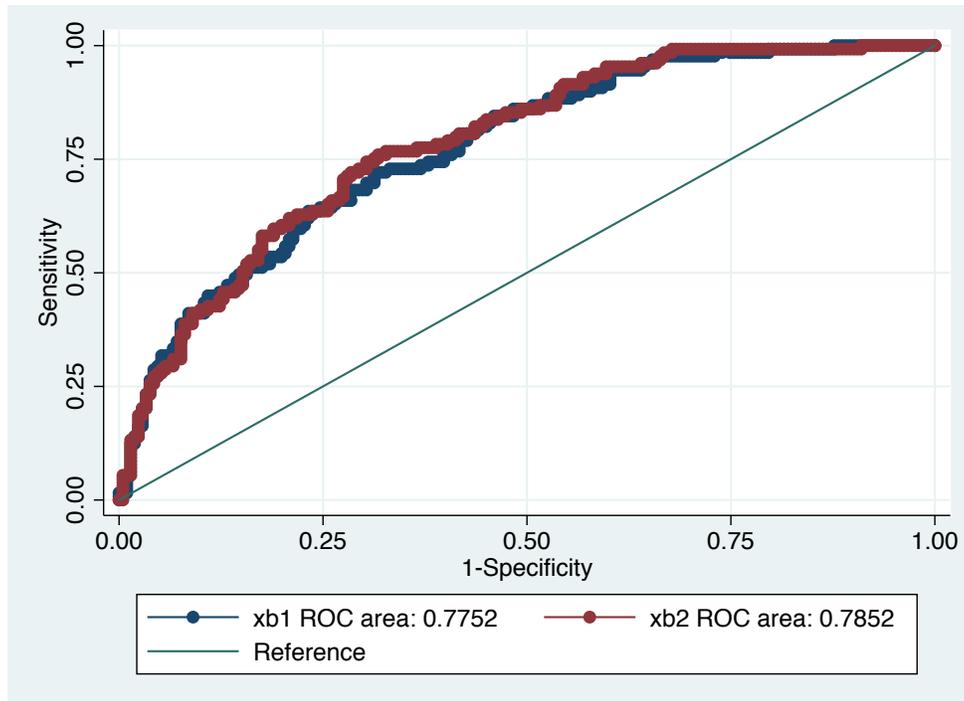


Figura 3. Comparación de los modelos de predicción para Diabetes gestacional



## 9. TABLAS

Tabla 1. Variables clínicas

Variable	Diabetes Gestacional (media/S)	Normoglucemia (media/S)	p
Edad al momento del diagnóstico	33.81 ±5.606	27.63 ±6.837	< 0.0001
IMC	27.7712±4.93075	24.9717±4.63859	0.591
Ancestría nativa	0.6628 ± 0.15156	0.6825 ± 0.15068	0.494
	(N/%)	(N/%)	
Edad materna avanzada	72 (51.8%)	45 (19.2%)	< 0.0001
Obesidad Pregestacional	38 (27.5%)	28 (12.2%)	< 0.0001
Alta paridad	77 (55.0%)	66 (29.1)	< 0.0001
Antecedente Familiar de DM	105 (77.8 %)	154 (67.5%)	0.041

Tabla 2. Variables genéticas

Variable (SNP)	Diabetes Gestacional (N/%)	Normoglucemia (N/%)	p
rs4402960	140 (100%)	232 (100%)	0.289
rs7903146	137 (100%)	234 (100%)	0.159
rs2237892	140 (100%)	233 (100%)	0.125
rs13342232	139 (100%)	233 (100%)	0.836