

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara



**UNIVERSIDAD
CIENCIAS MÉDICAS
VILLA CLARA**

**Predicción de factores de riesgo cardiometabólico
en la gestación temprana en mujeres normopeso a
partir de la adiposidad abdominal**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

ALINA ARTILES SANTANA

Santa Clara

2022

"Año 64 de la Revolución"

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara

Predicción de factores de riesgo cardiometabólico en la gestación temprana en mujeres normopeso a partir de la adiposidad abdominal

Autora: Dra. Alina Artiles Santana, Profesora Asistente
Especialista de 1er Grado en MGI. Policlínico “Capitán Roberto Fleites”.
Departamento de Ultrasonido Genético. Centro de Genética Municipal.
Santa Clara. Villa Clara, Cuba. Correo: alina.artiles68@gmail.com

Tutores:

Dra. C. Nélide Liduvina Sarasa Muñoz, Profesora e Investigadora Titular.
Especialista 2do. Grado en Anatomía Humana. Dpto. de Ciencias Básicas Biomédicas.
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Correo: nelidasm@infomed.sld.cu

Dr. C. Oscar Cañizares Luna, Profesor e Investigador Titular.
Especialista 2do. Grado en Anatomía Humana. Dpto. de Ciencias Básicas Biomédicas..
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Correo: oscarcl@infomed.sld.cu

Santa Clara

2022

"Año 64 de la Revolución"

PENSAMIENTO

*Medicina solo hay una, y es efectiva cuando tiene
una evidencia científica detrás que la respalde.*

J.M. Mulet

DEDICATORIA

A mi patria querida, quien tanto necesita de los profesionales de la ciencia

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, que siempre me acompañaron y confiaron en mí, por demostrarme que siempre se puede lograr más, sobre todo cuando se trabaja en equipo.

A la memoria del Doctor Oscar Cañizares, nunca pensé que llegaría este momento sin su presencia, aunque hoy ausente, siempre estará en cada rincón de nuestra universidad, gracias por todo, querido maestro.

A todos aquellos que me ayudaron de una forma u otra para la feliz culminación de este trabajo.

SÍNTESIS

La acumulación de grasa abdominal en el primer trimestre del embarazo se relaciona directamente con la salud materna y fetal. Desde esta perspectiva; la medición por ultrasonido de la adiposidad subcutánea, preperitoneal y visceral, resulta de gran interés en la comunidad científica internacional, debido a que el incremento del tejido adiposo en estos depósitos anatómicos está estrechamente vinculado a resultados adversos en la gestación. La presente investigación se realiza en el Policlínico Docente “Chiqui Gómez Lubián” del municipio de Santa Clara, provincia de Villa Clara en el período comprendido del 11 de enero del 2016 al 15 de julio del 2020. Se estudiaron 526 gestantes normopeso entre 12 y 14 semanas de edad gestacional mediante evaluación ecográfica de la adiposidad abdominal y su asociación con variables analíticas y antropométricas para la predicción de factores de riesgo cardiometabólico. Se logra, por primera vez en Cuba, el diseño de modelos de regresión con alta capacidad predictiva a partir de la cuantificación directa por ultrasonido de las grasas abdominales representadas en un novedoso índice, el índice de depósito adiposo abdominal y su punto de corte, que permitió identificar en esta población de estudio de aparente bajo riesgo, el 6.27 % con el fenotipo normopeso metabólicamente obeso y síndrome metabólico. Con ello se contribuye al perfeccionamiento de la atención médica integral a la embarazada, a partir de ofrecer soluciones a las limitantes existentes con el empleo del obsoleto Índice de Masa Corporal para identificar factores de riesgo cardiometabólico en este grupo poblacional.

TABLA DE CONTENIDOS

PENSAMIENTO	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
SÍNTESIS	iv
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. OBESIDAD ABDOMINAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN GESTANTES NORMOPESO.....	9
1.1 Excesos ponderales	9
1.2 Estado actual y magnitud del problema	10
1.3 Distribución del tejido adiposo	11
1.3.1 Tejido adiposo abdominal.....	14
1.3.2 Obesidad y gestación	19
1.4 Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.....	22
1.5 Fenotipos metabólicos de obesidad y riesgo cardiometabólico en gestantes.....	24
1.6 Diagnóstico de obesidad abdominal en la gestación.....	27
1.6.1 Evaluación de la obesidad abdominal por técnicas de imágenes.....	29
1.7 Conclusiones del capítulo	31
CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
2.1 Tipo de estudio.....	32

2.2	Universo y población de estudio	33
2.2.1	Criterios de inclusión y exclusión.....	33
2.3	VARIABLES DE ESTUDIO	35
2.3.1	Descripción de las variables antropométricas.....	35
2.3.2	Descripción de las variables analíticas	36
2.3.3	Descripción de las variables combinadas (antropométricas y analíticas).....	37
2.3.4	Descripción de las variables ecográficas	38
2.4	Métodos de investigación.....	39
2.5	Procedimientos	41
2.6	Pasos de la investigación.....	43
2.7	Recolección de datos.....	47
2.8	Análisis de la información	47
2.9	Fortalezas y limitaciones de la investigación.....	49
2.10	Aspectos éticos	49
2.11	Conclusiones del capítulo.....	50
CAPÍTULO 3. RESULTADOS		51
3.1	Fenotipos metabólicos de obesidad en la población de estudio.....	51
3.2	Comportamiento de las variables antropométricas	51
3.3	Comportamiento de las variables analíticas.....	52
3.3.1	Análisis ANOVA para las variables Glucemia, TGC, HDLc, y LDLc	53
3.4	Comportamiento de las variables ecográficas.....	55
3.4.1	Análisis ANOVA para las variables GSC y GV.....	55
3.5	Comportamiento de las variables combinadas.....	56
3.5.1	Análisis ANOVA para las variables RI e IA	57

3.6	Estudio de Correlaciones.....	58
3.6.1	Correlaciones Bivariadas	58
3.6.2	Correlaciones Canónicas.....	59
3.7	Descripción del nuevo Índice de Depósito Adiposo Abdominal	61
3.7.1	Análisis ANOVA para el Índice de Depósito Adiposo Abdominal	63
3.8	Análisis de las curvas ROC en la identificación del fenotipo NPMO	63
3.8.1	Punto de corte del Índice de Depósito Adiposo Abdominal.....	64
3.9	Validación del Índice de Depósito Adiposo Abdominal.....	65
3.9.1	Prueba diagnóstica del Índice de Depósito Adiposo Abdominal	66
3.10	Construcción de modelos de regresión predictivos	67
3.11	Conclusiones del capítulo.....	70
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN.....		71
4.1	Prevalencia de fenotipos metabólicos de obesidad en gestantes normopeso	71
4.2	Variables de estudio según fenotipos de obesidad	74
4.3	Análisis de correlaciones bivariadas	81
4.4	Análisis de correlaciones canónicas.....	83
4.5	Índice de Depósito Adiposo Abdominal	85
4.6	Poder discriminante de la grasa abdominal en el riesgo cardiometabólico	88
4.7	Capacidad diagnóstica del Índice de Depósito Adiposo Abdominal	91
4.8	Modelos de regresión predictivos de factores de riesgo cardiometabólico.....	95
4.9	Nueva propuesta de Síndrome Metabólico en la gestación temprana.....	96
4.10	Conclusiones del capítulo.....	97
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		99
CONCLUSIONES.....		99

RECOMENDACIONES.....	100
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
ANEXOS	120
Anexo I Adipoquinas Secretadas por el Tejido Adiposo Blanco	120
Anexo II Consentimiento Informado de Participar en la investigación	123
Anexo III Instrumento de Recogida de Datos a la captación (entre 12 y 14 semanas de edad gestacional).....	124
Anexo IV Modelos Estadísticos Alternativos	126
Anexo V Aval de la Comisión de Ética de la UNIB	127
Anexo VI Aval del Municipio de Salud de Santa Clara	128
Anexo VII Consentimiento de la Unidad Asistencial	129
Anexo VIII Comparación de las expresiones canónicas en cada grupo de fenotipo	130
Anexo IX Correlaciones Canónicas entre conjuntos de variables	132
Anexo X Comportamiento de las variables en la discriminación del fenotipo NPMO .	136
Anexo XI Parámetros de Calidad de los Modelos de Regresión Construidos.....	137

INTRODUCCIÓN

La elevada incidencia en los últimos años de la obesidad en la población femenina en edad reproductiva, asociada a factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico (SM); constituye un reto para la práctica obstétrica con un incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad a nivel global. El estudio de esta problemática centrado en la adiposidad abdominal en gestantes de peso adecuado con énfasis en la búsqueda de indicadores para la predicción temprana de factores de riesgo; constituye un tema de gran actualidad para el perfeccionamiento de las acciones de atención prenatal desde la medicina comunitaria.¹⁻⁵

Los cambios morfológicos y funcionales del tejido adiposo (TA) durante la gestación y las alteraciones vinculadas a la obesidad, como un factor contribuyente adicional al estado proinflamatorio, han sido poco estudiados; lo que hace difícil diferenciar las complicaciones inducidas por obesidad, de aquellas propias del embarazo.^{6,7}

La obesidad pregestacional es un importante factor de riesgo de resistencia a la insulina (RI) gestacional y desregulación de la glucosa.^{8,9} Obesidad y embarazo son sinérgicos en la producción de RI potenciando una reacción inflamatoria más intensa que eleva el riesgo de complicaciones materno-fetales.^{7, 10-12}

En gestantes saludables se describe un incremento de un 40 - 50 % de la RI respecto a mujeres no gestantes, lo que ha sido atribuido principalmente a factores hormonales y a citoquinas, que provocan efectos proinflamatorios, e inducción de reacciones inmunes y no inmunes;¹² las modificaciones naturales por reajustes fisiológicos del metabolismo causantes de RI, hiperlipidemia e inflamación sistémica, son semejantes al fenotipo del SM.¹³

Aunque estos mecanismos fisiológicos son exacerbados en personas obesas; existen individuos que con peso corporal adecuado, exhiben perfiles metabólicos alterados como

RI, hipertensión, dislipidemia y aumento de marcadores inflamatorios, los que son reconocidos como fenotipo normopeso metabólicamente obeso (NPMO).^{14, 15} Estos representan más del 20 % de la población de peso normal,^{16, 17} con repercusión en la salud de las gestantes.¹⁸

Estudios recientes informan que en el primer trimestre del embarazo, la grasa abdominal incrementada se asocia con el SM en gestantes saludables de peso adecuado;¹⁹ cuyo estudio en este grupo vulnerable, es fundamental en la detección del fenotipo NPMO. Específicamente la grasa visceral (GV) se asocia con la RI, como vínculo con la enfermedad cardíaca y la hipertensión arterial.²⁰

Pocos estudios han evaluado la asociación entre TA visceral profundo en la gestación temprana y media y la RI, la disglucemia y la dislipidemia en la gestación avanzada.²¹⁻²³

El incremento de la GV también ha sido atribuido al fenotipo NPMO, en el que se señalan de forma conjunta, altos niveles de presión arterial, perfiles lipídicos aterogénicos y baja actividad física de gasto energético.^{1, 16, 24} Estudios revelan que tanto la GV como la subcutánea (GSC), tienen una fuerte asociación con el SM y con los altos valores de la circunferencia de la cintura (CC), como también con valores bajos de lipoproteína de alta densidad (HDLc) y alta tensión arterial.¹

El incremento de la adiposidad abdominal y ciertas peculiaridades de su distribución pueden alterar la salud metabólica. Los riesgos están determinados por el acúmulo de TA abdominal en los diferentes compartimientos, con características morfo-funcionales distintas.²⁵⁻²⁷ Resultados investigativos sustentan la hipótesis de una desregulación del TA periférico y depósitos de grasa ectópica como conducentes primarios de las consecuencias metabólicas de obesidad.²⁸

Varios autores enfocan sus investigaciones a la búsqueda de marcadores válidos para estimar la adiposidad abdominal, con herramientas simples y de bajo costo que puedan detectar a individuos con riesgo de adiposidad visceral; la utilidad de estos para estimaciones indirectas de GV dependen del grado de correlación con el método utilizado y además, los resultados referentes a la superioridad de uno u otro, son aún muy controversiales.²⁹

La determinación de la adiposidad abdominal por ultrasonografía (US), a partir de incrementos de GSC y GV en mujeres de peso normal, permitiría prevenir tempranamente

los riesgos asociados; lo que constituye una posibilidad de gran relevancia.^{25, 26} En este sentido, mediciones de tales depósitos, conjuntamente con la evaluación ecográfica de rutina en el primer trimestre del embarazo, pueden proveer información adicional acerca de la RI, y han mostrado correlacionar mejor con factores de riesgo cardiometabólico (RCM), más allá del clásico índice de masa corporal (IMC).²¹

Está demostrado que la GV representa un depósito de TA con buena correlación con factores de riesgo en personas sanas;³⁰ específicamente el TA omental, (su mayor componente), produce factores angiogénicos que generan disfunción endotelial con un rol directo en la patogénesis de la pre-eclampsia.²²

En el II Congreso de Obesidad y complicaciones metabólicas celebrado en el año 2017, se registró el US como un método válido para la medida y estratificación de las diferentes capas de grasa abdominal en población no gestante, al tiempo que se reafirmó la importancia clínica de la grasa omental, la que se encuentra en mayor cuantía en los pacientes con SM y se correlaciona con el IMC, la CC, la glucemia y HDLc.³¹

Observaciones semejantes realizaron Barta y colaboradores en una población de gestantes, en las que estimaron el vínculo entre la GV y el RCM en el embarazo temprano. Sus resultados demostraron que el espesor de GV correlacionó mejor que el IMC, con factores de riesgo como la glucosa sérica en ayunas, los niveles de insulina, de triglicéridos, colesterol total, HDLc y presión arterial. Otros investigadores reportaron relación significativa entre GV y RI en el primer trimestre de la gestación e intolerancia a la glucosa al final del embarazo.^{21, 32}

El incremento de la GSC abdominal en el primer trimestre del embarazo se ha visto asociado con el test de glucosa alterado en el segundo trimestre.³³ La GSC ha sido considerada no como un estrato único, sino como dos compartimientos funcionalmente distintos: superficial y profundo; este último asociado a un incremento de estrés oxidativo e inflamación.³⁴ Varios autores también han reportado que, durante el embarazo, existe asociación entre el elevado grosor de GSC y marcadores inflamatorios.^{7, 35}

Aunque la relevancia de estas investigaciones es indiscutible, sus resultados no pueden ser extrapolados a la población de embarazadas cubanas debido a la falta de protocolos estandarizados en los diferentes grupos étnicos y diferencias en el valor pronóstico de los

índices determinados, lo que constituye un obstáculo para una amplia implementación de este método en la práctica clínica.^{36, 37}

No obstante, el US ha sido reconocido como una técnica de excelencia, fiable, no invasiva, económica, y sin exposición a radiaciones ionizantes, de gran utilidad para la medición cuantitativa directa de los diferentes compartimientos adiposos del abdomen en las gestantes.^{10, 21, 37-40}

En este contexto, se han realizado estudios sobre la prevalencia del SM en el embarazo vinculado a la distribución abdominal de grasa;^{19, 41} sin embargo, son escasas las investigaciones sobre las relaciones entre estatus glucémico y espesor del TA abdominal materno por US en un primer trimestre⁴², y aún se discute sobre el rol de las grasas de la pared abdominal anterior, y no únicamente la intraabdominal; en las alteraciones metabólicas que se presentan en las gestantes.^{30, 43}

Durante el embarazo, se han usado diferentes criterios para clasificar el SM, lo que se justifica por su alta prevalencia, por el carácter cambiante de la CC en esta etapa, por los riesgos implícitos como consecuencia de los cambios fisiológicos del embarazo y el posparto; además de la falta de acuerdo sobre parámetros necesarios para su determinación, así como sobre su prevalencia y factores asociados en mujeres sanas, razones que fundamentan la necesidad de profundizar en las investigaciones sobre este tema.⁴¹

En la literatura consultada, no se reportan estudios de la adiposidad abdominal en embarazadas cubanas con el empleo del US, tecnología por demás ampliamente disponible en nuestro medio, cuyo potencial en el diagnóstico de la obesidad aún no ha sido agotado. Su empleo pudiera constituir un aporte incuestionable al Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) en la atención primaria de salud, como solución novedosa a la problemática relacionada con el manejo de la obesidad y sus implicaciones en el embarazo, toda una vez que es reconocido por investigaciones previas la necesidad de nuevas estrategias dada la baja percepción de riesgo de la embarazada cubana actual.⁴⁴ En el año 2020, investigadores locales realizaron un estudio comparativo de la adiposidad abdominal en adolescentes y adultas en la semana 12 de edad gestacional,⁴⁵ y analizaron las relaciones del incremento de esta masa grasa medida por US con la elevación de triglicéridos (TGC) séricos vinculado al aumento de la CC, lo que predispone a complicaciones.⁴⁶

También fueron presentados por estos autores en la Convención Internacional de Ciencias Morfológicas 2018 y 2020, resultados que pusieron de manifiesto el vínculo de la adiposidad abdominal, el ácido úrico y el índice de adiposidad visceral en gestantes normopeso saludables y no saludables;⁴⁷ y la influencia diferenciada de las grasas abdominales en el incremento de los riesgos en el embarazo.⁴⁸

Si se tiene en cuenta que los factores de riesgo en las gestantes pueden ser avizorados a través de fenotipos de obesidad,⁴⁹ desarrollar un instrumento a partir de la evaluación ecográfica de la adiposidad abdominal en gestantes de peso adecuado una vez realizada la captación entre 12 y 14 semanas de edad gestacional permitiría identificar tempranamente el RCM asociado a fenotipos no saludables con repercusión en el producto;⁵⁰ lo cual revela la novedad del presente estudio.

Justificación del estudio

Resulta necesario emplear un método clasificatorio en el primer trimestre del embarazo que ofrezca una orientación diagnóstica más certera de los riesgos que el habitual IMC, particularmente en la conducción de las gestantes de peso adecuado, por cuanto la estabilidad metabólica de las mismas suele ser subestimada si se desconoce que en ocasiones, pueden estar integradas a un fenotipo de obesidad no saludable.

Planteamiento del problema: El exceso de grasa intraabdominal supone un mayor riesgo y en el primer trimestre de la gestación se relaciona directamente con la salud materna y fetal; sin embargo, la cuantificación del tejido adiposo y sus implicaciones en el embarazo, no son muy conocidas por la falta de opciones de manejo basadas en la evidencia, lo que requiere lograr un mejor posicionamiento de los profesionales sobre el tema para poder prevenir los riesgos y tratar a tiempo las complicaciones.

Cuantificar los diferentes estratos adiposos del abdomen para la predicción de factores de riesgo cardiovascular, constituye un área del conocimiento de gran interés en la comunidad científica internacional y un problema abierto en este campo de la ^{28, 51} investigación.^{28, 51-53}

En este contexto se plantea el siguiente **Problema científico:** No existen evidencias científicas locales para predecir factores de RCM por adiposidad abdominal a la captación del embarazo entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, según cuantía y estratificación del TA abdominal determinado por variables ecográficas en embarazadas normopeso; en asociación con variables analíticas y antropométricas.

Teniendo en consideración la problemática científica enunciada y a partir de la revisión y análisis del marco teórico conceptual se plantea la siguiente hipótesis de investigación.

Hipótesis de investigación: Es posible estimar mediante modelos predictivos, factores de RCM en las gestantes normopeso entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, a partir de evaluación ecográfica de la grasa abdominal; en su asociación con variables analíticas y antropométricas de adiposidad corporal.

En el presente estudio se establece como **objeto de investigación:** El RCM por adiposidad abdominal y como **campo de acción:** Los fenotipos metabólicos de obesidad y riesgos cardiometabólicos asociados, en gestantes normopeso entre 12 y 14 semanas de edad gestacional.

En este contexto, para el presente trabajo de investigación se declara el siguiente **Objetivo General:** Predecir factores de riesgo cardiometabólico en gestantes normopeso entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, mediante ultrasonografía de los estratos adiposos abdominales y su relación con variables antropométricas y analíticas en la identificación de fenotipos no saludables de adiposidad.

Para su cumplimiento se definen los siguientes **Objetivos Específicos:**

1. Caracterizar la distribución de la adiposidad abdominal (subcutánea, preperitoneal y visceral) en mujeres normopeso en el primer trimestre de gestación, según fenotipos metabólicos.
2. Determinar la relación entre variables ecográficas, antropométricas y analíticas de adiposidad abdominal en las gestantes objeto de estudio.
3. Construir un índice ecográfico de adiposidad abdominal y su punto de corte para discriminar la existencia del fenotipo NPMO como factor de RCM al inicio del embarazo.
4. Validar el índice ecográfico de adiposidad abdominal en el diagnóstico del fenotipo NPMO.
5. Diseñar modelos de regresión, capaces de identificar factores de RCM en gestantes de peso adecuado entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, a partir de la adiposidad abdominal medida por ultrasonido.

Novedad

- Se construyen y validan modelos de regresión, con alta capacidad predictiva de factores de RCM en embarazadas normopeso entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, a partir de la cuantificación de las grasas abdominales por ultrasonido.
- Por primera vez en Cuba se logra validar un índice de depósito adiposo abdominal y su punto de corte, para el diagnóstico del fenotipo NPMO en el primer trimestre de gestación, a partir de la evaluación ecográfica de las grasas abdominales.
- Se define un nuevo criterio diagnóstico de SM dirigido a gestantes de peso adecuado una vez realizada la captación, entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, para proyectar una atención individualizada según su condición de riesgo específica.

La investigación se insertó en el contexto de la medicina cardiometabólica con una orientación comunitaria, que reconoce las posibilidades de la atención primaria de salud en la prevención de complicaciones relacionadas con las acumulaciones excesivas de TA abdominal, en embarazadas entre 12 y 14 semanas de edad gestacional.⁵⁴ De este modo, se sientan las bases científicas desde la atención primaria de salud para proyectar una atención personalizada a las gestantes normopeso en correspondencia con su condición particular de riesgo.

Contribuciones de la Investigación

Teóricas:

- Se define un nuevo índice ecográfico de depósito adiposo abdominal en embarazadas normopeso como indicador de RCM.
- Se ofrecen evidencias a favor de la posible relación causa- efecto entre la cuantía y distribución de grasa abdominal y factores de riesgo en las gestantes, a partir de los resultados derivados del análisis de correlaciones canónicas.
- Se demuestra la contribución del incremento de ambas grasas abdominales subcutánea y visceral, en el RCM, y no solo de la grasa visceral de manera aislada.

Metodológicas:

- Aplicación de una fórmula para la determinación del nuevo índice de depósito de la adiposidad abdominal.
- Aplicación combinada de los paquetes estadísticos Statgraphics y SPSS para favorecer la capacidad de procesamiento de la información, al complementarse las potencialidades de ambas herramientas informáticas.

Prácticas:

- Se establece un punto de corte de la adiposidad abdominal en la identificación del fenotipo NPMO.
- Se obtienen modelos predictores de factores de RCM en embarazadas de peso adecuado a partir de la adiposidad abdominal medida por US.
- Se propone un nuevo criterio de SM en mujeres normopeso en el primer trimestre de gestación en la atención primaria de salud.

Organización del informe

El informe de investigación está conformado por la Introducción, Desarrollo (organizado en cuatro secciones o capítulos), Conclusiones, Recomendaciones, Referencias Bibliográficas y Anexos.

En el primer capítulo se realiza una revisión del marco teórico-conceptual referente a los principales aspectos relacionados con la adiposidad abdominal, los fenotipos metabólicos de obesidad y los riesgos asociados en gestantes normopeso en el primer trimestre del embarazo, sobre la base de una actualizada revisión bibliográfica de la literatura especializada en esta área del conocimiento y con un enfoque dirigido a concebir el planteamiento de la hipótesis de la investigación. Se incursiona en los conceptos asociados al objeto de investigación, disponiendo de la base teórica para asimilar los conocimientos sobre los cuales se sustentan los aspectos desarrollados en los capítulos siguientes.

El capítulo dos aborda importantes aspectos relacionados con el tipo de investigación, lugar donde se desarrolló, período de duración, selección de la población de estudio, descripción y caracterización de las variables, modo de recolección de los datos, técnicas, así como el análisis y procesamiento estadístico de la información. De esta manera se brindan los elementos necesarios para que la investigación pueda ser replicada.

En la tercera sección. Se enuncian los resultados de la investigación en una secuencia lógica coherente con el desarrollo del estudio, los que se acompañan con tablas y figuras.

En el capítulo cuatro se desarrolla la discusión de los resultados investigativos; se examinan e interpretan, teniendo en cuenta los objetivos, la hipótesis y el estado actual de la temática abordada. Se comparan y contrastan los resultados con similares investigaciones actualizadas en esta área del conocimiento.

CAPÍTULO 1. OBESIDAD ABDOMINAL Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN GESTANTES NORMOPESO

La obesidad durante el embarazo incrementa el riesgo de resultados clínicos desfavorables y se asocia con inflamación crónica de bajo grado.⁵⁵ La grasa intraabdominal es directamente relacionada con un conjunto de factores de RCM llamado síndrome X o SM por Reaven.⁵⁶ Aunque mujeres embarazadas con obesidad tienen mayor riesgo de resultados desfavorables,¹² en otros estados nutricionales puede presentarse también el citado síndrome en dependencia de su relación con la distribución adiposa en diferentes localizaciones, de preferencia abdominal, como se evidencia en muchos estudios.^{19, 57, 58} Existen individuos de peso normal pero metabólicamente obesos, que se caracterizan por la presencia de un grupo de factores de riesgo que incluyen RI, alteración de la tolerancia a la glucosa, perfil lipídico aterogénico e hipertensión y exhiben además un incremento de la incidencia de diabetes, enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas, por lo que es importante su identificación temprana ya que frecuentemente no son reconocidos como de alto riesgo; estudios epidemiológicos han indicado que un incremento del TA abdominal es su principal mecanismo.^{25, 26}

1.1 Excesos ponderales

El sobrepeso y la obesidad constituyen uno de los principales problemas de salud pública a escala mundial. Su prevalencia en mujeres en edad reproductiva (entre 20 y 39 años) y gestantes, se ha incrementado a más del doble en los últimos 30 años; en la actualidad dos tercios de esta población presentan sobrepeso y un tercio obesidad.⁵⁹

La obesidad, considerada la primera epidemia de origen no infeccioso en la historia de la especie humana, es definida como una enfermedad sistémica, multiorgánica, metabólica e

inflamatoria crónica;^{60,61} multideterminada por la interrelación entre lo genómico y lo ambiental y fenotípicamente expresada por un exceso de grasa corporal, que conlleva un incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad.²⁵ Se identifica por una alteración cuantitativa y cualitativa de la función del TA en su capacidad para almacenar grasa, lo que conduce a inflamación de este tejido; características que se vinculan a desórdenes metabólicos y SM. El vínculo entre la obesidad y las perturbaciones metabólicas se expresa en la continuidad entre RI sistémica y lipoinflamación.²⁵

La obesidad abdominal es una particular característica que fue sugerida desde 1953 por Jean Vague, quién señaló que la obesidad androide estaba más comúnmente asociada con diabetes y alteraciones metabólicas que la tipo ginoide.⁶² Posteriormente P. Bjöntorp y C. Bouchard propusieron una clasificación de la obesidad según la localización del TA y su diferente actividad metabólica; en definitiva, estos tipos de obesidad no son independientes uno del otro y actualmente se consideran diferentes formas clínicas de obesidad, con características metabólicas distintas.⁶³

La grasa intraabdominal se relaciona directamente con factores de riesgo⁵⁶ y su asociación con el embarazo, implica el incremento de resultados desfavorables¹² debido a que las relaciones entre la distribución del TA abdominal y el SM son fuertes.¹⁹ Existen individuos de peso normal pero con los atributos analíticos de personas obesas, cuyo principal mecanismo etiopatogénico, es el incremento del TA abdominal.^{25, 26}

1.2 Estado actual y magnitud del problema

La obesidad es una condición difícil de revertir una vez instaurada; por lo que las estrategias preventivas deben iniciarse con la identificación temprana de aquellas mujeres más vulnerables.⁶⁴

En los EE.UU, la obesidad en la edad reproductiva afecta al 31.8 % de las mujeres entre 20 y 39 años de edad, y aumenta a un 58.5 % cuando se combina con el sobrepeso;⁶⁵ pero esta afección también se ha vuelto prevalente en los países en vías de desarrollo. En América Latina, la obesidad constituye la segunda causa de muerte entre las prevenibles, de modo que se producen al año, cerca de 400 mil muertes por complicaciones asociadas.⁶⁶

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su reporte del año 2017 acerca de la obesidad y el sobrepeso expone, que del año 1975 al 2016, la prevalencia de obesidad casi se ha triplicado. La mortalidad anual mínima a causa de la obesidad o sobrepeso es de 2.8 millones de personas.⁶⁷

Investigaciones realizadas en Cuba demuestran que la proporción de obesidad se ha incrementado progresivamente, al tiempo que sobrepeso y obesidad son asociados con una ganancia de peso superior a la ideal recomendada.⁶⁸ En 1997 el 14.7 % de las embarazadas iniciaron la gestación con exceso de peso, 12 años después esa cifra ascendió al 27.1 %, lo que significó un incremento del 45.7 %.⁶⁹

El embarazo provoca una marcada alteración del metabolismo materno; cualquier situación patológica concomitante en la gestante (obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia) previas al embarazo o que cursen durante el mismo, son situaciones de riesgo sobreañadidas.⁷⁰

Al tratarse de un estado diabetogénico, iniciar la gestación con sobrepeso u obesidad, origina un aumento de la RI que induce agotamiento de la capacidad de las células β de secretar la cantidad de insulina requerida por el embarazo, lo que propicia la aparición de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Las gestantes obesas presentan con mayor frecuencia hipertensión arterial (HTA), factor de riesgo presente entre el 6 - 8 % de los embarazos responsable de la morbilidad y mortalidad materna en el mundo, así como del incremento de los partos prematuros, las restricciones del crecimiento fetal y las tasas de morbilidad perinatal.⁶⁷ La obesidad de la gestante también incrementa la prevalencia de anomalías congénitas, macrosomía, muerte fetal y neonatal; específicamente, la adiposidad central (abdominal), está relacionada con macrosomía y embarazo prolongado^{2, 14, 71}.

1.3 Distribución del tejido adiposo

El TA es un órgano compuesto de varios depósitos grasos en distintos compartimientos del organismo; entre los principales se encuentran el subcutáneo y el visceral,⁷² con patrones de almacenamiento en dependencia del género, razas y grupos étnicos, factores que inciden en las diferencias observadas en el riesgo de enfermedad cardiometabólica.⁷³ El impacto diferencial del TA en el RCM depende de diversos mecanismos que incluyen diferencias en la biología del adipocito, perfil inflamatorio, conexión con la circulación sistémica y el más

importante, las limitaciones del TA subcutáneo para expandirse en respuesta a un balance energético positivo.⁷⁴

El TA subcutáneo representa aproximadamente al 80 % del TA total del cuerpo y está distribuido en otros compartimientos específicos, como el abdomen, glúteos y femorales⁷². En la pared abdominal anterior, la GSC se divide en superficial y profunda separada por un plano fascial.⁷³ La GV se distribuye alrededor de los órganos internos dentro de la cavidad abdominal y en dependencia de la ubicación se subclasifica en grasa mesentérica, retroperitoneal y perirrenal, omental y perigonadal.⁷²

La obesidad puede clasificarse por la distribución predominante del TA en el organismo en: homogénea o generalizada, caracterizada por un exceso de grasa corporal distribuida por todo el cuerpo, la periférica, ginoide o “tipo pera” donde el exceso de GSC es preferentemente distal, en torno a glúteos y caderas (más frecuente en mujeres), obesidad androide, troncal, central o “tipo manzana” con excesiva acumulación central y en la región abdominal, de mayor repercusión en los riesgos y más frecuente en el sexo masculino. Finalmente desde el punto de vista histológico, puede clasificarse en hiperplásica o hipertrófica (aumento en el número o tamaño de los adipocitos).³⁰

El tamaño del adipocito en ambas grasas subcutánea y visceral, se incrementa con el aumento de la masa grasa; la hiperplasia tiene lugar primariamente en el tejido subcutáneo, mientras que la hipertrofia de la célula grasa ocurre en ambos compartimientos. Al final, la acumulación grasa se incrementa progresivamente tanto en el tejido subcutáneo como en el compartimiento grasa visceral.⁷⁵ La expansión saludable del TA es una ampliación de la masa grasa mediante el aumento de las células precursoras de adipocitos, que se diferencian en pequeños adipocitos, además del incremento de otros tipos de células del estroma con proporciones adecuadas, y posterior vascularización, la inducción de la matriz extracelular y una inflamación mínima, características del “obeso metabólicamente sano”; en los que se preserva la sensibilidad sistémica a la insulina sobre la base de la expansión del TA. En contraste, la expansión patológica se caracteriza por el rápido crecimiento del tejido graso a través de la ampliación de las células de grasa, un alto grado de infiltración de macrófagos, una neovascularización limitada, y fibrosis masiva asociada con la inflamación crónica, que finalmente resulta en el desarrollo de la resistencia sistémica a la insulina.⁷⁶

Desde el punto de vista clínico, tradicionalmente se ha subdividido la obesidad en la de predominio central o abdominal, con mayor acumulación de grasa intraabdominal, y la de predominio periférico, con acumulación de grasa fundamentalmente en el territorio subcutáneo (caderas y extremidades); la razón de separar ambos tipos de obesidad es bien fundamentada, puesto que la grasa perivisceral (intraabdominal) tiene un mayor número de adipocitos por unidad de masa, con una mayor irrigación sanguínea y una mayor inervación, fenómenos que facilitan la liberación de ácidos grasos libres (AGL) a la vía portal y posteriormente al hígado, característica que tiene una importancia capital en la presencia de complicaciones cardiometabólicas asociadas a la obesidad abdominal.⁷⁷

La asociación de las acumulaciones excesivas de TA con el SM y el riesgo cardiovascular no depende exclusivamente del grado de obesidad, sino que se encuentra muy relacionado con la distribución y el contenido de grasa abdominal; de ello se deriva la gran importancia del conocimiento fisiopatológico y clínico del patrón de distribución regional abdominal (subcutáneo y visceral) de esa masa grasa.³⁰

El vínculo entre la distribución de grasa corporal y sus consecuencias metabólicas es un punto todavía no claro, pero una de las hipótesis más ampliamente aceptadas es que el exceso de calorías es primariamente almacenado en el TA subcutáneo con un mínimo impacto metabólico. Esta capacidad de acumulación causada por la expansión de los depósitos de grasa periféricos puede ser excedida causando una forma leve de lipodistrofia, con acumulación de calorías en depósitos de grasa ectópicos (TA visceral o músculo esquelético). La localización predominantemente abdominal es el foco de la adiposidad central,²⁸ la que tiene un rol más directo en las consecuencias metabólicas de obesidad.

La distinción entre la adiposidad central y la periférica permite una mejor caracterización de la obesidad y es el primer paso hacia el esclarecimiento de adiposidad saludable y no saludable. El entendimiento de las consecuencias específicas de subtipos de adiposidad se ve limitado por la poca disponibilidad de técnicas de imágenes para evaluar la distribución adiposa en los diferentes fenotipos, lo que relega este estudio a una caracterización secundaria de aspectos predefinidos de obesidad.²⁸ Esta realidad refuerza la importancia de mediciones en gestantes, de la adiposidad abdominal por US, comparables solo con la tomografía computarizada (TC), por su inestimable valor en la identificación del RCM.³⁹

En la gestación, el patrón de distribución grasa es de particular interés ya que el aumento de la GSC en su primera etapa repercute en los cambios en la sensibilidad a la insulina que ocurren en el segundo y tercer trimestres. El incremento del peso es uno de los cambios más evidentes que experimenta la mujer, el que representa como promedio de 11 a 12 kg en el curso del embarazo; se produce un aumento de las reservas de TA independiente de la adiposidad previa, la que en su gran mayoría se acumula en el tejido subcutáneo, patrón que es único para el embarazo y parece llegar a su máximo en la semana 30 de gestación, donde coincidiendo con el inicio de la etapa de mayor actividad lipolítica, se produce una disminución de la GSC y un aumento de la GV. El incremento de depósitos grasos es esencial para el curso de una gestación normal, sin embargo, un exceso de GV, previo a la gestación o un aumento excesivo de peso durante ésta, se relaciona con consecuencias adversas en el embarazo.⁷⁸

1.3.1 Tejido adiposo abdominal

El TA abdominal está localizado en los depósitos subcutáneo y visceral, ambos con similares tipos celulares aunque según las evidencias, con una biología muy diferente entre sí;⁷⁹ relacionada con aspectos anatómicos, morfología de los adipocitos, función endocrina, actividad lipolítica, vascularización e inervación.⁸⁰

La GSC funciona como aislamiento térmico y de amortiguación mecánica, mientras la GV cumple la función de protección de los órganos; en esta última, los adipocitos son grandes y los preadipocitos son más susceptibles a los estímulos apoptóticos, además de una mayor vascularización e inervación que la subcutánea.⁷²

Metabólicamente el TA subcutáneo es menos activo, con capacidad de almacenamiento a más largo plazo y aunque el tamaño de los adipocitos es menor que en la GV, estos poseen mayor capacidad para reducir o aumentar su tamaño y número, debido a mayor cantidad de células progenitoras con mayor potencial adipogénico, siendo este depósito importante para la acumulación de TGC en períodos de exceso de ingesta, lo que facilita el suministro de ácidos grasos libres (AGL) al organismo en los períodos de ayuno o de ejercicios. Además, presenta una mayor sensibilidad a la insulina con mayor expresión de genes implicados en la acción de la insulina como el transportador de glucosa-1, el factor de crecimiento

insulínico tipo 1 y el receptor activador del proliferador de peroxisoma, que lo hace responsable del 80 % de la producción total de leptina.⁷²

El TA visceral es metabólicamente más activo en relación a procesos de lipogénesis y lipólisis, determinado por una mayor abundancia de receptores adrenérgicos. Por otro lado, situaciones como el estrés crónico tienen un gran impacto sobre el depósito visceral, estimulando la acumulación de ácidos grasos o su movilización, lo que genera aumento o disminución del peso en condiciones de estrés físico, emocional o ambos. El TA visceral además, presenta mayores tasas de oxidación de la glucosa e incremento en la expresión de enzimas implicadas en la generación de ATP en relación con el subcutáneo; mayor expresión de proteínas relacionadas con el estrés celular, peroxidación lipídica y capacidad inflamatoria, con alta expresión de citoquinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-6, IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), además de moléculas quimioatrayentes como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1).^{72, 81}

La principal distinción entre ambos tejidos, es que el drenaje venoso del TA subcutáneo se realiza por la circulación sistémica, mientras el TA visceral drena directamente a la circulación portal mayor cantidad de AGL y citocinas inflamatorias.⁸⁰ Se destacan los depósitos mesentérico y omental, los que además presentan mayor vascularización y mayor cantidad de ganglios linfáticos e inervación, situando al TA como un tejido endocrino dinámico y metabólicamente activo.^{72, 82}

Bajo condiciones de obesidad, el TA visceral se convierte en el primer almacén de TGC ante la incapacidad del TA subcutáneo para almacenar el exceso de energía (hipótesis del sobre flujo). Una máxima capacidad de expansión de la GSC conduce a la acumulación de ácidos grasos en el TA visceral,² único tejido directamente comunicado con el hígado por la circulación portal, con incremento de AGL y mediadores inflamatorios hacia este órgano (hipótesis portal), conducente a esteatosis hepática, RI y perfil lipídico aterogénico.⁷⁴ El aumento de la lipólisis basal ante la incapacidad del adipocito saturado para depositar TGC, genera lipotoxicidad y RI que unido a los factores inflamatorios, convierte una situación de RI e inflamación local en un estado de RI sistémico y de inflamación crónica de bajo grado.²⁵ Investigadores consideran que el TA subcutáneo se relaciona con la RI, o al

menos, que el TA subcutáneo y perivisceral se homologan en esta función. Sin embargo, el TA subcutáneo posee una masa adiposa considerablemente mayor, que influiría sobre la sensibilidad a la insulina por el volumen de AGL que libera a la circulación general, lo que se considera un fenómeno de RI de mecanismo no portal.^{25, 26}

El TA aumenta su volumen mediante dos mecanismos: hiperplasia e hipertrofia. La hiperplasia se asocia con una preservada sensibilidad a la insulina,¹⁶ predomina en fases tempranas del desarrollo y depende de factores genéticos y dietéticos; la hipertrofia predomina durante la fase de la madurez, fundamentalmente por desbalance energético y se correlaciona con RI y producción de citoquinas proinflamatorias, siendo el mecanismo normativo de desarrollo del TA subcutáneo en la ganancia de peso.²⁵

Ante un excesivo aporte energético, el TA comienza a expandirse, los adipocitos se hipertrofian y tras alcanzar un umbral de tamaño crítico (con insuficiencia de la vascularización, hipoxia celular, apoptosis e infiltración por macrófagos) puede iniciarse la hiperplasia, estimulando a una célula precursora que genera así, una nueva célula adiposa.¹⁶

Tres principales teorías han sido propuestas para explicar las relaciones entre adiposidad visceral y complicaciones metabólicas: función endocrina del TA visceral, obesidad visceral como un marcador de TA disfuncional conducente a deposición de grasa ectópica y el modelo portal de AGL.⁸³

Función endocrina del TA visceral: El TA actúa como una vía para la síntesis de múltiples adipoquinas que regulan la sensibilidad a la insulina, el control del consumo de energía o procesos inflamatorios. (Anexo I). La obesidad afecta el perfil de secreción de adipoquinas y conduce a la alteración de múltiples procesos fisiológicos.^{81, 84} Los adipocitos viscerales son capaces de liberar visfatina, una citoquina relacionada con diabetes y enfermedad cardiovascular.¹⁰ La leptina y la adiponectina fueron las primeras identificadas indicando que el TA es un órgano endocrino con control sobre la homeostasis de la energía sistémica, y productor de sustancias que afectan el metabolismo.^{81, 84}

Leptina y embarazo. La leptina se describió inicialmente como factor de saciedad ausente en ratones genéticamente obesos. Con un rol crucial en el control del peso, fue luego reconocida por su capacidad de aumentar la lipólisis y la beta-oxidación⁸¹ y ejercer actividades proliferativas y antiapoptóticas sobre células como linfocitos T, leucémicas y

progenitoras hematopoyéticas. Sus valores se elevan agudamente por estímulos inflamatorios como endotoxinas y citoquinas proinflamatorias como TNF α e IL-1.⁷ La leptina ha mostrado una mejor correlación con la adiposidad subcutánea y total que con la adiposidad visceral.⁸⁰ Sus concentraciones están incrementadas en individuos obesos y se correlacionan con marcadores inflamatorios además de activar a los monocitos *in vitro*.⁸¹

En la gestación, la leptina se incrementa en las obesas comparadas con gestantes de peso normal. En contraste, el receptor de leptina soluble disminuye linealmente con el incremento de IMC en el embarazo, lo que produce altos valores de leptina sérica en obesas.⁷ Una hiperleptinemia asociada a bajas concentraciones de adiponectina circulantes, contraste de un TA disfuncional, ha sugerido la contribución a un incremento del estrés oxidativo e inflamación en humanos.⁸⁴ La leptina tiene acciones centrales al estimular el tono simpático, por lo que se ha planteado que aumenta la presión arterial. La placenta también secreta leptina con un pico en el segundo trimestre de gestación, su expresión en endometrio y trofoblastos placentarios sugiere un papel en la implantación y en el crecimiento fetal al actuar como regulador homeostático de la placenta.⁷

Adiponectina y embarazo. Es la más abundante adipoquina⁸⁴ y tiene un efecto sensibilizador a la insulina especialmente importante en el desarrollo del fenotipo metabólicamente sano. Actúa como antiinflamatoria, antiaterogénica y antidiabética.⁷⁷ Sus niveles disminuidos se relacionan con preeclampsia severa, DMG, y riesgo incrementado de partos macrosómicos^{7, 84} y podrían contribuir al aumento de la actividad de la lipasa hepática y a la disminución de HDLc; pero los obesos que mantienen niveles paradójicamente altos según el IMC (aproximadamente un 20-30 %), tienden a un perfil metabólico saludable con menores niveles de triglicéridos, glucemia, insulina, IL-6, TNF α , así como mayores niveles de HDLc, IL-10 y mayor sensibilidad a la insulina.^{81, 85} La adiponectina además, desempeña un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune⁸¹ y al parecer la expresión génica es mayor en la GSC, aunque no todos los estudios confirman que ésta sea la fuente determinante de adiponectina.¹⁶

El incremento de GV pudiera reflejar bastante la incapacidad de la GSC para adaptarse adecuadamente a un balance de energía positivo y a la expansión por hiperplasia, con deterioro del efecto protector metabólico; este exceso de moléculas de TGC podrían

acumularse en sitios indeseables como hígado, corazón, páncreas y músculo esquelético; un fenómeno denominado deposición de grasa ectópica.⁸³

El modelo portal de AGL: La mayor cantidad de AGL encontrados en la circulación portal se origina del TA visceral en el que, un ininterrumpido desbordamiento de AGL podría exponer al hígado a altas concentraciones provocando un severo desorden en el metabolismo hepático, reducción de la depuración hepática de insulina y exacerbada hiperinsulinemia sistémica, además de una depuración reducida de apolipoproteína B conducente a hipertrigliceridemia, producción de VLDL y formación de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, más susceptibles a la oxidación y por tanto, mucho más aterogénicas, e incremento en la producción hepática de glucosa; como consecuencia se produce una tolerancia a la glucosa alterada y eventualmente DM tipo 2; el incremento de AGL circulantes también se asocia a un aumento de la presión arterial.^{16, 80}

Este proceso conduce a la producción hepática de mediadores inflamatorios tales como proteína C reactiva. Secundariamente, excesiva GV es infiltrada con macrófagos proinflamatorios, que generan un estado de RI. Esto ha conducido a la hipótesis de que la RI materna y los niveles incrementados de glucosa en plasma (con más energía disponible) desencadenan la hiperinsulinemia en el feto, lo cual estimula su crecimiento.²

Un anormal perfil lipídico es fuertemente asociado con enfermedad aterosclerótica cardiovascular y disfunción endotelial. Como una alternativa en investigaciones de rutina ha sido frecuentemente usada la razón Colesterol Total/HDLc como expresión de índice aterogénico (IA) en la estimación de riesgo de enfermedad cardiovascular.⁸⁶ Mujeres con preeclampsia presentan anormalidades del perfil lipídico lo que indica que la evaluación del IA durante el embarazo pudiera prevenir estos riesgos.²⁴ El producto de acumulación de lípidos es también un importante marcador de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular.⁸⁷

En la embarazada obesa, la actividad del eje gonadotrópico es reducida y se asocia a gestación prolongada y complicaciones fetales, como macrosomía.^{88, 89} Incrementos en plasma de colesterol, TGC y lipoproteínas inducen cambios en los glucocorticoides, lo que sugiere una conexión entre el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el TA.⁹⁰

La adiposidad visceral es asociada con la disfunción del eje adipoinsular (RI), del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (hipercortisolismo) o de ambos, lo que facilitaría la expansión hipertrófica fundamentalmente del tejido omental perivisceral, la disfunción endocrinometabólica del adipocito y su impacto sobre el desarrollo de obesidad y DM tipo 2; paradigma endocrino por el que el TA secreta una gran variedad de señales con un potente efecto metabólico sobre otros tejidos, cercanos o distantes y que tendrían fundamental influencia sobre los mecanismos productores de RI (leptina, adiponectina, TNF α , resistina, entre otros) y en el estado inmunológico (inflamación de grado leve), endocrino y vascular.^{26,91}

En la obesidad abdominal, varios datos clínicos y experimentales apuntan a desregulación en la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, incluyendo una reacción excesiva de cortisol y actividad incrementada de la enzima 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa 1 en el TA, cuya sobreexpresión resulta en la proliferación de GV, especialmente con dietas ricas en grasa, lo cual contribuye al incremento en el tamaño de la célula grasa, a lipólisis y desórdenes metabólicos.^{10, 89, 92} Los adipocitos viscerales parecen tener altas concentraciones de receptores de hormonas esteroideas; el cortisol estimula el almacenamiento de lípidos, efecto inhibido por la hormona de crecimiento. Estos sucesos probablemente favorecen el depósito de triglicéridos alrededor de las vísceras.⁷⁷ El lactógeno placentario (hormona de crecimiento contra-insulínica) se eleva hasta 30 veces durante la gestación y la hormona del crecimiento placentario humano se eleva entre 6 y 8 veces las que contribuyen a aumentar el grado de RI.³

1.3.2 Obesidad y gestación

El papel de la obesidad y su vínculo con la inflamación crónica sobre el desenlace adverso del embarazo es motivo de intensa investigación.^{7, 93} Los mecanismos implicados en la patogénesis de la obesidad son parte de los procesos fisiológicos adaptativos del organismo materno; la ganancia de peso y la inflamación crónica justifican que la gestación normal sea considerada un estado proinflamatorio, pro-trombótico, con RI incrementada e hiperlipidemia,⁹⁴ lo que aumenta el riesgo de complicaciones materno-fetales.

El embarazo supone una alteración importante del metabolismo para facilitar el crecimiento saludable del feto; luego de un estado anabólico inicial, un incremento fisiológicamente

beneficioso de la RI aumenta la disponibilidad fetal de sustratos debido a hiperplasia de las células beta del páncreas y de su función, con modificación de la relación cuantitativa alfa/beta a favor de estas últimas, bajo el estímulo del estrógeno y la progesterona, lo cual determina un marcado anabolismo materno.⁹⁵

En gestantes saludables, marcadores de RI son usualmente de un 40 a 50 % más altos que en mujeres no gestantes, lo que ha sido atribuido principalmente a factores hormonales y a citoquinas con múltiples efectos, por ejemplo, IL-1, TNF- α y IL-6 inducen RI, mientras que otras como IL-10 la disminuyen, además de la inducción de reacciones inmunes y no inmunes.¹² En la gestante obesa, intervienen los factores propios del embarazo que causan IR como las hormonas maternas lactógeno placentario, progesterona, prolactina y cortisol y también colaboran con esta situación los componentes propios de la obesidad que contribuyen a la patogénesis;³ con una mayor expresión de citoquinas placentarias proinflamatorias que se suman a las citoquinas inflamatorias maternas circulantes potenciando sus efectos; la expresión incrementada de TNF α e IL-6 ha sugerido la participación de otras fuentes ajenas a la placenta como el TA materno, en particular la GV, lo que hace del embarazo un estado de inflamación metabólica de bajo grado.⁷

La obesidad abdominal es una condición en la que el mantenimiento de la glicemia normal requiere de un estado de hiperinsulinemia lo que provoca reducción del número de receptores de la hormona y de sus efectos, con lo cual se incrementa la RI; en tales circunstancias, el embarazo como una condición de estrés sobre el metabolismo de carbohidratos, puede afectar este delicado balance.⁷ La inflamación altera las vías metabólicas y trastorna la cascada de señalización de la insulina en tejidos y órganos como TA, hígado, cerebro, páncreas y músculo esquelético provocando depósito local de grasa y desregulación metabólica sistémica.⁷ Esto confirma que la obesidad pregestacional es un importante factor de riesgo para RI y desregulación de la glucosa.^{8, 96}

La RI de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta y la adiposidad materna, y coincide con incrementos en las concentraciones séricas de prolactina, lactógeno placentario y hormona del crecimiento placentario humano, las que reducen la sensibilidad a la insulina en los adipocitos y células del músculo esquelético, estimulan la replicación de

células beta, la transcripción del gen de la insulina, y la secreción de insulina dependiente de glucosa en los islotes pancreáticos. Todo esto es responsable de la RI y de la hiperinsulinemia en la gestación avanzada;³ pero las mujeres obesas, presentan mayor RI que las de peso normal, lo que eleva la disponibilidad de lípidos para el crecimiento y desarrollo fetales.⁷

Durante la gestación la hiperlipidemia fisiológica se caracteriza por un incremento de todos los componentes lipídicos del suero, siendo la fracción de TGC la que muestra el mayor incremento; durante el primer trimestre, estos aumentan progresivamente en el torrente sanguíneo debido a la elevada ingesta y absorción de alimentos ricos en lípidos; al parecer, la progesterona es responsable de este cambio fisiológico en la regulación del apetito a través del hipotálamo. Adicionalmente, se presenta un aumento en la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima encargada de la hidrólisis de los TGC, con un aumento en la producción hepática y la remoción de estos de la circulación, lo que favorece el incremento de los depósitos grasos en los adipocitos maternos, una etapa considerada anabólica. Si la embarazada presenta sobrepeso u obesidad los cambios experimentados en el lipidograma durante la gestación se potencian.³

La elevación del nivel de TGC durante el embarazo es significativamente mayor en mujeres con sobrepeso y obesidad así como en aquellas que cursan con DMG, lo que se ha relacionado con una mayor probabilidad de macrosomía fetal;⁷⁰ la hipertrigliceridemia además, incrementa el riesgo de preeclampsia y parto pretérmino así como el riesgo cardiovascular en vida postnatal.⁹⁷

Una respuesta inflamatoria materna exagerada en el embarazo, exacerbada por exceso de grasa, se asocia con disfunción endotelial, hipertensión arterial, proteinuria y variable daño isquémico en órganos, los que se vinculan con una fisiopatología común: estrés oxidativo, dislipidemia, RI, hiperinsulinemia, disfunción endotelial y un estado proinflamatorio caracterizado por un aumento de la proteína C reactiva.⁷

En la gestante obesa, otros factores genéticos y epigenéticos influyen en la RI; los mecanismos implicados en la maquinaria epigenética son complejos y no están bien dilucidados,⁹⁸ e incluyen las modificaciones postraduccionales de las histonas, la metilación del ADN y los ARN no codificantes.^{98, 99}

1.4 Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la causa número uno de muerte en el mundo por lo que es de gran importancia el reconocimiento, por su alta prevalencia, de los factores de riesgo tradicionales, así como el estudio de los factores de riesgo emergentes y no tradicionales, únicos o más comunes en las mujeres.¹⁰⁰

Un factor de riesgo cardiovascular es *una característica biológica o una conducta que aumenta la probabilidad de padecer o morir de enfermedad cardiovascular en los individuos que la presentan*; término que fue introducido en el Estudio Framingham hace más de cincuenta años, posibilitando identificar una serie de factores de riesgo que actuarían como inductores de la formación de la placa de ateroma, los que para ser aceptados o establecidos requieren de un método de medida estandarizado y de estudios prospectivos concordantes, además de un efecto aditivo cuando en un individuo concurren varios factores de riesgo y que la modificación del factor, en el caso de los modificables, conlleve una disminución del riesgo.¹⁰¹

Desde hace años se conocen varios factores de riesgo cardiovascular; los de riesgo mayores, llamados tradicionales, como la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo; y los factores no convencionales o emergentes, surgidos a lo largo de los últimos años (de riesgo lipídico) como el cociente colesterol total/colesterol HDL (índice aterogénico), las apolipoproteínas, las HDL, triglicéridos, partículas de LDL “pequeñas y densas”, lipoproteínas residuales o remanentes, y factores de riesgo no lipídicos como los marcadores de inflamación, homocistinemia, glucemia en ayunas alterada y factores trombogénicos/hemostáticos.¹⁰¹ Varios de estos factores de riesgo son considerados en la presente investigación, donde la adiposidad abdominal juega un rol protagónico, la que en concurrencia con factores tradicionales y emergentes potencian el RCM en la gestante; el riesgo cardiovascular depende más de la acumulación de factores que de la obesidad en sí misma.¹⁰²

La distribución de la grasa corporal abdominal como determinante crítico de la sensibilidad a la insulina,¹⁰² es el factor que guarda más relación con factores de riesgo cardiovascular (diabetogénicos, aterogénicos, protrombóticos y proinflamatorios).⁷⁷ Los estudios de imágenes proveen de mediciones más sofisticadas y precisas de la composición corporal;

los que iniciados desde hace más de 30 años, mostraron que el TA abdominal excesivo, una afección descrita como obesidad visceral, era la forma de obesidad y sobrepeso asociada con la RI y anormalidades relacionadas.

La RI, que puede ser tasada o calculada por varias técnicas, es una condición habitual en la población (aproximadamente un 25 %); por lo que su medición no es incluida como un criterio de RCM en el contexto clínico, debido a que no es una enfermedad sino una condición fisiopatológica altamente prevalente a nivel poblacional que se asocia al desarrollo de diferentes patologías cardiometabólicas (dislipidemia, presión sanguínea elevada, hiperinsulinemia en ayuno y desórdenes metabólicos y aterogénicos como causa común de enfermedad cardiovascular);¹⁰³ además, los test diagnósticos han sido desarrollados para la investigación y su uso en la práctica clínica debe evitarse, ya que su interpretación individual es compleja y puede generar error diagnóstico, específicamente en el embarazo, donde no están suficientemente validados y generan confusión ya que al ser la RI una situación fisiológica, no se conocen los valores que indican una situación patológica.¹⁰⁴ Sin embargo; el punto clave es el hecho de que la RI, es la principal anomalía asociada con un grupo de anomalías metabólicas aterogénicas y diabetogénicas.¹⁰³

El SM también ha sido identificado como un factor de riesgo independiente para complicaciones cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica, insuficiencia renal); este se conceptualiza como *una asociación de factores de riesgo cardiovasculares relacionados por un nexo fisiopatológico común, la RI*.¹⁰²

La presencia del SM más frecuentemente predice un incremento relativo del RCM y su combinación con clásicos factores de riesgo podría ser considerado en la evaluación del Riesgo Cardiovascular Global;¹⁰³ y aunque su relevancia clínica ha sido cuestionada, se comprueba su utilidad para identificar subgrupos de personas con sobrepeso u obesas muy probablemente caracterizadas por un exceso de TA visceral y anomalías metabólicas relacionadas.¹⁰³

Actualmente, el diagnóstico clínico de obesidad visceral solamente, la presencia de RI o de SM de manera aislada, no es suficiente para estimar el riesgo global de enfermedad cardiovascular.⁷⁵ Para lograr este propósito, se debe prestar atención a los factores de riesgo

clásicos considerando también el riesgo adicional derivado de la presencia de obesidad abdominal y de componentes del SM, aspectos en que se centra esta investigación; de ahí la necesidad de la identificación precoz de estos factores en gestantes normopeso que contribuyen al *riesgo cardiometabólico* global,^{105, 106} término conceptualizado como *la probabilidad que tiene una persona de enfermar o morir por una enfermedad vascular posterior a su determinación (enfermedad coronaria, cerebrovascular, falla cardiaca, enfermedad arterial periférica y renal; y en los últimos años, el deterioro cognitivo-demencia multiinfartos)*. La suma de más de tres factores de riesgo cardiovascular es considerado como de alto riesgo.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Para su determinación se han propuesto diferentes funciones o tablas de riesgo que con sus limitaciones, evalúan esta probabilidad, en atención a la exposición a diferentes factores de riesgo.¹⁰⁹

La OMS ha comunicado que se deben continuar las investigaciones en relación con la influencia que tienen los factores de riesgo en la morbilidad y mortalidad cardiovascular y cómo lograr su modificación.¹⁰⁸

1.5 Fenotipos metabólicos de obesidad y riesgo cardiometabólico en gestantes

En la década de los 80, algunos autores observaron que no todos los sujetos con semejante IMC tenían igual perfil metabólico y que no todos los sujetos obesos tenían similar pronóstico.¹⁶ Los individuos no obesos con presencia de factores de riesgo para desordenes metabólicos representan el espectro final de obesidad lo que fue propuesto primeramente por Ruderman hace más de 30 años a los que denominó sujetos NPMO, los que son poco comunes y se caracterizan por niveles incrementados de adiposidad y RI con una alta susceptibilidad a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.^{15, 110}

Pocos años más tarde, De Lorenzo y colaboradores usaron el término obeso de peso normal para identificar individuos que tenían peso e IMC normal pero alto porcentaje de grasa corporal acompañado de una deficiencia de masa magra total.⁴⁹ Estos acontecimientos condujeron al descubrimiento de que la diferente capacidad de acumulación de ácidos grasos en el TA subcutáneo entre sujetos con un mismo IMC, podría contribuir al desarrollo de distintos fenotipos metabólicos.¹⁶

Una de las sugerencias más promisorias para distinguir entre obesos metabólicamente saludables y no saludables conlleva la utilización de la heterogeneidad de riesgos asociados con la diferenciación de la distribución de grasa corporal. Evidencias crecientes han permitido comprender que el estado de SM en la obesidad es distinguido por diferencias en el TA abdominal.^{14, 111}

El mecanismo primordial para el desarrollo de los fenotipos metabólicamente anormales podría ser la alteración de la capacidad de proliferación y diferenciación de los adipocitos de la GSC, que conduciría a una limitación de la hiperplasia y a un predominio de la hipertrofia del adipocito, un aumento del flujo de ácidos grasos hacia la GV y acumulación de grasa en otros tejidos ectópicos; el fenotipo obeso metabólicamente saludable se caracterizaría por una mayor capacidad de adipogénesis (hiperplasia) y de expansión de la GSC, que prevendría el acúmulo de TA visceral y ectópico.²⁵

Los estudios revelan que la obesidad tiene un fenotipo heterogéneo y que no todas las personas obesas tienen el mismo riesgo de complicaciones. Los posibles mecanismos que potencialmente explicarían este estado son: variantes genéticas (mutaciones con pérdida de función), reducción de la inflamación crónica, cambios en la composición del TA, variación de la función de los adipocitos, protección frente al hígado graso no-alcohólico, variaciones en la microbiota gastrointestinal y estilo de vida menos sedentario.¹⁰²

Durante el embarazo, cuando la CC es significativamente cambiante; se han usado diferentes criterios para clasificar el SM, y aunque existe una variedad de definiciones y puntos de corte para describirlo y caracterizarlo, los disturbios metabólicos han sido consistentes. Mientras algunos expertos definen depósitos de obesidad como un criterio esencial, otras definiciones se concentran en gran parte en la RI.⁹⁴

Un 30 % de los pacientes obesos son metabólicamente saludables, con sensibilidad a la insulina similar a individuos de peso normal saludables, y no desarrollan alteraciones metabólicas propias de la obesidad.⁷⁵ En general, se define a los sujetos normopeso obesos metabólicamente saludables (NPOMS) por la ausencia de complicaciones metabólicas (HTA, dislipidemia, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono) y la preservación de sensibilidad a la insulina, a pesar del exceso de la grasa corporal (en general valorado en base a un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), otros exigen solamente la ausencia de RI

medida con el método prueba de oro del clamp euglucémico hiperinsulinémico o con métodos como el HOMA (Modelo de Estimación Homeostático de Insulina) o el Índice de Matsuda, mientras otros autores incluyen marcadores inflamatorios como criterio diagnóstico.¹⁶ Sin embargo, hay sujetos normopeso que presentan alteraciones como HTA, dislipidemia, RI y aumento de los marcadores inflamatorios. El fenotipo normopeso obeso metabólicamente sano es un estado de transición a la enfermedad,²⁵ y el riesgo está incrementado en ambos, los de peso normal metabólicamente no saludables y en los obesos metabólicamente saludables.⁷⁵

La condición de obesos de peso normal, ha sido asociada con una significativa disregulación metabólica, SM y riesgo cardiovascular, lo cual pone en duda estudios que dependen únicamente del IMC como medida de obesidad.¹⁴ Evidencias han mostrado que estos individuos representan más del 20 % de la población de peso normal, cuya etiología no es bien comprendida, pero estudios epidemiológicos han indicado un incremento del TA visceral como principal mecanismo.^{112, 113}

El desarrollo de los fenotipos metabólicamente anormales representa un problema clínico emergente, que avizora en el futuro próximo una mayor tasa de individuos “obesos sanos” y “normopeso enfermos”; esto hace necesario armonizar los criterios diagnósticos de los fenotipos metabólicos, con nuevos estudios que examinen la capacidad predictiva de las diferentes definiciones, con la inclusión a los criterios diagnósticos de la RI como vínculo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus tipo 2.¹⁶

La ausencia de acuerdo sobre criterios diagnósticos, dificulta en gran medida la comparación de resultados y las conclusiones de los diferentes trabajos investigativos, con una importante discordancia en cuanto a la prevalencia de los diversos fenotipos;¹⁶ por lo que, disponer de índices diagnósticos de fenotipos de obesidad en gestantes a partir de las características morfológicas y de distribución específica del TA abdominal, como responsable de desórdenes metabólicos y riesgos cardiovasculares asociados al SM, se revela como una necesidad de primer orden. La identificación temprana del fenotipo NPMO, es muy importante para predecir y prevenir afección cardiometabólica, ya que frecuentemente estos individuos no son considerados como de alto riesgo.¹¹²

1.6 Diagnóstico de obesidad abdominal en la gestación

El diagnóstico de obesidad está subordinado a la cuantificación del exceso de TA en el organismo, pero las implicancias de dicho estado en el embarazo no son muy conocidas por la falta de opciones de manejo basadas en la evidencia.

El hecho de que aún en personas de peso adecuado pueda presentarse RI, ha sugerido la conveniencia de realizar estudios de la composición corporal a las gestantes desde etapas tempranas del embarazo, aun cuando su IMC sea normal.⁴⁹

Puesto que el exceso de grasa intraabdominal supone un mayor riesgo, su cuantificación es necesaria para una correcta valoración del paciente obeso. Numerosos estudios sugieren que las anormalidades metabólicas están vinculadas a la acumulación de grasa abdominal, sobre la adiposidad general,^{14, 114} aun cuando los mecanismos subyacentes son discutidos y no son completamente comprendidos.²

Diferentes métodos propuestos para evaluar la distribución del TA, no han sido establecidos ni estandarizados en embarazadas¹¹⁵ y además, en ellas, el valor predictivo de la medición de obesidad abdominal por diferentes indicadores antropométricos no está claro.¹¹⁴ Por este motivo, se han aceptado diversos métodos indirectos de medida del TA; el IMC es el más comúnmente empleado para el diagnóstico de obesidad tanto en población gestante como no gestante, pero no siempre puede discriminar adecuadamente el riesgo de enfermedad crónica a nivel individual.⁸³

El IMC pregestacional se ha utilizado para evaluar el estado nutricional de la embarazada, dado que presenta una buena relación con la grasa corporal total y no necesita poblaciones de referencia para su cálculo, lo que constituye una ventaja, y facilita además su comparación entre países, es por ello que este índice ha sido el más simple, útil y de elección para determinar el estado nutricional de la mujer en el ámbito clínico, aun cuando se reconoce que sólo es una medida indirecta de la energía que se almacena.¹¹⁶

Actualmente, las recomendaciones de la ganancia de peso gestacional se basan en el IMC pregestacional;^{116, 117} sin embargo, desde el momento en que la obesidad ha sido caracterizada por una excesiva cantidad de TA corporal y no solo un exceso de peso, este método resulta poco preciso en cuanto a que no refleja la distribución de grasa ni

discrimina la masa grasa de la magra; valores similares del IMC pueden corresponderse con composición corporal diversa.^{115, 118}

Publicaciones recientes advierten sobre la clasificación de la obesidad de acuerdo con el clásico IMC, ya que un estimado de 74 936 678 adultos en EE.UU estarían siendo clasificados erróneamente como “cardiometabólicamente no saludables” o “cardiometabólicamente saludables”.⁶⁵

Adicionalmente, con el avance de la gestación, el IMC se convierte en el peor estimador de adiposidad materna debido al incremento de componentes fetoplacentarios y agua en la ganancia de peso gestacional,¹¹⁹ además la composición corporal también varía en los diferentes grupos étnicos.¹²⁰

Otros indicadores antropométricos sencillos y asequibles pueden utilizarse en la gestación para evaluar el compartimiento graso como la medición de diámetros, circunferencias y pliegues cutáneos de grasa; estos presentan la desventaja de que los puntos de referencia no pueden extrapolarse de una población a otra, consideración esencial a efectos de elegir una referencia antropométrica con fines de estudio,^{78, 121} además las modificaciones físicas en la gestante alterarían todas estas mediciones, por lo que se aconseja utilizar el IMC como guía para la indicación de la ganancia de peso, la alimentación y la actividad física durante la gestación.⁶⁵

Los pliegues cutáneos son una medida indirecta de la reserva de masa grasa, y no existen puntos de corte universales válidos para clasificar a las gestantes.¹¹⁶ Más de 100 ecuaciones predictivas usando varias combinaciones de variables antropométricas han sido reportadas en la literatura.⁸³ La CC, además de modificarse con el inevitable crecimiento del útero durante la gestación, no puede distinguir la GSC de la GV y diferentes protocolos han empleado diversos sitios considerados como cintura en las personas.¹²² Además, puntos de corte específicos según edad, sexo, raza y etnicidad necesitan ser determinados.⁸³

Otros métodos como la impedancia bioeléctrica, tienen como limitante que las fórmulas validadas en población no gestante no pueden utilizarse en la mujer grávida, debido a que la cantidad de agua acumulada en la mujer en tal condición y su distribución difieren, siendo mayor en el tronco.⁷⁸ Estas mediciones realmente determinan el agua corporal total, que

está relacionada con la grasa corporal total, relación que es diferente en el embarazo y cambia a medida que este avanza.⁸¹

1.6.1 Evaluación de la obesidad abdominal por técnicas de imágenes

Para la medición de la grasa intraabdominal, es necesario el empleo de técnicas de imagen. Estudios previos en población no gestante han estimado la distribución de estos depósitos grasos usando la resonancia magnética nuclear (RMN) y la TC,⁴² que considerados métodos “*gold standard*”, son inapropiados para su uso en la embarazada por su alto costo, requerimiento de tiempo, y los riesgos por exposición del feto a radiaciones.^{2, 123}

El US como método no invasivo ha sido usado para evaluar grasa corporal durante décadas.¹²⁴ En 1990, Armellini¹²⁵ propuso el uso de la ultrasonografía en un primer tiempo para la cuantificación de la adiposidad visceral como técnica alternativa a la TC.

La medición del espesor de grasa intraabdominal es el primer indicador para la evaluación de la adiposidad visceral con el uso de la ultrasonografía, definido por la distancia entre la fascia interna del músculo recto abdominal y la pared posterior de la aorta, a nivel del cuerpo de la cuarta o quinta vértebra lumbar, realizando su medición en la línea xifoumbilical, uno a dos cm por encima del ombligo.^{30, 125} El empleo de este indicador en el primer trimestre de gestación permite identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de aparición de DMG y otras alteraciones metabólicas durante el embarazo, pero sólo puede ser utilizado en esta etapa; en este sentido, otras mediciones como el cociente entre el grosor de tejido graso perihepático y el grosor de tejido subcutáneo han sido propuestas como medida del contenido graso visceral a lo largo de los tres trimestres de la gestación para evaluar la acumulación de grasa abdominal.⁷⁸

Otros autores como Suzuki y colaboradores¹²⁶ propusieron un nuevo índice como un buen indicador no invasivo de la deposición de grasa visceral, el Índice de Grasa de la pared abdominal anterior, calculado como la relación grasa subcutánea-grasa preperitoneal y cuya distribución es útil para determinar las características diferenciales entre los dos compartimientos y su asociación con los cambios metabólicas, biomarcadores inflamatorios (adiponectina y leptina, TNF-alfa) y función cardíaca en el grupo de los obesos.³⁰

Meriño-Ibarra y colaboradores¹²⁷ realizaron mediciones ultrasonográficas de grasa abdominal mediante un escaneo longitudinal en el punto medio entre el apéndice xifoide y

el ombligo a través de la línea de alba con la superficie del hígado casi paralela a la piel. El espesor de grasa subcutánea fue medida en la línea xifoumbilical en ambas vistas, longitudinal y transversa.

Hirooka¹²⁸ propone otra técnica para la evaluación de la adiposidad visceral consistente en medir las distancias entre la superficie interna del musculo abdominal y la vena esplénica, entre la superficie interna del musculo abdominal y la pared posterior de la aorta por encima del ombligo, la medición del espesor de la pared posterior renal derecha en el espacio perinefrítico posterior derecho así como del espesor de ambas capas de grasa subcutánea y preperitoneal, a nivel del proceso xifoide.

Aunque la localización de las mediciones ultrasonográficas no ha sido estandarizada, y existe variabilidad en las mediciones en función de la presión ejercida durante el estudio entre los diferentes operadores,^{78, 124, 129} el US ha mostrado buena precisión y reproducibilidad con fuerte correlación de sus resultados con los de la tomografía en diferentes poblaciones,^{39, 40, 53, 73} pero pocos estudios han evaluado el TA abdominal por este método en gestantes.^{42, 57, 124}

No existe consenso en la literatura sobre puntos de corte para definir obesidad visceral basado en mediciones ultrasonográficas^{130,131,132} ya que la sensibilidad de los factores de riesgo asociados a la obesidad puede variar entre los grupos etarios de diferentes poblaciones y etnias.^{74, 85}

Sin embargo, la grasa abdominal medida por US en el primer trimestre de gestación, es un buen predictor de SM fundamentalmente en mujeres de peso normal (según IMC), en las que es posible distinguir los compartimientos de GSC y GV¹⁹ y es un método seguro, rápido y de bajo costo para identificar la población de gestantes con riesgo de obesidad relacionado con complicaciones obstétricas.¹³³

Bertoli y colaboradores en el 2016 alertaron sobre las posibilidades, por medio del US de la adiposidad abdominal, de predecir enfermedades metabólicas.¹ Otros autores indicaron que el riesgo de DMG en el embarazo está positivamente asociado con la obesidad central materna, aunque el valor predictivo de estas medidas no ha sido claramente determinado.¹¹⁴

Mediciones de TA abdominal por US, han sido usadas como herramienta predictiva de resultados anormales en el embarazo a partir de estudios direccionados a diabetes mellitus,

SM, peso al nacer, y desórdenes hipertensivos¹³⁴ lo que permite el diagnóstico y tratamiento temprano; sin embargo, es necesario la identificación de un punto de corte mejor predictor de los factores de riesgo.³⁸ La investigación de los puntos de corte por ecografía de la adiposidad visceral y subcutánea resulta factible, y podría aplicarse para valorar las alteraciones metabólicas que existen en los distintos depósitos.³⁰

1.7 Conclusiones del capítulo

Las acumulaciones excesivas de TA abdominal en las gestantes, constituyen un reto en la práctica obstétrica, lo que requiere lograr un mejor posicionamiento de los profesionales sobre el tema para poder prevenir los riesgos y tratar a tiempo las complicaciones para la salud materna y fetal.

La obesidad es un factor de riesgo modificable que en las primeras semanas de gestación, es corregible con medidas de prevención dirigidas a preservar la salud de la gestante y su producto, y a evitar que se desarrollen patologías crónicas y complicaciones durante el embarazo.

El diagnóstico temprano de fenotipos metabólicos de obesidad en las gestantes, representa una oportunidad de la atención prenatal para la prevención de complicaciones de salud de ambos componentes del binomio madre-hijo.

CAPÍTULO 2. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente capítulo aborda aspectos referidos al tipo de diseño, período que abarca el estudio, lugar donde se desarrolló la investigación, precisión del universo y selección de la población de estudio, descripción y operacionalización de las variables, instrumentos a utilizar para medir las variables, modo de recolección de los datos así como el análisis estadístico a realizar. De esta manera se brindan los elementos necesarios para la reproducibilidad de la investigación.

2.1 Tipo de estudio

Se realizó una investigación de corte transversal analítica fundamentada en un enfoque cuantitativo, de la distribución de grasa abdominal en gestantes de edad reproductiva óptima y de peso adecuado a la captación entre las 12 y 14 semanas de edad gestacional. El estudio se desarrolló en el Policlínico Docente “Chiqui Gómez Lubián” del municipio de Santa Clara, provincia de Villa Clara en el período comprendido del 11 de enero del 2016 hasta el 15 de julio del 2020.

Se ejecutaron mediciones ultrasonográficas de los depósitos de TA en la región del abdomen, así como evaluaciones antropométricas y analíticas y se identificó el fenotipo NPMO para evaluar los riesgos asociados en las gestantes entre 12 y 14 semanas de edad gestacional. Se escogieron embarazadas normopeso en las que un aumento de la adiposidad abdominal, predispone a complicaciones en este grupo de mujeres, según evaluaciones previas de un grupo de investigadores.

2.2 Universo y población de estudio

Universo: constituido por un total de 3626 embarazadas de todas las áreas de salud del municipio Santa Clara que fueron captadas en el período del 11 de enero del 2016 al 15 de julio del 2020, registradas en el Departamento de Estadística de la Dirección Municipal de Salud de Villa Clara. El universo de investigación se caracterizó por una población homogénea de mujeres respecto a sus características socioculturales y demográficas, lo que facilitó el estudio.

La investigación se desarrolló en el Policlínico Docente “Chiqui Gómez Lubián”, unidad asistencial con la infraestructura necesaria para brindar con calidad la atención de las gestantes, y donde radica el Centro de Genética Municipal con disponibilidad de equipamiento de US y recursos humanos especializados necesarios para el control y seguimiento de las embarazadas.

Población: conformada por 2357 gestantes de diferentes estados nutricionales, captadas en el primer trimestre, correspondientes a los policlínicos docentes “Chiqui Gómez Lubián”, “Capitán Roberto Fleites” y “XX Aniversario”, del municipio de Santa Clara, instituciones con condiciones favorables para el estudio en cuanto al tamaño poblacional, proporcionalidad en la composición urbana y rural, sin niveles socioeconómicos extremos.

Población de estudio: De las 2357 gestantes una vez ajustados los criterios de inclusión y exclusión, se excluyeron un total de 1831, de las cuales 911 no clasificaron como normopeso, en ocho no se obtuvo el consentimiento de participación, 353 quedaron fuera del intervalo de edad gestacional, 12 tuvieron embarazo gemelar o múltiple, 356 no estuvieron en el intervalo de edad considerado en el estudio, por datos antropométricos o analíticos incompletos o poco confiables fueron excluidas 182 embarazadas y 9 por pérdida o interrupción del embarazo; quedando conformada la población de estudio por 526 gestantes.

2.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

1. Nacionalidad cubana.
2. Residente en el municipio de Santa Clara.
3. Edad comprendida entre los 20 y 35 años.

4. Edad gestacional entre 12.0 y 14.0 semanas, según fecha de última menstruación.
5. Clasificadas como de peso adecuado (IMC de 18.8 a 25.6 kg/m²).
6. Gestación con feto único.
7. Consentimiento informado de participar en la investigación, escrito y firmado.

Criterios de exclusión:

1. Presencia de enfermedad metabólica que incluye diabetes mellitus en cualquiera de sus etapas, dislipidemia u otras enfermedades crónicas como hipertensión arterial, cardiopatía o enfermedad renal.
2. Consumo habitual de medicamentos
3. Útero miomatoso con volumen superior a un embarazo de doce semanas.
4. Edad gestacional no coincidente con la obtenida por ultrasonido.
5. Datos antropométricos, analíticos o ambos incompletos o poco confiables.
6. Pérdida o interrupción del embarazo.

En la figura 2.1 se ilustra el universo de gestantes contempladas en la investigación así como la población de estudio conformada por un total de 526 embarazadas, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

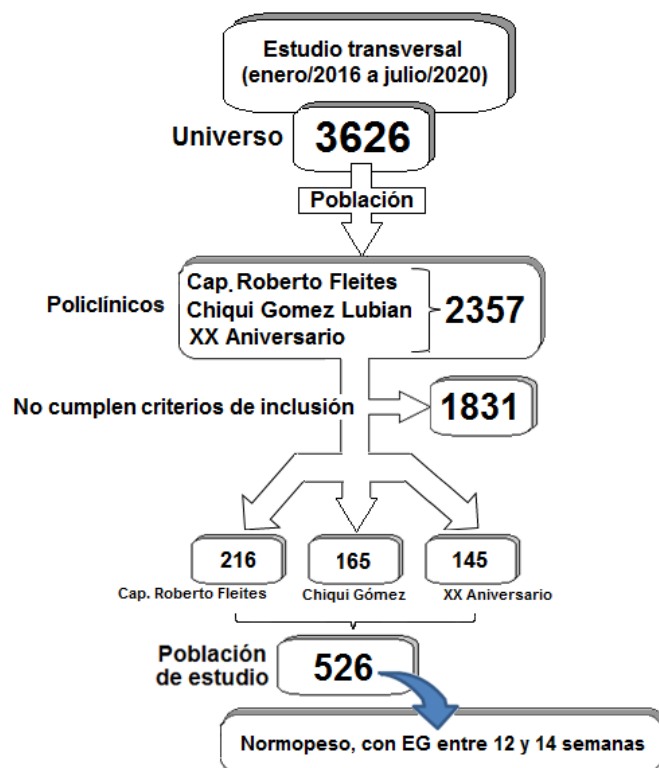


Figura 2.1: Universo de gestantes y conformación de la población de estudio

2.3 Variables de estudio

Las variables que formaron parte del estudio se agruparon en antropométricas, analíticas, variables combinadas (antropométricas y analíticas) y ecográficas, descritas a continuación.

2.3.1 Descripción de las variables antropométricas

Peso (kg): Clasificación: cuantitativa continua. Peso corporal al momento de la captación de la gestante.

Talla (m): Clasificación: cuantitativa continua. Referido a la altura de la paciente.

Índice de masa corporal o Índice de Quetelet (IMC; kg/m²).¹¹⁷ Clasificación: Cuantitativa continua. Calculado según la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{Peso (kg)}{Talla^2(m)}$$

Su cálculo permitió identificar la gestante de peso adecuado (de interés en esta investigación) según las diferentes categorías del estado nutricional establecidas por las Tablas Antropométricas de la Embarazada, del MINSAP en Cuba¹¹⁷, empleando la siguiente clasificación:

Peso deficiente: IMC < 18.8 kg/m²

Peso adecuado: IMC de 18.8 a 25.6 kg/m²

Sobrepeso: IMC de más 25.6 y hasta 28.6 kg/m²

Obesa: IMC > 28.6 kg/m²

Circunferencia de la cintura (CC; cm):¹³⁵ Clasificación: cuantitativa continua. Medida al final de la espiración, con la cinta extendida horizontalmente sobre la superficie del abdomen en la distancia media entre la duodécima costilla y la cresta ilíaca

Índice cintura/talla (ICT; cm):¹³⁵ Clasificación: cuantitativa continua. Resultado de la relación entre la circunferencia de la cintura y la talla. Valor normal para interpretación: Menor de 0.5 cm. Calculado mediante la siguiente formula:

$$ICT = \frac{CC}{T}$$

Pliegue cutáneo tricipital (PCT; mm).¹³⁶ Clasificación: cuantitativa continua. Pliegue cutáneo de grasa medido en la cara posterior del brazo en el punto medio entre el vértice del acromion y el olecranon.

Pliegue cutáneo subescapular (PCSb; mm).¹³⁶ Clasificación: cuantitativa continua. Medido oblicuamente por debajo del ángulo inferior de la escápula.

Porcentaje de grasa corporal (% GC):¹³⁷ Clasificación: cuantitativa continua. Calculado según la fórmula de Lohman y colaboradores

$$\%GC = 1.35(PCT + PCSb) - 0.012(PCT + PCSb)^2 - 6.7$$

2.3.2 Descripción de las variables analíticas

Las determinaciones de la química sanguínea se realizaron por personal especializado del laboratorio clínico de las áreas de salud que formaron parte del estudio. A las gestantes se les extrajo una muestra de sangre venosa por punción antecubital después de 12 horas de ayuno, entre las 07:30 y las 09:00 horas, las que fueron procesadas por los métodos y los procedimientos analíticos establecidos, con equipamiento debidamente calibrado y certificado. Las muestras de colesterol total, HDLc y LDLc, fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital Gineco-Obstétrico Mariana Grajales con equipo automático de química clínica y analizador químico Inlad de tecnología italiana marca CPM.

En la semana 12 de edad gestacional se determinaron los valores séricos de glucosa, triglicéridos, colesterol (total y fracciones) cuyos resultados fueron obtenidos del carné o historia clínica individual de la embarazada.

Operacionalización

Glucemia (Gluc; mmol/L):^{138, 139} Clasificación: cuantitativa continua.

- a) Glucemia \leq 4.4 mmol/L: Normal
- b) Glucemia $>$ 4.4 mmol/L: Riesgo

Triglicéridos (TGC; mmol/L):¹⁴⁰ Clasificación: cuantitativa continua.

- a) TGC \leq 1.7 mmol/L: Normal
- b) TGC $>$ 1.7 mmol/L: Riesgo

Colesterol total (CT; mmol/L):¹⁴⁰ Clasificación: cuantitativa continua.

a) $CT \leq 5.2$ mmol/L: Normal

b) $CT > 5.2$ mmol/L: Riesgo

Lipoproteínas de alta densidad (HDLc; mmol/L):¹⁴⁰ Clasificación: cuantitativa continua. Valor normal de referencia para la interpretación mayor o igual a 1.3 mmol/L en la mujer.

a) $HDLc \geq 1.3$ mmol/L: Normal

b) $HDLc < 1.3$ mmol/L: Riesgo

Lipoproteínas de baja densidad (LDLc; mmol/L):¹⁴⁰ Clasificación: cuantitativa continua..

a) $LDLc \leq 3.38$ mmol/L: Normal

b) $LDLc > 3.38$ mmol/L: Riesgo

Determinado mediante la fórmula de Friedewald-Fredickson¹⁴¹ siguiente:

$$LDLc = CT - \left(HDLc + \frac{TGC}{2.25} \right)$$

Esta fórmula no ofrece confiabilidad cuando las concentraciones de triglicéridos están por encima de 4.5 mmol/L (valores que no fueron observados en esta investigación).

2.3.3 Descripción de las variables combinadas (antropométricas y analíticas)

Resistencia a la insulina (RI; mmol/L):^{110, 142} Clasificación: Cuantitativa continua. Determinada por el investigador a la captación según índice glucosa–triglicéridos. Calculada según la siguiente expresión:

$$\text{Índice Glucosa/TGC} = \ln \left(TGC \times \frac{\text{Glucosa}}{2} \right)$$

Índice de adiposidad visceral (VAI).¹¹² Clasificación: cuantitativa continua Es una combinación de medidas antropométricas con estudios de laboratorio en mujeres. Valor obtenido de la ecuación:

$$VAI_{(mujeres)} = \left(\frac{CC}{36.58 + (1.89 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{TGC}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDLc} \right)$$

Producto de acumulación de lípidos (LAP).¹¹² Clasificación: cuantitativa continua. Es un indicador simple que expresa el riesgo continuo y la predicción de enfermedades cardiovasculares y mortalidad. Estima la sobreacumulación de lípidos. Se obtuvo por la

fórmula de Kahn considerando el valor de los triglicéridos en unidades de mmol/L en el sexo femenino y calculado según la expresión:

$$LAP = (CC_{(cm)} - 58) \times TGC_{(mmol/L)}$$

Atendiendo a los criterios de Du y colaboradores,¹¹³ para la definición de los fenotipos metabólicos, las variables VAI y LAP se transformaron en cualitativas nominales politómicas según valores del 75 percentil (cuarto cuartil); con tres categorías.

Operacionalización:

- a) Fenotipo Normopeso Metabólicamente Saludable (NPMS): $VAI < 2.37$
- b) Fenotipo Normopeso Obeso Metabólicamente Saludable (NPOMS): $VAI \geq 2.37$
- c) Fenotipo Normopeso Metabólicamente Obeso (NPMO): $VAI \geq 2.37$ y $LAP \geq 55.1$

Índice Aterogénico o índice de Castelli (IA; %).¹⁴³ Clasificación: cuantitativa continua, la que se transformó en cualitativa nominal dicotómica para realizar una valoración rápida y sencilla del riesgo de enfermedad cardiovascular al que está sometido un paciente en función de sus niveles de colesterol. Se calculó dividiendo el valor del colesterol total entre el valor del colesterol HDL según la fórmula:

$$IA = \frac{CT}{HDLc}$$

Operacionalización:

- a) $IA < 4.5 \%$: Bajo riesgo
- b) $IA \geq 4.5 \%$: Riesgo incrementado

2.3.4 Descripción de las variables ecográficas

Grasa subcutánea abdominal (GSC; mm): Clasificación: cuantitativa continua. Se midió el grosor del panículo adiposo de la mitad superior de la pared abdominal anterior por encima del ombligo, para lo que se realizó escaneo longitudinal perpendicular a la piel, en el punto mínimo entre esta y la línea alba a nivel del apéndice xifoide.¹²⁶

Grasa Preperitoneal (GPP; mm): Clasificación: cuantitativa continua. Se midió el grosor de tejido adiposo preperitoneal en el punto máximo, por detrás de la pared abdominal anterior

y a nivel del apéndice xifoideo, entre la línea alba y el peritoneo que reviste la superficie hepática, colocando el transductor perpendicular a la piel.¹²⁶

Grasa visceral (GV; mm): Clasificación: cuantitativa continua. Medida consistente en un trazo desde el borde interno del músculo recto abdominal al borde anterior de la cuarta a quinta vértebra lumbar (L₄-L₅), colocando el transductor en la línea xifoumbilical uno a dos centímetros por encima del ombligo.¹²⁵

Índice de Grasa Acumulado (IGA; mm):¹⁴⁴ Clasificación: cuantitativa continua. Resultado de la suma de la GSC abdominal medida por ultrasonografía en el punto mínimo más la GPP medida en el punto máximo según la fórmula:

$$IGA = GSC_{(min)} + GPP_{(max)}$$

Índice de Adiposidad de la pared abdominal anterior (*Abdominal wall Fat Index* -AFI- por su siglas en inglés):¹²⁶ Clasificación: cuantitativa continua. Relación entre la grasa preperitoneal máxima y la grasa subcutánea mínima localizadas inmediatamente por debajo del apéndice xifoide según la fórmula:

$$AFI = \frac{GPP_{(max)}}{GSC_{(min)}}$$

Índice graso corporal (*Body Fat Index* -BFI- por sus siglas en inglés):¹³³ Índice combinado ecográfico y antropométrico calculado mediante la siguiente fórmula:

$$BFI = \frac{GPP_{(mm)} \times GSC_{(mm)}}{Talla_{(cm)}}$$

2.4 Métodos de investigación

La metodología de investigación tuvo en cuenta la aplicación de los siguientes métodos:

Métodos teóricos

El método lógico-deductivo: se aplicó en la elaboración de juicios sobre los riesgos de la adiposidad abdominal y sus consecuencias en la salud materno-fetal, a partir del análisis de las correlaciones canónicas y la determinación de modelos de regresión predictivos en las gestantes.

Método analítico-sintético: No solo permitió estudiar el fenómeno de la obesidad a través del fenotipo NPMO, sino que fue empleado además en el análisis e interpretación de los datos, en su procesamiento estadístico y en el establecimiento de conclusiones.

Enfoque sistémico: aplicado al reconocimiento de las complejas relaciones entre la adiposidad abdominal, con variables antropométricas y analíticas indicativas de riesgo; resultantes de la variabilidad individual de las gestantes y su interacción con el entorno. Posibilitó además concluir una propuesta de redefinición de SM en la gestante.

Modelación: Empleado en la construcción de los modelos predictivos de RCM en gestantes, así como su interpretación y aplicación en la nueva propuesta de SM en la gestación temprana.

Métodos empíricos

Observación científica: permitió establecer a tiempo la correcta evaluación de la distribución adiposa abdominal y con ello una orientación fenotípica en la gestación al momento de la captación en mujeres normopeso.

Antropometría física: aplicada para las mediciones de la adiposidad en la región abdominal de la gestante y de diferentes pliegues cutáneos de grasa. Este método permitió la comprensión inicial del comportamiento de la adiposidad general y abdominal en particular, y sus tendencias en gestantes de peso adecuado, para identificar riesgos en este grupo poblacional.

Ultrasonografía: utilizado en las mediciones del espesor de las capas de grasa abdominal durante el reconocimiento fetal anatómico correspondiente al primer trimestre del embarazo, como un método seguro, rápido y de bajo costo, estableciendo a tiempo la correcta evaluación del estado de la distribución adiposa abdominal y riesgos asociados.

Método estadístico: se aplicó para el manejo de datos cualitativos y cuantitativos de la investigación y determinar la posible asociación entre las variables, lo que permite su análisis y la inferencia causal. Permite el ajuste de los datos a las funciones de distribución, el estudio de estadísticos descriptivos, el análisis de correlaciones canónicas y construcción de modelos de regresión. Posibilita la generalización y objetivación de los resultados a través de una muestra para hacer inferencias a la población. Se emplea para verificar la hipótesis.

2.5 Procedimientos

Se realizaron mediciones ecográficas de la grasa abdominal a las gestantes que integraron la población de estudio; con equipo de US marca SonoaceR5 y transductor convexo tipo CN2-8.¹⁴⁵ Para las mediciones antropométricas (CC y pliegues cutáneos de grasa) se empleó cinta métrica y calibrador marca Holtain (Reino Unido) respectivamente, así como balanza mecánica para medir peso corporal y talla.

La evaluación antropométrica se realizó en coincidencia con la asistencia de las gestantes a la primera consulta de evaluación multidisciplinaria; se efectuó la medición de las variables antropométricas peso y talla para el cálculo del IMC, además de la medición de la CC y de los pliegues cutáneos de grasa tricipital y subescapular los que se realizaron según las recomendaciones técnicas propuestas por el Programa Biológico Internacional.¹⁴⁶

El peso fue medido en la consulta de nutrición en el momento de la captación, declarado en kilogramos según la indicación numérica mostrada en la balanza, con la gestante de pie en el centro de la misma, descalza y vestida con ropas ligeras (entendido como ropa interior de dos piezas). Se utilizó una balanza mecánica de esfera de uso médico, de fabricación china tipo ZT-120, diseñada para medir peso corporal y talla en diferentes entornos. Presenta una escala que mide un peso máximo hasta 120 Kg con 0.5 Kg de precisión.

La talla fue comprobada con el tallímetro de la referida balanza. Medida utilizando una escala vertical graduada en centímetros con distancia del vértice (punto más elevado de la cabeza) al suelo. Mide la talla de pie en un rango de 70 - 190 cm con 0.5 cm de precisión. Los valores obtenidos en centímetros se transformaron a metros para el cálculo del IMC. El sujeto descalzo, de pie con los talones unidos, piernas rectas, columna en extensión, hombros relajados, y el cuerpo pegado a la superficie vertical en la que se sitúa el tallímetro. La cabeza en plano de Frankfort (el ángulo externo del ojo debe estar al mismo nivel que la implantación superior del pabellón auricular) y el medidor bajará la barra móvil a la misma, en tanto, la medición se realiza con una tracción gentil pero firme de la cabeza hacia arriba, alcanzando así la máxima extensión fisiológica.

El cálculo del IMC para determinar las gestantes de peso adecuado se realizó según las Tablas Antropométricas de la Embarazada Cubana.¹¹⁷

Para la medición de la circunferencia de cintura se utilizó una cinta métrica sintética, flexible de fabricación china, de 150 cm de longitud, graduada en centímetros y milímetros.

Pliegues cutáneos de grasa: Previo entrenamiento del investigador, se procedió a la medición de los pliegues cutáneos tricípital y subescapular. Su medición se realizó en el lado derecho del cuerpo del examinado previo marcaje de la zona con la mano derecha del investigador y con el uso de un plumón permanente, empleando un calibrador marca Holtain (Reino Unido) con una escala en milímetros, y una precisión de 0.1 mm,¹⁴⁷ según las siguientes recomendaciones: local de consulta en condiciones adecuadas de limpieza, iluminación y ventilación, instrumental calibrado con antelación. Las mediciones se tomaron triplicadas, un ayudante registró las medidas, con la gestante en posición erguida, con los pies unidos y los brazos a ambos lados del cuerpo. Se identificó el punto de referencia anatómica correspondiente y con los dedos índice y pulgar de la mano izquierda se tomó un pliegue, de una doble capa de piel y grasa subcutánea, a un centímetro por encima del punto de referencia. El pliegue se mantuvo elevado hasta que la comprobación se completó. La lectura se realizó en el lapso de tiempo de aproximadamente dos segundos después de la presión ejercida.

Se evaluaron otras variables antropométricas de adiposidad corporal tales como el Porcentaje de grasa corporal, el Índice cintura/talla e indicadores mixtos antropométricos y analíticos como el Índice glucosa-triglicéridos (expresión de la RI), Índice de adiposidad visceral (VAI), y Productos de acumulación de lípidos (LAP).

La evaluación ecográfica se llevó a cabo en el Departamento de US Diagnóstico Prenatal del referido policlínico, donde se realizaron mediciones ultrasonográficas de los estratos de grasa de la pared abdominal anterior (grasa subcutánea y preperitoneal) y del interior de la cavidad (grasa visceral) según técnicas de Armellini¹⁴⁸ y Suzuki,¹²⁶ después de la espiración para evitar la tensión de la pared abdominal, colocando la gestante en posición decúbito supino, los brazos a ambos lados del cuerpo y el abdomen descubierto. Se cubrió de gel conductivo el área delimitada desde el apéndice xifoideo hasta dos centímetros por encima del ombligo en la línea xifoumbilical. Las mediciones fueron realizadas por la autora del presente trabajo, Diplomada en Imagenología, con más de 18 años de experiencia en el diagnóstico ultrasonográfico prenatal.

Se contó con la firma del consentimiento informado (Anexo II) de todas las participantes a quienes se explicaron los objetivos y protocolo del estudio.⁸¹

2.6 Pasos de la investigación

1. Estratificación de la población de estudio

La estratificación de la población de estudio se realizó en tres grupos según los fenotipos metabólicos NPMS, NPOMS y NPMO, siguiendo los criterios de los autores Du y colaboradores (epígrafe 2.4.3) y se determinó la prevalencia de gestantes en cada grupo.

2. Comparación de las variables de estudio en cada fenotipo

Se evaluó el comportamiento de las variables de estudio a partir de considerar los estadísticos descriptivos, pruebas de normalidad paramétricas, prevalencia y correlaciones estadísticas.

Previamente se analizó el histograma de cada variable y la distribución mejor ajustada al conjunto de datos. Se efectuó comparación de las variables involucradas en el estudio a partir de evaluar sus descriptivos estadísticos, incluidos los diagramas de cajas y bigotes.

Se determinó el comportamiento de las variables de estudio, y se verificó la significación estadística entre los grupos de fenotipos.

3. Análisis de correlaciones (bivariadas y canónicas)

El conjunto de datos empleados en la investigación fue evaluado mediante pruebas de normalidad paramétrica. Se realizó análisis de correlaciones lineales bivariadas, donde el coeficiente de correlación de Pearson (r) fue usado para medir el grado de relación entre las variables cuantitativas. Como criterios de la fuerza de la correlación lineal entre las variables, se consideraron los siguientes: $r = 0$ (no existencia de correlación); $0 < r \leq 0.5$ (correlación débil); $0.5 < r < 0.8$ (correlación moderada) y $r \geq 0.8$ (correlación fuerte).¹⁴⁹

Las correlaciones bivariadas se evaluaron a partir de la matriz de correlaciones donde se tuvieron en cuenta las variables antropométricas, analíticas, combinadas y ecográficas, para conocer el grado de dependencia entre las mismas.

Se efectuó análisis de correlaciones canónicas (cc) con el fin de revelar las combinaciones lineales entre grupos de variables independientes (causa) y dependientes (efecto) y evaluar el nexo existente entre estos y su comportamiento en los diferentes fenotipos. Para cada par de ecuaciones canónicas lineales se calcularon los coeficientes de las variables con los cuales se lograron los mayores valores de correlaciones canónicas, y con los que se obtuvieron las expresiones para cada fenotipo.

Para evaluar la fuerza de la correlación canónica entre los conjuntos de variables, se emplearon los mismos criterios numéricos aplicados a la correlación lineal bivariada.^{150, 151}

4. Creación de una nueva variable: Índice de Depósito Adiposo Abdominal.

Además de los índices ecográficos reconocidos en la literatura médica: AFI, IGA, BFI, que se evaluaron en la investigación, fue incorporado en el estudio un nuevo Índice de Depósito Adiposo Abdominal (IDAA). Se trata de un índice construido por la autora a partir de estudios previos desde un enfoque etiopatogénico, histológico y anatomofisiológico que permiten comprender la funcionalidad del tejido adiposo, su distribución y enfermedades asociadas a la obesidad.

El IDAA se obtuvo de multiplicar el espesor de tejido graso subcutáneo (en el punto mínimo) por el espesor del tejido graso visceral, ambos medidos por ultrasonido.^{150, 152} Este índice considera intrínsecamente en su formulación los incrementos de ambos depósitos grasos como expresión de su interrelación combinada anatomofuncional en el efecto metabólico. Expresado en mm^2 . Clasificación: cuantitativa continua. Calculado por la siguiente expresión: $IDAA = GSC_{(mm)} \times GV_{(mm)}$

5. Obtención de las Curvas ROC

Se emplearon las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*)^{153, 154} en la identificación del punto de corte de las variables ultrasonográficas para discriminar la existencia del fenotipo NPMO en las gestantes. El índice de precisión global de la prueba diagnóstica se determinó por el valor del área bajo la curva; se consideró baja exactitud diagnóstica valores comprendidos entre 0.50 y 0.69, regular-alta entre 0.70 y 0.90 y alta cuando fue superior a 0.90.¹⁵⁵

El punto de corte del IDAA fue seleccionado con el propósito de detectar la mayor cantidad de verdaderos positivos (gestantes con el fenotipo NPMO) para lo cual se exploraron las coordenadas de la curva ROC buscando los valores de sensibilidad altos, indicativos de una elevada proporción de pacientes con diagnóstico real del fenotipo NPMO.

6. Validación del IDAA.

Para la validación del nuevo índice determinante del fenotipo NPMO, la población de estudio de 526 gestantes fue dicotomizada en dos grupos (estudio/control) atendiendo a la presencia o no del SM, a partir de los criterios propuestos por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III),^{18, 156} el cual se estableció como prueba “*gold standard*”,^{152, 157} con adaptación del punto de corte de la glucemia el que se consideró de riesgo para las gestantes con un valor mayor de 4.4 mmol/L según el Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo,¹³⁹ dado que la diabetes gestacional (valor de glucemia 5.6 mmol/L) establecido por el Panel III es un criterio de exclusión de este estudio.

Modificaciones de los puntos de corte de criterios del SM han sido aplicados por otros autores acorde a la población estudiada.^{158,159} En esta investigación, el empleo del Panel III modificado como prueba de oro se basa en la no existencia en la población gestante de criterios de riesgo ni puntos de corte estandarizados asociados a obesidad abdominal y SM, por lo que el resto de las variables fueron evaluadas según lo establecido por el citado Panel referenciado además en la guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial.¹⁶⁰ Los criterios del Panel III, además de su sencillez y aplicabilidad en el contexto clínico, han sido empleados de manera exitosa en el primer trimestre del embarazo para el diagnóstico del SM por varios autores.^{19, 41, 161} Estos argumentos en general, justifican su selección para validar el índice construido.

La presencia de tres o más de las siguientes condiciones determinó el SM en las gestantes: CC > 88 cm, Glucosa en ayunas > 4.4 mmol/L, HDLc < 1.30 mmol/L, TGC > 1.7 mmol/L y tensión arterial sistólica > 130 mmHg y/o diastólica > 85 mmHg.

Se calculó un punto de corte a partir del cual fueron clasificadas las gestantes con presencia de SM. Como variable de contraste (variable de prueba) se empleó el IDAA y como variable de estado se seleccionó una variable (cualitativa) de agrupación, a la cual se

asignaron los valores numéricos de “1” y “0” para identificar la presencia o ausencia respectivamente del síndrome.¹⁵²

Se realizó la prueba diagnóstica del IDAA para lo cual se construyó la tabla de contingencia de 2×2 que permitió cuantificar el grado de asociación entre el IDAA y la prueba de oro en la determinación del SM.

7. Modelos de regresión predictivos de factores de RCM

Las variables candidatas para la confección del modelo estadístico predictor se determinaron a partir de los resultados derivados del análisis de las correlaciones canónicas; gráficos de dispersión, así como de la evaluación de las curvas ROC en relación con las variables que mejor capacidad discriminante mostraron en la identificación del fenotipo NPMO. Se estableció como variable independiente el IDAA y como variables dependientes el LAP, Glucemia, TGC y el IA.

Para el ajuste de los modelos estadísticos se consideró en el análisis la comparación con 27 tipos de modelos alternativos diferentes (Anexo IV), con el fin de seleccionar el modelo para la estimación de las variables indicativas de riesgo mejor ajustado a la variabilidad de los datos. El ajuste se efectuó usando el procedimiento de mínimos cuadrados o el procedimiento de estimación resistente, considerando los siguientes parámetros de calidad:

Coefficiente de correlación: para medir el grado de asociación o correspondencia de la variable dependiente con la variable independiente, en la función del modelo. El rango varía entre -1 y +1.

R-cuadrado: para representar el porcentaje de la variabilidad en la variable dependiente que ha sido explicado por el modelo de regresión propuesto, su rango comprende de 0 a 100 %.

R- cuadrado ajustado: estadístico R-cuadrado, ajustado por el número de coeficientes en el modelo. Valor usado frecuentemente para comparar modelos con diferente número de coeficientes.

Error Estándar del Estimador: es la desviación estándar (DE) estimada de los residuos (desviaciones alrededor del modelo). Se persigue que la DE sea cercana a la unidad.

Error Absoluto Medio: para conocer el valor absoluto promedio de los residuos. Se persigue que la media de los residuos se encuentre cercana a cero.

Estadístico Durbin-Watson: medida de la correlación serial en los residuos. Si los residuos varían aleatoriamente, éste valor puede ser cercano a dos.

Significación: como criterio de calidad del modelo se consideró un valor de $p < 0.10$.

Durante la construcción de los modelos, no se consideró la inclusión del término independiente (β_0), para garantizar mayor grado de libertad en el ajuste, y con ello una mejor exactitud del modelo.

Como resultado de la construcción de los modelos predictivos de factores independientes de RCM se precisaron criterios para una nueva propuesta clínica de SM en la gestación temprana.

2.7 Recolección de datos

A las gestantes se les registraron sus datos personales y familiares, comorbilidades (diabetes mellitus, HTA, dislipidemia entre otras), conjuntamente con los datos de la química sanguínea, correspondientes al primer trimestre de la gestación y que fueron indicados con fines investigativos: Glicemia, TGC, Colesterol total, Colesterol unido a proteínas (lipoproteínas de alta y baja densidad HDLc y LDLc respectivamente) reflejados en el carné de la embarazada y/o su Historia Clínica de Salud individual ambulatoria. Estos datos fueron recolectados utilizando el Instrumento de Recogida de Datos diseñado al efecto (Anexo III); lo que se llevó a cabo en las consultas de asesoramiento genético y de nutrición del área de salud “Chiqui Gómez Lubián”.

2.8 Análisis de la información

Se recogió y categorizó toda la información para crear la base de casos, los datos se ingresaron de manera manual a un ordenador con los requerimientos técnicos para ejecutar con calidad los paquetes de software estadístico profesional IBM® SPSS® Statistics en su versión 22.0 para Windows, y Statgraphics Centurion XV versión 15.2, con los cuales se realizó indistintamente el procesamiento de la información.

Se empleó un ordenador con sistema operativo Windows® 10 Home con todas las herramientas computacionales debidamente instaladas para soportar la ejecución de los referidos paquetes de software estadísticos y otros utilitarios. Los datos se almacenaron en

un fichero generado por el propio software, compatible y exportable a otras bases de datos y sistemas informáticos.

Con el software SPSS® Statistics se obtuvieron los estadísticos descriptivos, correlaciones lineales bivariadas y curvas ROC; mientras que con el Statgraphics Centurion se llevaron a cabo los ajustes de funciones de distribución, estadísticos descriptivos, análisis de correlaciones canónicas y construcción de los modelos de regresión.

Los conjuntos de datos fueron evaluados mediante pruebas de normalidad paramétrica, para detectar los supuestos básicos sobre la distribución que deben considerarse en el análisis multivariante, cumpliendo todos los test estadísticos, y con ello las propiedades de homocedasticidad, linealidad, normalidad, y el de no multicolinealidad.

Se utilizaron medidas de resumen en la descripción de las variables, en caso de variables cuantitativas se mostraron medidas de tendencia central, dispersión y posición (media y desviación estándar (\pm DE) para datos con distribución normal; mediana y rango intercuartil (IQR) en distribuciones no normales). Para las variables cualitativas se realizaron distribuciones de frecuencias expresadas en valores absolutos y relativos (número y porcentaje).

Se determinó el punto de corte para la variable IDAA a partir del cual fueron clasificadas las gestantes según la presencia/ausencia del fenotipo NPMO.

Para todas las pruebas de hipótesis realizadas se consideró un valor de significación (p) de 0.05 para la toma de la decisión estadística ($p > 0.05$ no significativo y $p \leq 0.05$ significativo). Estadísticos con valores de $p \leq 0.01$ se consideraron muy significativos y $p \leq 0.001$ altamente significativos.¹⁶²

Se realizó análisis de varianza ANOVA, bajo el supuesto de considerar la hipótesis nula (H_0) de igualdad de las medias.¹⁶³ Como complemento del test de ANOVA, una vez rechazada la hipótesis nula con resultado estadísticamente significativo; se realizaron comparaciones a posteriori (*post hoc*) o pruebas de comparación múltiple. En este sentido se aplicó el método de Diferencia Menos Significativa (LSD -*Low Signification Difference*) de Fisher.¹⁶⁴

Los resultados se ilustraron indistintamente en forma de gráficos, figuras y tablas estadísticas.

2.9 Fortalezas y limitaciones de la investigación

Como fortalezas del presente trabajo de investigación se identifican:

1. La cuantificación directa de la grasa abdominal por US, lo que posibilitó la construcción de un nuevo índice ecográfico para la evaluación del RCM en las gestantes y su validación interna.
2. La evaluación ecográfica se realizó siempre por el mismo personal entrenado, manteniéndose el mismo protocolo y bajo condiciones similares.

Como limitantes del estudio se señalan las siguientes:

1. La investigación abarcó las gestantes normopeso sin distinción del estado reproductivo, lo que limita el estudio de particularidades del comportamiento de la distribución adiposa abdominal en este grupo de mujeres y factores de riesgo cardiovascular relacionados al incremento de la masa grasa.
2. No se estudiaron marcadores séricos de inflamación del tejido adiposo en estado de obesidad; lo que impide un diagnóstico más temprano de fenotipos no saludables a partir de la disfuncionalidad del TA.

2.10 Aspectos éticos

Las gestantes firmaron el Consentimiento Informado de Participación (Anexo II) de acuerdo a los protocolos y a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos.¹⁶⁵

Se dispuso de los avales de la Comisión de Ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB) de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, y del Municipio de Salud de Santa Clara (Anexos V y VI respectivamente). Se obtuvo el Consentimiento de la Unidad Asistencial donde fueron recogidos los datos (Anexo VII)

Se explicó a todas las participantes que se mantendría absoluta confidencialidad por parte de los investigadores sobre los resultados obtenidos en el curso de la investigación; los que podrían ser publicados sin revelar la identidad de las personas incluidas en el estudio.¹⁶⁶

2.11 Conclusiones del capítulo

El aporte de elementos medulares relacionados con el tipo y contexto de la investigación, selección de la población de estudio, caracterización de las variables, modo de recolección de los datos así como técnicas y procedimientos empleados; posibilita una adecuada reproducibilidad de la investigación.

El empleo indistinto de herramientas computacionales para el procesamiento estadístico de los datos provee de robustez al análisis de la información al explotar las ventajas de dos reconocidos paquetes de software informáticos (SPSS y el Statgraphics).

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados derivados de la investigación siguiendo una secuencia lógica en correspondencia con el desarrollo del estudio, los que se acompañan con tablas y figuras para una mejor comprensión, lo que sienta las bases para su posterior análisis e interpretación.

3.1 Fenotipos metabólicos de obesidad en la población de estudio

En la tabla 3.1 se muestra la prevalencia de gestantes clasificadas según fenotipos metabólicos, donde los valores del VAI y del LAP se determinan a partir del 75 percentil de la población de estudio. Según estas variables fueron clasificadas el 74.71 % de las gestantes como NPMS, el 19.01 % como NPOMS y el 6.27 % del total como NPMO.

Tabla 3.1: Prevalencia de gestantes normopeso en cada fenotipo.

Fenotipos	n	Criterio	Prevalencia
NPMS	393	$VAI < 2.37$	74.71 %
NPOMS	100	$VAI \geq 2.37$	19.01 %
NPMO	33	$VAI \geq 2.37; LAP \geq 55.1$	6.27 %

3.2 Comportamiento de las variables antropométricas

La tabla 3.2 muestra el comportamiento de las variables antropométricas según fenotipos metabólicos en las gestantes normopeso, con los valores medios y la desviación estándar ($\pm DE$); o la mediana y el rango intercuartil (-IQR-) según corresponda.

Tabla 3.2: Variables antropométricas según fenotipos.

Antropo- métricas	NPMS	NPOMS	NPMO	Valor de p
	n=393 (74.7 %)	n=100 (19.0 %)	n=33 (6.3 %)	
Talla	159.1 ±6.38	158.2 ±5.87	161.8 ±7.36	0.0612
Peso	56.7 ±6.21	56.04 ±5.58	61.8 ±6.56	0.0000
IMC	22.4 ±1.86	22.4 ±1.79	23.5 ±1.19	0.0021
CC	83.1 ±7.75	85.3 ±6.01	91.9 ±5.69	0.0000
ICT	0.52 ±0.05	0.54 ±0.04	0.57 ±0.04	0.0000
%GC	26.1 -6.21-	25.33 -6.47-	28.9 -4.60-	0.0032

En ella puede apreciarse la existencia de diferencias significativas entre los fenotipos, con excepción de la talla. Se destacan por los valores de p que le confieren categoría de diferencias altamente significativas las variables Peso, CC e ICT.

3.3 Comportamiento de las variables analíticas

En la tabla 3.3 se describen los resultados para las variables analíticas de estudio indicando los valores de las medianas y rango intercuartiles, según los distintos fenotipos metabólicos.

Tabla 3.3: Variables analíticas según fenotipos.

Variables Analíticas	NPMS	NPOMS	NPMO	Valor de p
	n=393 (74.7 %)	n=100 (19.0 %)	n=33 (6.3 %)	
Gluc	4.1 -0.5-	4.1 -0.8-	4.2 -1.05-	0.0158
TGC	1.1 -0.2-	1.5 -0.4-	1.9 -0.75-	0.0000
CT	4.4 -0.7-	4.4 -1.1-	4.7 -1.3-	0.3457
HDLc	1.1 -0.07-	1.1 -0.11-	1.08 -0.12-	0.0052
LDLc	2.8 -0.63-	2.7 -0.94-	2.5 -1.11-	0.0075

La mayor diferencia entre los fenotipos fue observada para los TGC ($p = 0.0000$) y le siguen en orden descendente las HDLc, LDLc y Glucemia; el CT no reveló diferencias significativas entre los grupos.

3.3.1 Análisis ANOVA para las variables Glucemia, TGC, HDLc, y LDLc

El análisis de varianza ANOVA de las variables Glucemia, TGC, HDLc y LDLc entre fenotipos se muestra en la tabla 3.4.

Tabla 3.4: Análisis ANOVA de la Glucemia, TGC, HDLc y LDLc.

Variables Analizadas	Fuente	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-p
Glucemia	Entre grupos	3,34998	1,67499	4,18	0.0158
	Intra grupos	209,494	0,400562	-	-
TGC	Entre grupos	60.9217	30.4608	285.30	0.0000
	Intra grupos	55.8395	0.106768	-	-
HDLc	Entre grupos	0.06278	0.03139	5.32	0.0052
	Intra grupos	3.08488	0.0058984	-	-
LDLc	Entre grupos	4.72489	2.36245	4.94	0.0075
	Intra grupos	250.312	0.478607	-	-

Se rechaza la hipótesis nula (H_0) de que todas las medias son iguales versus la hipótesis alternativa (H_1) que no todas las medias son iguales, con un nivel de confianza del 95.0 % (puesto que el valor de p es menor de 0.05 en todos los casos). Para determinar cuáles medias son diferentes unas de las otras se efectúan pruebas de comparación múltiple o pruebas a posteriori (*post hoc*).

Los resultados derivados de la aplicación del procedimiento de comparación múltiple aplicando el método LSD de Fisher se muestran en las tablas de la 3.5 a la 3.8 correspondientes a las variables Glucemia, TGC, HDLc y LDLc respectivamente.

Tabla 3.5: Resultados del procedimiento de comparación múltiple de la Glucemia.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
Glucemia	NPMS	393	4.12145	X		
	NPOMS	100	4.2134	X	X	
	NPMO	33	4.43424		X	

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
NPMS - NPOMS		-0.0919496	0.139257
NPMS - NPMO	*	-0.312792	0.225342
NPOMS - NPMO		-0.220842	0.249608

Tabla 3.6: Resultados del procedimiento de comparación múltiple de los TGC.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
TGC	NPMS	393	1.02707	X		
	NPOMS	100	1.5475		X	
	NPMO	33	2.2603			X
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites			
NPMS - NPOMS	*	-0.520426	0.0718956			
NPMS - NPMO	*	-1.23323	0.116339			
NPOMS - NPMO	*	-0.712803	0.128868			

Tabla 3.7: Resultados del procedimiento de comparación múltiple del HDLc.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
HDLc	NPMS	393	1.12321	X		
	NPOMS	100	1.1078	X	X	
	NPMO	33	1.08242		X	
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites			
NPMS - NPOMS		0.0154061	0.0168986			
NPMS - NPMO	*	0.0407819	0.0273448			
NPOMS - NPMO		0.0253758	0.0302895			

Tabla 3.8: Resultados del procedimiento de comparación múltiple de LDLc.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
LDLc	NPMS	393	2.89201	X		
	NPOMS	100	2.7556	X	X	
	NPMO	33	2.54061		X	
Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites			
NPMS - NPOMS		0.13641	0.15222			
NPMS - NPMO	*	0.351404	0.246318			
NPOMS - NPMO		0.214994	0.272843			

En la parte superior de las tablas se identifican (por alineación de las X's en columnas) los grupos homogéneos. En la parte inferior se contrastan los fenotipos, y se muestran con asterisco (*) los pares de fenotipos que presentan diferencias estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95.0 %. También se indican las diferencias estimadas entre cada par de medias de mínimos cuadrados y los límites de intervalo.

3.4 Comportamiento de las variables ecográficas

Las variables ecográficas (media \pm DE; mediana -IQR-) en cada uno de los fenotipos metabólicos se ilustran en la tabla 3.9.

Tabla 3.9: Variables ecográficas según fenotipos.

Variables Ecográficas	NPMS	NPOMS	NPMO	Valor de p
	n=393 (74.7 %)	n=100 (19.0 %)	n=33 (6.3 %)	
GSC	11.2 \pm 3.82	12.06 \pm 3.24	13.7 \pm 3.28	0.0003
GPP	10.4 -4.6-	10.6 -3.8-	10.6 -4.2-	0.4476
GV	33.9 \pm 9.41	35.7 \pm 9.06	38.4 \pm 8.94	0.0115
AFI	0.91 -0.47-	0.84 -0.36-	0.79 -0.22-	0.0130
IGA	21.7 \pm 5.74	22.8 \pm 5.13	24.7 \pm 5.55	0.0038
BFI	0.75 \pm 0.39	0.83 \pm 0.36	0.96 \pm 0.43	0.0056

Se aprecian diferencias altamente significativas entre los fenotipos para la variable GSC, la que incrementa sus valores del fenotipo NPMS al NPMO con valores intermedios en el NPOMS. Le siguen en orden de mayor a menor significación el indicador IGA, BFI, AFI y la GV en ese orden. La GPP no muestra diferencias significativas entre los grupos.

3.4.1 Análisis ANOVA para las variables GSC y GV

El análisis de varianza ANOVA de las variables GSC y GV se muestran en la tabla 3.10.

Tabla 3.10: Análisis ANOVA para la GSC y GV.

Variables Analizadas	Fuente	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-p
GSC	Entre grupos	228.383	114.192	8.41	0.0003
	Intra grupos	7099.82	13.5752	-	-
GV	Entre grupos	782.053	391.027	4.50	0.0115
	Intra grupos	45412.4	86.8306	-	-

Determinar qué medias son significativamente diferentes unas de otras requiere de pruebas post hoc. Los resultados derivados de aplicación de la prueba LSD de Fisher, se muestran en las tablas 3.10 y 3.11 para las variables GSC y GV respectivamente.

Tabla 3.11: Resultados del procedimiento de comparación múltiple de la GSC.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
GSC	NPMS	393	11.2181	X		
	NPOMS	100	12.061		X	
	NPMO	33	13.7455			X
Contraste		Sig.	Diferencia	+/- Límites		
NPMS - NPOMS		*	-0.842934	0.810691		
NPMS - NPMO		*	-2.52739	1.31184		
NPOMS - NPMO		*	-1.68445	1.4531		

Tabla 3.12: Resultados del procedimiento de comparación múltiple de la GV.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
GV	NPMS	393	33.914	X		
	NPOMS	100	35.681	X	X	
	NPMO	33	38.424		X	
Contraste		Sig.	Diferencia	+/- Límites		
NPMS - NPOMS			-1.76701	2.05031		
NPMS - NPMO		*	-4.51025	3.31775		
NPOMS - NPMO			-2.74324	3.67503		

Las diferencias fueron más marcadas entre el fenotipo NPMS y el NPMO en el caso de la GSC; con la mayor significación estadística asociada; sin embargo, la GV mostró homogeneidad en su comportamiento entre los fenotipos NPMS y NPOMS, pero comparte a su vez diferencias con el NPMS y similitud con el NPMO, con desigual comportamiento evidente entre el NPMS y el NPMO.

3.5 Comportamiento de las variables combinadas

La tabla 3.13 muestra las diferencias de las variables combinadas entre los fenotipos.

Tabla 3.13: Comportamiento de las variables combinadas según fenotipos (mediana -IQR-).

Variables combinadas	NPMS	NPOMS	NPMO	Valor de p
	n=393 (74.7 %)	n=100 (19.0 %)	n=33 (6.3 %)	
RI	8.2 -0.24-	8.49 -0.33-	8.8 -0.57-	0.0000
IA	3.9 -0.39-	4.0 -0.61-	4.22 -0.78-	0.0002
LAP	25.3 -13.3-	41.83 -12.18-	59.9 -22.3-	0.0000
VAI	1.82 -0.43-	2.72 -0.54-	3.81 -2.16-	0.0000

Es notorio, la existencia de diferencias altamente significativas de todas las variables combinadas entre los grupos de fenotipos.

3.5.1 Análisis ANOVA para las variables RI e IA

El análisis de varianza ANOVA para determinar si existen diferencias significativas entre las medias de las variables RI e IA, se muestra en la tabla 3.14.

Tabla 3.14: Análisis ANOVA de RI y el IA.

Variables Analizadas	Fuente	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-p
RI	Entre grupos	31.5001	15.75	200.02	0.0000
	Intra grupos	41.1832	0.07874	-	-
IA	Entre grupos	3.34421	1.6721	8.60	0.0002
	Intra grupos	101.72	0.1945	-	-

Las medias entre grupos en ambos casos no son iguales, con alta significación estadística. Luego de aplicar la prueba *post hoc* (LSD de Fisher), se obtienen los resultados que se muestran en las tablas 3.15 y 3.16 para las variables RI e IA respectivamente.

La comparación múltiple de la variable RI mostró valores significativos entre los tres fenotipos, mientras que el IA mostro diferencias significativas entre los fenotipos NPMS y NPOMS, entre los fenotipos NPMS y NPMO, pero no entre NPOMS y NPMO, lo cual expresa homogeneidad en el comportamiento de la variable IA entre los pares NPOMS y NPMO.

Tabla 3.15: Resultados del procedimiento de comparación múltiple de la RI.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
RI	NPMS	393	8.09056	X		
	NPOMS	100	8.5274		X	
	NPMO	33	8.90485			X
Contraste		Sig.	Diferencia	+/- Límites		
NPMS - NPOMS		*	-0.43684	0.0617436		
NPMS - NPMO		*	-0.814289	0.0999116		
NPOMS - NPMO		*	-0.377448	0.110671		

Tabla 3.16: Resultados del procedimiento de comparación múltiple del IA.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
				X		
IA	NPMS	393	3.96005	X		
	NPOMS	100	4.0837		X	
	NPMO	33	4.24727		X	
Contraste		Sig.	Diferencia	+/- Límites		
NPMS - NPOMS		*	-0.123649	0.097037		
NPMS - NPMO		*	-0.287222	0.157022		
NPOMS - NPMO			-0.163573	0.173931		

3.6 Estudio de Correlaciones

Las correlaciones bivariadas así como el análisis de correlaciones canónicas permiten conocer el grado de dependencia entre las variables, donde ambos análisis están dirigidos a al estudio del posible nexo entre las variables o grupos de variables, respectivamente.

3.6.1 Correlaciones Bivariadas

La tabla 3.17 ilustra la matriz de correlaciones bivariadas entre las variables ecográficas y variables analíticas y combinadas para el fenotipo NPMO con los valores de los coeficientes de correlación de Pearson (r) y su nivel de significación asociado (p).

Es notable la ausencia casi generalizada de correlaciones de las variables ultrasonográficas con las analíticas y combinadas. Constituye una excepción la GV con la variable LAP las que tuvieron una correlación débil, pero significativa.

Tabla 3.17: Matriz de correlaciones bivariadas entre variables ultrasonográficas grasas abdominales y variables analíticas y combinadas (fenotipo NPMO).

		Gluc	TGC	CT	HDLc	LDLc	RI	LAP	IA
r		0.090	-0.272	0.002	0.129	0.126	-0.189	-0.081	-0.071
GSC	Sig.	0.619	0.125	0.990	0.475	0.484	0.291	0.656	0.695
r		-0.180	-0.073	-0.059	-0.027	-0.028	-0.133	0.004	-0.082
GPP	Sig.	0.316	0.685	0.744	0.881	0.878	0.460	0.981	0.651
r		-0.096	0.241	0.002	-0.110	-0.107	0.188	0.404*	0.045
GV	Sig.	0.596	0.177	0.991	0.543	0.552	0.296	0.020	0.804

(*) La correlación fue significativa en el nivel 0.05 (dos colas).

De igual forma, las correlaciones entre las variables ecográficas y las antropométricas en el fenotipo NPMO se muestran en la tabla 3.18.

Tabla 3.18: Matriz de correlaciones bivariadas entre variables ultrasonográficas grasas abdominales y las variables antropométricas (fenotipo NPMO).

		IMC	CC	ICT	%GC
	r	0.384*	0.462**	0.253	0.405*
GSC	Sig.	0.027	0.007	0.155	0.019
	r	0.194	0.160	0.042	0.211
GPP	Sig.	0.279	0.373	0.814	0.239
	r	0.491**	0.292	0.226	0.377*
GV	Sig.	0.004	0.099	0.205	0.031

(*) La correlación fue significativa en el nivel 0.05 (dos colas).

(**) La correlación fue significativa en el nivel 0.01 (dos colas).

En la tabla 3.18 el estrato adiposo abdominal que mayores correlaciones presentó con las variables antropométricas fue la GSC, que exhibió su mayor correlación con la CC, seguido del %GC y del IMC. La GV también mostró correlaciones con el IMC y el %GC, todas con muy alta significación estadística, pero en todos los casos la correlación fue débil.

De manera general, no fueron encontradas asociaciones entre las diferentes variables de estudio, y estas, en la mayoría de los casos, no mostraron significación estadística. Dados los complejos mecanismos de comportamiento del TA en estado de obesidad subyacentes en la morfología corporal se aplican las correlaciones canónicas en la búsqueda del nexo existente entre variables relacionadas con este fenómeno.¹⁵⁰

3.6.2 Correlaciones Canónicas

En la tabla 3.19 se muestra que las más altas correlaciones canónicas (cc) para cada fenotipo fueron obtenidas entre el conjunto de variables independientes RI, IDAA y el conjunto de variables dependientes conformado por el LAP, el IA y la Glucemia.

Tabla 3.19: Correlaciones canónicas entre conjuntos de variables en cada fenotipo.

Conjuntos de Variables		Valor de Correlación Canónica (*)			Valor de p
Dependientes	Independientes	NPMS	NPOMS	NPMO	
	RI, AFI	0.6899	0.8401	0.9215	0.0000
LAP	RI, IGA	0.6854	0.8321	0.9223	0.0000
IA	RI, BFI	0.6757	0.8309	0.9193	0.0000
Glucemia	RI, IDAA	0.6930	0.8307	0.9298	0.0000
	RI, VAI	0.9052	0.9735	0.9236	0.0000

(*) Alta significación en el modelo obtenido con un IC del 99.0 %.

El valor de la correlación canónica entre los pares de conjuntos de variables donde se incluyó el IDAA, fue incrementándose (de moderada a fuerte) en la medida en que las gestantes normopeso saludables fueron identificadas como normopeso obesas metabólicamente saludables (cc = 0.6930 a 0.8307 respectivamente); y dicha correlación fue aún más fuerte cuando clasificaron según el fenotipo normopeso metabólicamente obeso (cc = 0.9298); con alto nivel de significación estadística en todos los casos.

Para cada par de ecuaciones canónicas lineales se calcularon los coeficientes de las variables con los cuales se lograron los mayores valores de correlaciones canónicas, obteniéndose las expresiones para cada fenotipo, según se ilustra en la tabla 3.20.

Tabla 3.20: Expresiones canónicas entre conjuntos de variables en cada fenotipo.

Fenotipo	Ecuaciones Canónicas	Valor de p
NPMS	Conjunto 1: $0.6148 \cdot \text{LAP} + 0.2528 \cdot \text{IA} + 0.6875 \cdot \text{Gluc}$	0.0000
	Conjunto 2: $0.943 \cdot \text{RI} + 0.3436 \cdot \text{IDAA}$	
NPOMS	Conjunto 1: $0.0467 \cdot \text{LAP} + 0.5075 \cdot \text{IA} + 0.8569 \cdot \text{Gluc}$	0.0000
	Conjunto 2: $1.00014 \cdot \text{RI} + 0.00116 \cdot \text{IDAA}$	
NPMO	Conjunto 1: $0.7666 \cdot \text{LAP} + 0.1184 \cdot \text{IA} + 0.4417 \cdot \text{Gluc}$	0.0000
	Conjunto 2: $0.9936 \cdot \text{RI} + 0.1745 \cdot \text{IDAA}$	

Las ecuaciones canónicas obtenidas difieren en los coeficientes que acompañan a cada una de las variables para cada fenotipo, los cuales indican el peso relativo de cada variable necesario para obtener la mayor correlación canónica posible. En todos los casos se logra una alta significación estadística ($p = 0.0000$).

Se verificó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) y pruebas de múltiples rangos (aplicando el método LSD de Fisher) la existencia de diferencias significativas en las expresiones canónicas entre cada grupo de fenotipo, lo cual se muestra en el Anexo VIII.

El índice IDAA al asociarse con la RI, brindó los valores más altos de correlaciones canónicas entre fenotipos, en comparación con los otros indicadores ecográficos (AFI, IGA, BFI) y combinados (VAI) que también fueron incluidos en el análisis (Anexo IX).

3.7 Descripción del nuevo Índice de Depósito Adiposo Abdominal

El comportamiento de la variable IDAA (descriptivos estadísticos) para cada fenotipo metabólico en gestantes normopeso se muestra en la tabla 3.21.

Tabla 3.21: Comportamiento del IDAA (descriptivos estadísticos) en cada fenotipo.

	NPMS (n=393)	NPOMS (n=100)	NPMO (n=33)
Media	389.71	435.641	531.52
Desviación Estándar	±191.23	±172.08	±180.06
Valor Mínimo	73.10	96.60	184.30
Valor Máximo	1196.00	957.60	949.96
Percentiles			
25	245.17	326.60	410.90
50	364.00	436.87	533.00
75	498.80	533.85	644.00
100	1196.00	957.60	949.96

La figura 3.1 ilustra respectivamente el comportamiento de las medias y el Diagrama de Caja y Bigote del IDAA para cada fenotipo, donde para efectuar la comparación de los valores entre los grupos se aplicó el método de LSD de Fisher.

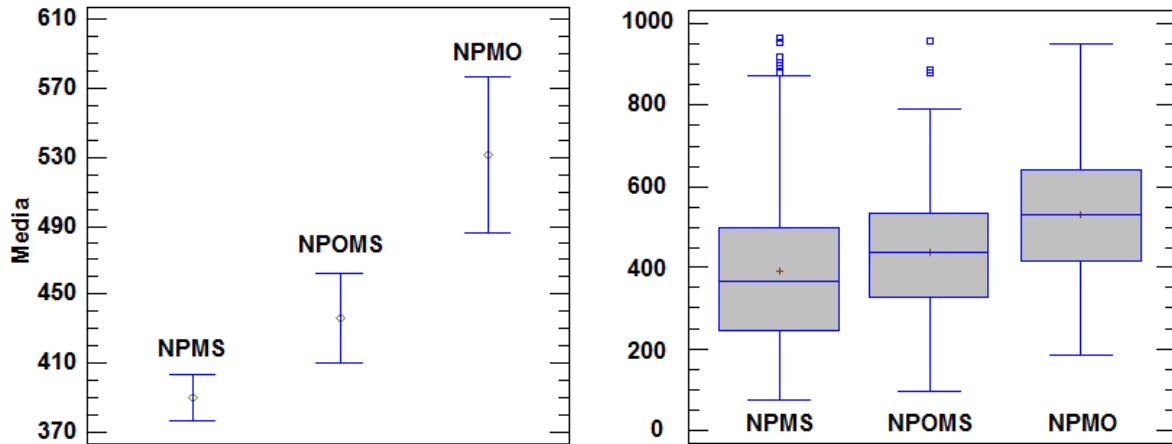


Figura 3.1: Gráfico de medias y diagrama de Caja y Bigote del IDAA para cada fenotipo.

En ambas gráficas se representa el aumento de los valores medios y percentilares del IDAA, los que aparecen para cada fenotipo en la tabla 3.21; con incrementos notorios en el fenotipo NPMO.

Tabla 3.22: Comparación de los índices ecográficos según fenotipos metabólicos fenotipos

Variables	Fenotipos Metabólicos			Valor de p
	NPMS (n=393)	NPOMS (n=100)	NPMO (n=33)	
Ecográficas	(mediana -IQR-; media \pm DE)			
AFI	0.91 -0.47-	0.84 -0.36-	0.79 -0.23-	0.0130
IGA	21.70 \pm 5.74	23.3 \pm 5.13	24.74 \pm 5.56	0.0038
IDAA	389.71 \pm 191.2	435.64 \pm 172.1	531.52 \pm 180.1	0.0000
BFI	0.76 \pm 0.3919	0.83 \pm 0.356	0.96 \pm 0.4353	0.0056

La tabla 3.22 ilustra comparativamente los valores de los diferentes índices ecográficos en cada fenotipo, de los cuales, el IDAA exhibió los mayores incrementos entre fenotipos con alta significación estadística.

3.7.1 Análisis ANOVA para el Índice de Depósito Adiposo Abdominal

Según se observa en la tabla 3.23, como resultado del análisis de varianza ANOVA de la variable IDAA, se rechaza la hipótesis H_0 de igualdad de las medias entre los fenotipos. El procedimiento de comparación múltiple por el método LSD de Fisher arrojó diferencias altamente significativas entre los pares de fenotipos lo que se ilustra en la tabla 3.24.

Tabla 3.23: Análisis ANOVA para el IDAA.

Variable Analizada	Fuente	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-p
IDAA	Entre grupos	711 109	355 555	10.16	0.0000
	Intra grupos	1.83042E7	34998.4	-	-

Los resultados de la aplicación del procedimiento de comparación múltiple aplicando el método LSD de Fisher se muestran en la tabla 3.24.

Tabla 3.24: Resultados del procedimiento de comparación múltiple del IDAA.

Variable Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos		
IDAA	NPMS	393	389.709	X		
	NPOMS	100	435.641		X	
	NPMO	33	531.516			X
Contraste		Sig.	Diferencia	+/- Límites		
NPMS - NPOMS		*	-45.932	41.163		
NPMS - NPMO		*	-141.807	66.6087		
NPOMS - NPMO		*	-95.8751	73.7816		

3.8 Análisis de las curvas ROC en la identificación del fenotipo NPMO

Los resultados del área bajo la curva ROC de las variables ultrasonográficas, se muestran en la tabla 3.25; las áreas obtenidas para el resto de las variables de estudio en la discriminación del fenotipo NPMO se indican en el Anexo X.

Tabla 3.25: Áreas bajo la curva de las variables ultrasonográficas.

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar	Significación asintótica	95 % de IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
GSC	0.677	0.044	0.001	0.591	0.763
GPP	0.537	0.053	0.482	0.432	0.641

GV	0.636	0.049	0.009	0.541	0.732
AFI	0.620	0.042	0.021	0.538	0.702
BFI	0.630	0.046	0.012	0.540	0.721
IGA	0.637	0.047	0.008	0.545	0.730
IDAA	0.707	0.043	0.000	0.623	0.791

La curva ROC obtenida que evalúa la capacidad discriminante del IDAA en el diagnóstico del fenotipo NPMO se muestra en la figura 3.2, donde a modo comparativo se incorporaron otros índices ecográficos como variables de prueba. El IDAA muestra la mejor capacidad discriminante para identificar el fenotipo NPMO, con un área bajo la curva de 0.707 y una alta significación ($p = 0.000$).

3.8.1 Punto de corte del Índice de Depósito Adiposo Abdominal

Se seleccionó el punto de mayor sensibilidad correspondiente a un valor para el IDAA de 350 mm²; ubicado en el gráfico de la figura 3.2 en las coordenadas de Sensibilidad = 0.879 (indicativo de 87.9 % de gestantes correctamente diagnosticadas) y 1-Especificidad = 0.558; para un 55.8 % de falsos positivos, según se ilustra en la figura 3.2.

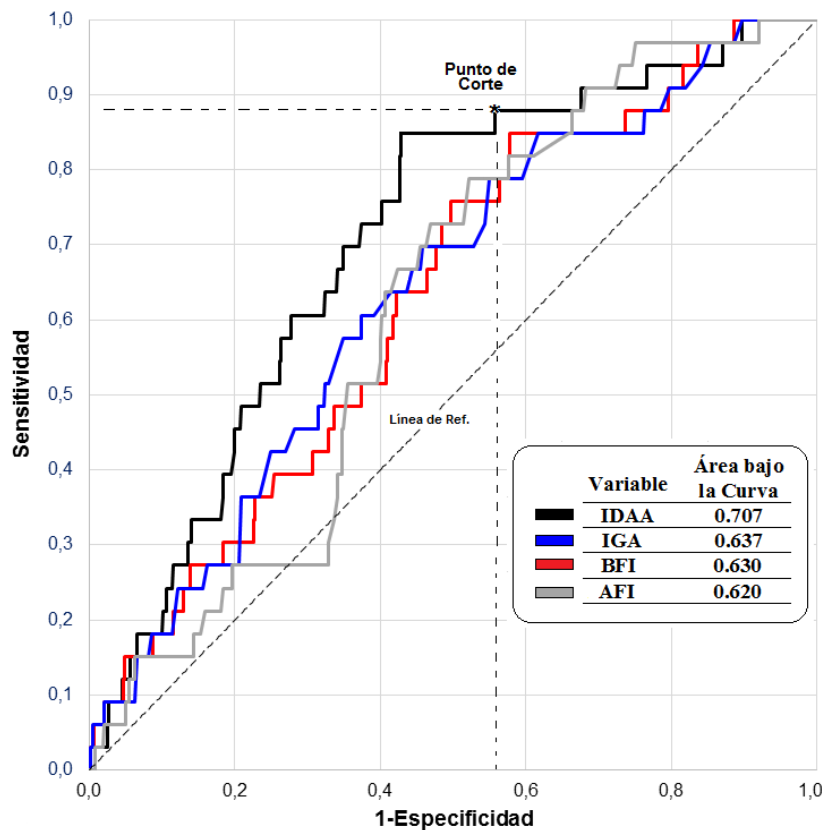


Figura 3.2: Curvas ROC correspondientes a las variables ecográficas.

3.9 Validación del Índice de Depósito Adiposo Abdominal

La Tabla 3.26 muestra la prevalencia del SM en las gestantes objeto de estudio con la aplicación de los criterios del Panel III modificado, y el comportamiento de las variables ecográficas en ambos grupos (con ausencia/presencia de SM).

Tabla 3.26: Prevalencia del SM modificado en embarazadas normopeso.

Variables	Síndrome Metabólico Modificado		Valor de p
	Ausencia n=464 (88.21 %)	Presencia n=62 (11.78 %)	
	(media \pm DE; mediana -IQR-)		
GSC	11.28 \pm 3.69	13.39 \pm 3.61	0.0000
GPP	10.60 -4.27-	10.00 -4.20-	0.9885
GV	34.43 \pm 9.35	35.25 \pm 9.62	0.5193
AFI	0.908 -0.42-	0.793 -0.31-	0.0020
IGA	21.70 \pm 8.03	23.97 \pm 5.47	0.0057
BFI	0.766 \pm 0.38	0.91 \pm 0.40	0.0082
IDAA	398.31 \pm 188.7	474.88 \pm 190.12	0.0028

Según criterios del III Panel modificado, 62 de las 526 gestantes normopeso fueron portadoras de SM para un 11.78 %, en las que se evidenció un incremento de la adiposidad abdominal reflejado en el aumento notable de los valores de las variables ecográficas, especialmente el IDAA, con una alta significación estadística; con excepción de la GPP.

El área bajo la curva ROC (figura 3.3) para evaluar la capacidad discriminante del índice IDAA en la detección del SM fue de 0.705, con un error estándar de 0.064 y $p = 0.003$, considerado estadísticamente como muy significativo.

El punto de corte que brindó una alta sensibilidad de la prueba diagnóstica para la detección de SM se correspondió con un valor del IDAA de 350 mm²; identificado por las coordenadas 0.781 y 0.457 en los ejes de las ordenadas y las abscisas respectivamente, clasificando al 78.1 % de las gestantes con diagnóstico correcto y un 45.7 % de falsos positivos.

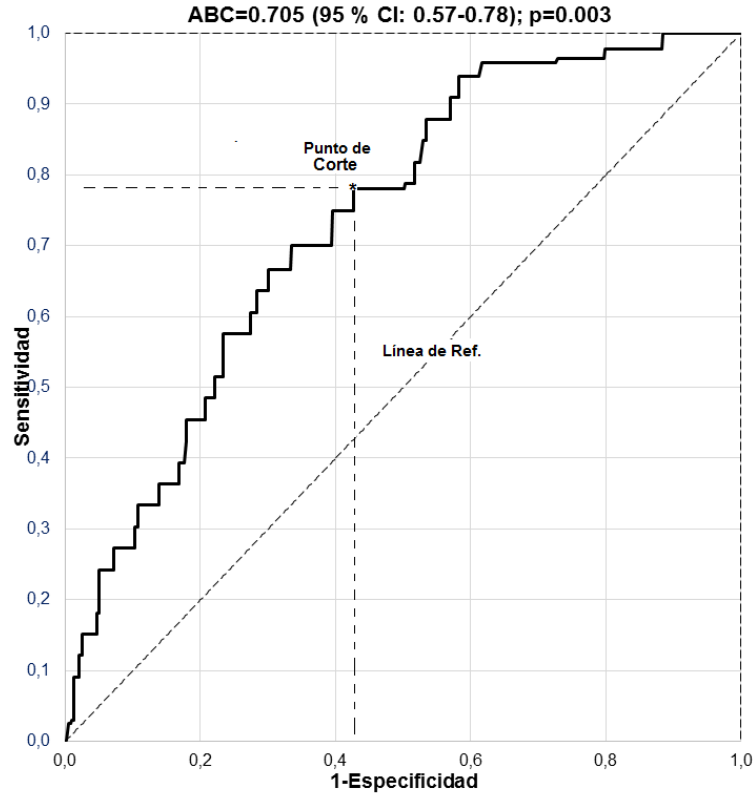


Figura 3.3: Curva ROC del IDAA en la discriminación del SM en gestantes normopeso.

3.9.1 Prueba diagnóstica del Índice de Depósito Adiposo Abdominal

Los resultados que permitieron cuantificar el grado de asociación entre el IDAA y la prueba de oro en la determinación del SM se muestran en las tablas 3.27 y 3.28 donde se ilustran la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y otros parámetros relacionados con la prueba diagnóstica.¹⁶⁷

Tabla 3.27: Tabla de contingencia para la evaluación diagnóstica del IDAA.

Variable	Diagnóstico Real del Síndrome Metabólico Modificado		Total
	Presencia	Ausencia	
IDAA \geq 350	48	257	305
IDAA $<$ 350	14	207	221
Total	62	464	526

Tabla 3.28: Principales resultados de la aplicación de la prueba diagnóstica del IDAA.

Parámetro	Valor
Sensibilidad	0.774
Especificidad	0.446
Valor Predictivo (+)	0.157
Valor Predictivo (-)	0.937
Exactitud	0.485
Razón verosimilitud (+)	1.398
Razón verosimilitud (-)	0.506
Razón de Falsos positivos	55.39
Razón de Falsos negativos	22.58
Prevalencia	11.79 %

3.10 Construcción de modelos de regresión predictivos

La figura 3.4 muestra los gráficos de dispersión más significativos de las variables candidatas que fueron empleadas para la construcción de los modelos predictivos, donde se observa la asociación existente entre el IDAA con el LAP, los TGC y el IA.

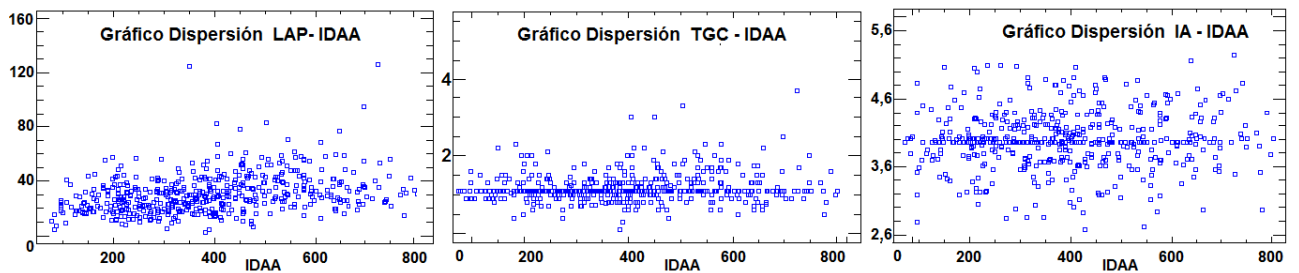


Figura 3.4: Gráfico de dispersión de las variables IDAA versus LAP, TGC e IA.

Derivado del análisis de correlaciones canónicas mostrado en la tabla 3.19 (epígrafe 3.6.2), de los gráficos de dispersión de la figura 3.4, así como de la evaluación de las curvas ROC de las variables que mejor capacidad discriminante mostraron en la identificación de desórdenes metabólicos (ver tabla 3.25 del epígrafe 3.8 y tabla X.2 del Anexo X), es que se seleccionan las variables candidatas para la confección de los modelos predictivos

Por consiguiente, en la construcción de los modelos se establece como variable independiente el IDAA, y como variables dependientes el LAP, Glucemia, TGC y el IA.

Se obtuvieron los diferentes tipos de modelos de regresión (no lineales) que mejor estiman los valores de cada una de las variables dependientes, cuyas ecuaciones y coeficientes aparecen en la tabla 3.29, además del coeficiente de correlación entre las variables (dependientes e independientes), donde el valor de significación asociada fue $p = 0.0000$ en todos los casos.

Tabla 3.29: Modelos de regresión obtenidos para cada variable dependiente.

Variables Dependientes	Ecuación (Tipo de Modelo)	Modelo con mejor ajuste	Coefficiente Correlación
LAP	$LAP = \beta_0(IDAA)^{\beta_1}$ (Multiplicativo)	$LAP = e^{0.565178 \ln(IDAA)}$	0.989912
Gluc (mmol/L)	$Gluc = [\beta_0 + \beta_1 \ln(IDAA)]^2$ (Raíz Cuadrada-Y Log-X)	$Gluc = [0.342736 \ln(IDAA)]^2$	0.993708
TGC (mmol/L)	$TGC = [\beta_0 + \beta_1 \ln(IDAA)]^2$ (Raíz Cuadrada-Y Log-X)	$TGC = [0.182529 \ln(IDAA)]^2$	0.983782
IA (%)	$IA = [\beta_0 + \beta_1 \ln(IDAA)]^2$ (Raíz Cuadrada-Y Log-X)	$IA = [0.336594 \ln(IDAA)]^2$	0.994857

Durante la construcción de los modelos, no se hizo inclusión del término independiente (β_0), para garantizar mayor grado de libertad en el ajuste, y con ello una mejor exactitud.

La figura 3.5 ilustra los gráficos de dispersión de los modelos construidos mejor ajustados a la variabilidad de los datos, donde se incluyen los límites de confianza y de predicción.

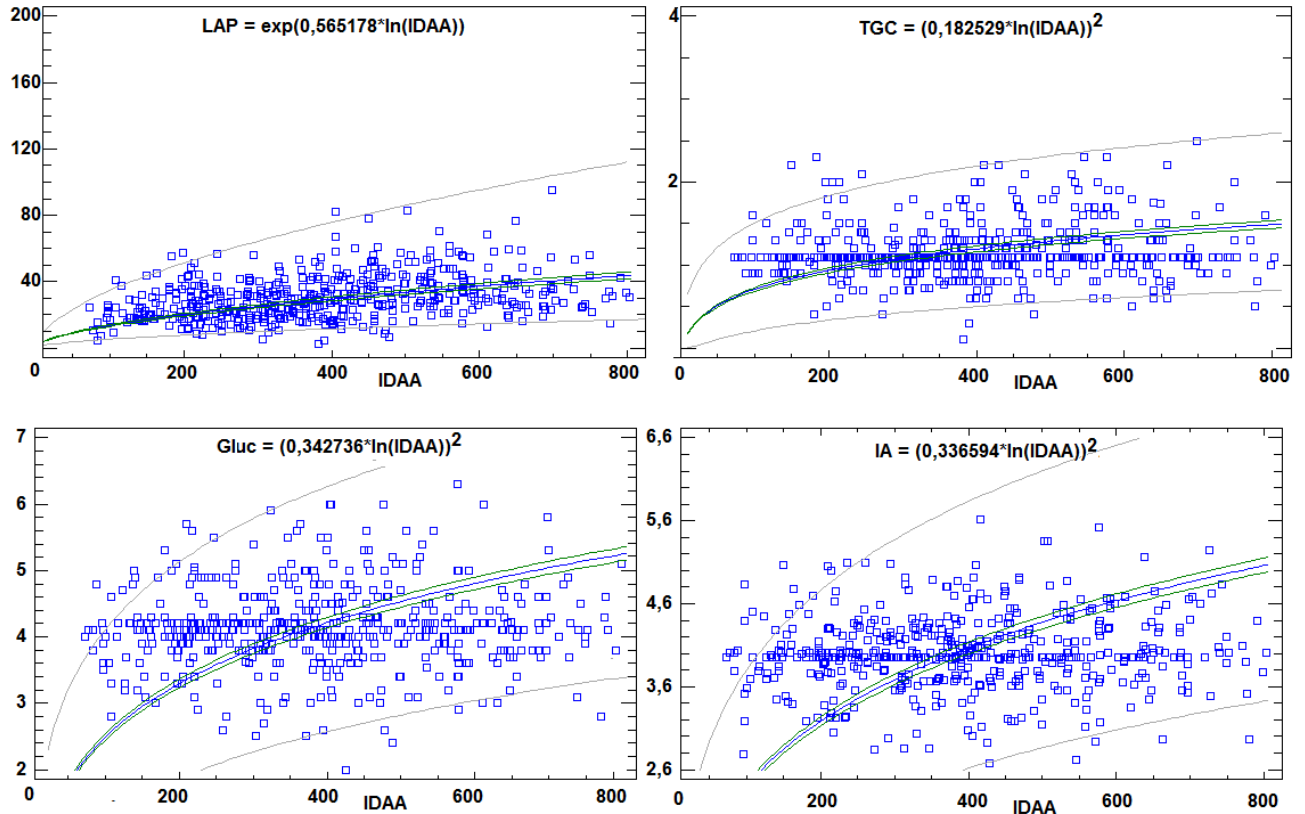


Figura 3.5: Gráficos de los modelos ajustados del LAP, TGC, Glucemia e IA.

Los modelos explican la alta variabilidad de las variables dependientes. La mayoría de los datos están acotados dentro de los límites de predicción (alta capacidad predictiva), característica evaluada a partir de los siguientes parámetros de calidad:

Valor-P: para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre la variable dependiente y la independiente (IDAA).

R-Cuadrada: para indicar el porcentaje de la variabilidad en la variable dependiente que el modelo ajustado es capaz de explicar. Debe ser mayor de 0.9 para un buen modelo.

Coefficiente de correlación: para conocer el grado de relación entre las variables dependiente e independiente del modelo.

Razón-F: cociente entre los cuadrados medios esperados y el error estándar del estimado.

Error estándar del estimado: indica la desviación estándar estimada de los residuos (desviación estándar alrededor del modelo). Valor usado para construir límites de predicción para nuevas observaciones.

Error absoluto medio (MAE): representa el valor promedio de los residuos. Indica el error en promedio en la predicción de la respuesta usando el modelo ajustado.

Estadístico de Durbin-Watson (DW): examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos. Si los residuos varían aleatoriamente, este valor debería ser cercano a 2.

En el Anexo XI se muestran los valores de los parámetros de calidad que caracterizan a cada uno de los modelos de regresión construidos.

Luego de disponer de un conjunto de modelos con buenos parámetros de calidad, un elevado por ciento de ajuste a los datos y una alta significación ($p=0.0000$) para predecir las principales variables de riesgo, se sientan las bases para proponer un nuevo criterio diagnóstico de SM aplicable a gestantes normopeso en el primer trimestre de gestación el cual se presenta en el siguiente capítulo.

3.11 Conclusiones del capítulo

La concurrencia de la obesidad abdominal expresada en el IDAA, con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hiperglucemia, la dislipidemia y el producto de acumulación de lípidos, resalta los nexos comunes y complejos evidenciados a través de las correlaciones canónicas, donde el papel de la RI es fundamental.

La construcción y validación de un nuevo índice ecográfico con alta capacidad discriminante tanto del fenotipo NPMO como de SM demuestra, que la grasa abdominal es un fuerte predictor de factores de RCM y sustenta su selección como variable explicativa para la confección de modelos de regresión predictivos.

El desarrollo de modelos de regresión explicativos de un alto por ciento de la variabilidad de los datos para estimar variables individuales de riesgo, posibilitan el planteamiento de una nueva propuesta de SM aplicable a las gestantes.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

En este capítulo se efectúa la discusión de los resultados, a partir de su interpretación y teniendo en cuenta los objetivos de la investigación, la hipótesis y el estado actual del conocimiento de la temática abordada. Se comparan y contrastan los resultados con similares investigaciones actualizadas en el área del conocimiento.

4.1 Prevalencia de fenotipos metabólicos de obesidad en gestantes normopeso

En los últimos treinta años del pasado siglo se produjeron cambios en las causas de muerte que condujeron al inicio de la epidemiología cardiovascular y al surgimiento del concepto de factor de riesgo; conformado por un conjunto de circunstancias biológicas que permiten identificar a las personas con más probabilidad de padecer determinada enfermedad.¹⁶⁸

Una de las primeras descripciones del fenotipo normopeso obeso se realizó en individuos con IMC normal y alto por ciento de grasa corporal (hombres $\geq 23.5\%$ y mujeres $\geq 29.2\%$), asociado a alto grado de inflamación vascular subclínica y riesgo de enfermedad cardiometabólica, en los que la grasa corporal es el mayor factor contribuyente.^{169,170}

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de criterios para definir RCM, el empleo del VAI y el LAP para estos fines resulta relativamente simple; lo que ha sido sustentado por varios estudios que destacan estos índices como novedosos, especialmente en la detección temprana de SM en población saludable,^{112, 171} razón por la que fueron incorporados en esta investigación como punto de partida para la estratificación de la población de estudio.

Estos marcadores denotaron un aumento altamente significativo para el fenotipo NPMO, como expresión de adiposidad abdominal. Sin embargo, el VAI contempla una combinación de medidas antropométricas y de laboratorio, que incluye en su fórmula la CC, la que como es sabido no discrimina los depósitos grasos del abdomen, y constituye

una limitante del estudio reconocida por Du y colaboradores para identificar individuos NPMO,¹¹³ quienes no realizan medición directa de la adiposidad visceral. A manera de resolver la limitante del estudio de Du, en la presente investigación fue incluida la medida por ultrasonido del tejido adiposo abdominal.

De otra parte, el LAP, descrito hace más de 15 años por Kahn, es un estado referido a la sobreacumulación de lípidos que conduce a la deposición ectópica en tejidos no adiposos, donde aparecen la RI y otras disfunciones metabólicas¹⁷² y ha sido utilizado como un marcador poderoso de SM en población sana.¹⁷³ La consideración del LAP como un marcador de riesgo exitoso en población adulta joven, justifica su inclusión en el estudio, como un marcador de perturbaciones metabólicas en la mujer embarazada, las que estarían en riesgo de sufrir complicaciones de no mediar una intervención oportuna.

Con el empleo de estos índices, la distribución según los diferentes fenotipos metabólicos de obesidad reveló, que un 19.01 % de las gestantes resultó ser NPOMS; este hallazgo merita ser comparado con los reportes en la literatura de que aproximadamente entre un 10 y un 30 % de los pacientes obesos son metabólicamente saludables, con sensibilidad a la insulina similar a individuos sanos de peso normal y no desarrollan alteraciones metabólicas propias de la obesidad.⁷⁵ Un estudio epidemiológico de Bruneck, Bonora y colaboradores, analizaron la relación entre la RI y factores del SM y también concluyeron, que hay un subgrupo de obesos con una respuesta metabólica totalmente normal a los que denominaron obesos metabólicamente normales;⁷⁷ no obstante, no estarían exentos de riesgo ya que este estado es considerado una transición a la enfermedad.²⁵ En ciertas condiciones de respuesta inflamatoria como sucede en el TA expandido propio de la obesidad, la mayoría de estos sujetos desarrollan un estado de estrés metabólico seguido de la activación del sistema inmunitario innato, con la participación de células clave como monocitos y macrófagos, que además de su función defensiva, establecen una comunicación intercelular con los adipocitos e intercambio de numerosas señales como por ejemplo, liberación del TNF α , resultante en un estado de inflamación de bajo grado, considerado un importante predictor para enfermedad cardiovascular y otras afecciones.^{174, 175} Los fenotipos obesos de peso normal se han visto asociados con una significativa desregulación metabólica, SM y riesgo cardiovascular; con un incremento del TA visceral como principal mecanismo.^{112, 113}

Del total de gestantes normopeso, el 6.27 % fueron metabólicamente obesas; su identificación refleja, que existen embarazadas que aun consideradas de peso adecuado, están afectadas por un incremento de la adiposidad abdominal unido a algún tipo de alteración metabólica subyacente, no detectable por el IMC empleado sistemáticamente en la consulta de evaluación nutricional, lo cual pone en duda su correcta evaluación cuando dependen únicamente del IMC como medida de obesidad.¹⁴

El fenotipo NPMO pone de manifiesto la diferente capacidad de almacenar TGC de la GSC y el flujo incontrolado y creciente de ácidos grasos libres hacia otros tejidos con depósito ectópico de grasa y lipotoxicidad y demuestra, que esta capa grasa no es un depósito inerte, sino que puede contribuir a la patogénesis de la RI con mayor circulación de citoquinas y AGL, que exponen a la mujer al riesgo de desarrollar complicaciones durante el embarazo.¹⁷⁶

Los resultados encontrados son coincidentes con los de Ahmadi y colaboradores quienes detectaron un 5.3 % de mujeres no obesas con SM en el primer trimestre de la gestación.¹⁹ En otro estudio similar, Weng Y. reportó un 12.6 % de embarazadas normopeso con DMG y desordenes metabólicos asociados incluyendo el incremento de la RI, glucemia y TGC.¹⁷⁷ Pinto Lima reportó una prevalencia de SM de un 3.0 % en el embarazo temprano acorde a criterios del NCEP-ATP III, empleando además mediciones antropométricas, presión sanguínea, perfil metabólico y espesor de las GSC y GV por ultrasonografía.⁴¹

En esta investigación fue posible discriminar el fenotipo NPMO del resto de los fenotipos, en quienes el punto de diferenciación de riesgo individual se distingue por un perfil de lípidos benigno, menor adiposidad y una resistencia a la insulina baja propio en el NPOMS, que preceden al desarrollo del fenotipo NPMO, los que muestran incrementos significativos de la RI, de glicemia en ayunas y un perfil de lípidos más aterogénico, con triglicéridos séricos elevados y disminuciones marcadas de HDLc, además de mayor IMC y CC, más alto nivel de adiposidad visceral y una actividad física inferior; con mayor riesgo de cardiopatía isquémica en los 10 años sucesivos.^{178, 179}

No existe acuerdo general en los criterios para definir obeso metabólicamente saludable, los datos disponibles asocian este fenotipo con un distintivo bajo riesgo de diabetes tipo II, grasa visceral baja, adipocitos más pequeños y solamente una infiltración leve por macrófagos; a la vez que estos individuos tienen más GSC abdominal sin características

inflamatorias.¹⁷⁴ La obesidad estaría relacionada a depósitos de grasa locales cambiantes acompañados de un incremento del número de adipocitos sin desorden metabólico.^{174, 180}

Estos resultados demuestran que el fenotipo NPOMS (a partir de incrementos de las grasas abdominales) no es una condición estable sino un fenotipo de transición, y que estos individuos tienen un riesgo incrementado de progresar a un perfil metabólico de alto riesgo. En un estudio que incluyó 2368 participantes, los autores declararon que el 37 % de los individuos perdieron la condición de obesos metabólicamente saludables seis años después; y agregaron, que en sujetos mexicano-americanos el riesgo de desarrollar obesidad metabólicamente no saludable en no obesos pudiera ser explicado por mayor adiposidad y dislipidemia.¹⁷⁹

Muchos de los marcadores inflamatorios son secretados por el TA: las citoquinas (leptina, resistina, adiponeptina) y otras sustancias como el TNF- α o la IL-6 y el PAI-1. Los mecanismos de regulación alterados, sobrecargan los tejidos que expresan una respuesta inflamatoria. El TNF- α y la IL-6 están aumentados en las personas obesas, relacionado con HTA, dislipidemia, obesidad abdominal, alteraciones de la coagulación y la acción de la insulina.¹⁰²

En este estudio, no fue posible realizar estudio de marcadores séricos de inflamación del TA en estado de obesidad, que quizás aunado a la evaluación ecográfica del TA, hubiese podido detectar en etapa más incipiente, la inflamación crónica y subclínica conducente a un estado de disturbio metabólico en el obeso saludable. Los niveles circulantes elevados de PCR e IL-6 también son predictores independientes para el desarrollo de la diabetes tipo 2 y el riesgo de infarto de miocardio.⁷⁶ No obstante, obtener un punto de corte para la identificación temprana del fenotipo NPMO permite prevenir a tiempo el desarrollo de complicaciones en etapas más avanzadas del embarazo, a partir de la disfuncionalidad de los depósitos grasos abdominales y su expresión en la aparición de factores de riesgo.

4.2 Variables de estudio según fenotipos de obesidad

Numerosos criterios antropométricos de obesidad, aunque resultan herramientas sencillas y baratas para estudiar el exceso de peso en la población, carecen de la precisión necesaria. En particular, la composición corporal, clave para la estratificación del riesgo cardiovascular y metabólico, no puede determinarse sobre la base de estos criterios.³⁷

El IMC pregestacional se mantiene como referencia para el cálculo de la ganancia de peso gestacional y las indicaciones sobre nutrición y ejercicio,⁶⁵ a pesar de que muchos investigadores plantean que este indicador no es suficiente para clasificar la obesidad, y menos aún en el embarazo,^{7, 37, 79} como única herramienta clínica o epidemiológica para la evaluación del riesgo cardiovascular en la prevención primaria.⁷⁹

Indicadores antropométricos como el porcentaje de grasa corporal (%GC), la circunferencia de la cintura (CC), la circunferencia de la cadera (CCa), el índice cintura/cadera (ICC/CCa), el índice cintura/talla (ICT) y los pliegues cutáneos en sus combinaciones, son mejores predictores de riesgo que la obesidad general evaluada por el IMC.^{181,182,183}

Entre varias mediciones antropométricas, el IMC es el más usado para estimar obesidad generalizada debido a su alta correlación con el porcentaje de grasa corporal, pero es conocido que las acumulaciones excesivas de TA están asociadas con enfermedad metabólica y cardiovascular, aún en individuos con IMC normal, lo que puede obedecer a que este índice esté reflejando masa libre de grasa y no directamente acumulación grasa regional;⁵⁸ aseveración que se confirma con el comportamiento de esta variable pues no se obtuvieron diferencias notables entre los fenotipos, sino solo un incremento ligero, aunque muy significativo, en la NPMO. En contraste, el porcentaje de grasa corporal, reconocido como un factor de riesgo cardiovascular en obesos de peso normal,¹⁸⁴ exhibió su mayor valor en este fenotipo lo que indica un elevado nivel de adiposidad corporal para este grupo de gestantes.

El ICT y la CC han probado ser buenos indicadores de factores de riesgo cardiovascular por obesidad abdominal en diferentes poblaciones.^{185,186} En el presente trabajo, estos indicadores revelaron un aumento altamente significativo para el fenotipo NPMO; aunque en la gestación temprana, el útero como norma no ha rebasado la sínfisis del pubis, los valores de la CC pueden prestarse a dudas ya que no diferencian entre los depósitos viscerales y subcutáneos y además, no han sido validados en esta etapa del embarazo.⁷

En este sentido, Mejía en un estudio para discernir entre sujetos sanos y otros con RI indicó, que la mejor capacidad predictiva de RI fue demostrada en los segmentos superior y medio del abdomen empleando el ICT, lo que está asociada con la ubicación de una mayor cantidad de grasa visceral metabólicamente activa entre los epiplones y el mesenterio, es decir, entre la 12 vértebra torácica (T₁₂) y la cuarta lumbar (L₄)⁸¹ y propone unificar el sitio

de medición de la CC, inmediatamente debajo del reborde costal o en el punto medio del abdomen, por ser los sitios con mayor probabilidad de predecir RI. Según criterio de la autora, la CC no debe establecerse como un indicador obligatorio debido a que algunas personas pudieran caracterizarse por la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos a pesar de no tener incrementado el valor de esta variable antropométrica. Desde los primeros intentos por parte de la OMS en 1998 de establecer el concepto de SM de manera oficial en la práctica clínica, hasta la fecha, varios grupos de reconocido prestigio internacional¹⁸⁷ han propuesto esta medición indirecta de adiposidad como expresión de obesidad abdominal, aunque esta debe ser empleada con cautela en gestantes por no disponer de puntos de corte específicos. Los resultados de esta investigación, con la medición directa de la grasa abdominal por el método ultrasonográfico, representan una ventaja en la predicción de RCM.

En este estudio, los valores de los TGC, de la RI y el IA, revelaron un aumento altamente significativo entre los grupos. El análisis ANOVA probó la ausencia de igualdad entre las medias de estas variables entre los grupos de fenotipos. Fueron realizadas comparaciones a posteriori (*post hoc*) aplicando el procedimiento de comparación múltiple LSD de Fisher lo cual arrojó diferencias significativas entre las medias de las variables TGC y la RI entre todos los fenotipos; las mayores diferencias fueron encontradas en ambos casos entre los pares de fenotipos NPMS y NPMO. De igual manera, fueron observadas diferencias significativas en las medias del IA entre los pares de fenotipos NPMS y NPOMS y entre las NPMS y las NPMO.

Estos resultados son elocuentes del significado clínico del fenotipo NPMO y de la importancia de su diagnóstico precoz en el embarazo como forma de proteger la salud materna y prevenir las alteraciones fetales. Sobre este aspecto Conus y colaboradores reportaron que mujeres NPMO presentaban mayores porcentajes de grasa corporal, de CT y RI.¹⁸⁸

Varios autores reconocen al SM asociado al embarazo como un problema de salud prevalente relacionado con resultados adversos, donde la acumulación de grasa abdominal en el primer trimestre en gestantes saludables de peso normal favorece su aparición; esto ha sido corroborado por varios autores al correlacionar mediciones ultrasonográficas de la grasa del compartimento visceral con el posterior desarrollo de DMG.^{11, 58}

De forma general, en este trabajo fueron observados valores estables de la glucemia entre fenotipos; sin embargo, el análisis de varianza ANOVA demostró que las medias entre grupos de fenotipos no son iguales. El procedimiento de comparación múltiple de LSD de Fisher mostró, que en efecto, existen diferencias significativas entre las gestantes NPMS versus NPMO y no entre los fenotipos NPOMS versus (vs) NPMO ni entre las NPMS versus NPOMS; esto corrobora que el fenotipo NPOMS es un fenotipo de transición a enfermedad cardiometabólica, donde la capacidad de una correcta expansión del tejido adiposo, hiperplasia frente a hipertrofia es lo que determina en buena medida la existencia de sujetos obesos metabólicamente sanos y sujetos normopeso metabólicamente enfermos.²⁵

Son pocos los estudios sobre mediciones por US del TA abdominal al inicio del embarazo, y su capacidad de pronosticar desregulación metabólica en la gestación avanzada.¹²⁴ Autores como Cremona y Bourdages destacaron la importancia de las mismas en el embarazo temprano para predecir intolerancia a la glucosa y DMG,^{11, 124} lo que ha sido comprobado en esta investigación, donde los valores de la glucemia difieren entre el fenotipo NPMS vs NPMO.

La RI está íntimamente asociada a la acumulación de grasa en el abdomen; la disminución de la sensibilidad a la insulina en la gestante obesa provoca un incremento en las concentraciones de TGC y CT, además de disminución de las HDLc, incremento ligero de las concentraciones de LDL y las partículas aterogénicas LDL pequeñas-densas están elevadas.⁸¹ En las gestantes normopeso estudiadas, el CT no exhibió cambios significativos; las HDLc y LDLc presentaron un similar comportamiento para los diferentes grupos, con valores estables pero altamente significativos entre fenotipos. Sin embargo, la aplicación de la prueba de múltiples rangos reveló diferencias en los valores medios de HDLc entre los pares de fenotipos NPMS vs NPMO y no se encontraron diferencias entre las NPOMS con el resto de los fenotipos. Las LDLc mostraron igual comportamiento; ambas con significación estadística.

Los resultados del presente trabajo evidencian la complejidad del TA y la disfuncionalidad que se pone de manifiesto en el estado del fenotipo NPMO con una marcada predisposición al desarrollo de complicaciones y alertan, sobre el estado dislipidémico que ya se avizora

en las pacientes con peso normal pero con obesidad abdominal, lo cual es una característica que se reporta en el SM.^{73, 189}

Las variaciones en los valores medios de la HDLc en fenotipos de riesgo como lo es el NPMO, es sustentado por publicaciones que reportan bajos niveles plasmáticos de esta lipoproteína, relacionado con epidemias como la obesidad y el SM, acelerando de manera potencial la progresión de lesiones subclínicas ateroscleróticas a eventos clínicos;¹⁴¹ esto ha sido corroborado por otros autores que concluyeron, que entre embarazadas obesas, las diferencias en el perfil metabólico incluyendo exagerada dislipidemia, fueron evidentes al menos diez semanas antes de un diagnóstico de DMG en el segundo trimestre.⁸

Mejía-Montilla⁸¹ señaló, que las gestantes obesas pueden presentar otras características asociadas al síndrome tales como elevación de las concentraciones de TGC y partículas aterogénicas LDL pequeñas-densas elevadas; lo que sugiere que la evaluación del IA durante el embarazo pudiera prevenir estos riesgos.^{24, 86} Estudios previos evidencian que la razón del CT/HDLc es el más eficiente predictor de enfermedad isquémica del corazón y de infarto agudo de miocardio en mujeres de mediana edad.⁸⁶

La relación de la distribución adiposa y el riesgo cardiovascular es compleja e involucra cambios en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos en el organismo así como sobre acciones locales y sistémicas de las adipoquinas secretadas por el TA; la grasa intraabdominal posee una respuesta fisiológica distinta de la subcutánea, que la hace más sensible a los estímulos lipolíticos y al incremento de los AGL en la circulación, por lo que tiene efectos sobre la captación de glucosa a nivel celular y sobre el metabolismo glucídico intracelular, incrementando la gluconeogénesis como resultado de la llegada de esos AGL al hígado directamente a través de la vena porta; por tal motivo, se le responsabiliza con el inicio de la RI y desarrollo de diabetes tipo 2, aunque esto no está completamente claro.¹⁹⁰

Por su parte la acción lipolítica de las catecolaminas está disminuida en la GSC; a la vez que los efectos antilipolíticos de la insulina y de las prostaglandinas son menores en el tejido visceral o preperitoneal que en el subcutáneo.⁷⁴

El hecho de que la adiposidad abdominal refleje el incremento de consecuencias metabólicas, no significa que sean solo un resultado de la adiposidad visceral, pues también dependen de la adiposidad subcutánea de la que hoy se conoce, que es también indicador de RI sistémica y hepática, además de la expresión de un perfil proinflamatorio;⁷⁴ en este

sentido, algunas investigaciones destacan la importancia de la relación adiposidad subcutánea/intraabdominal como un marcador del incremento de TA ectópico.⁶²

Un estudio reciente, demuestra la utilidad clínica de la medición ultrasonográfica del TA abdominal en el primer trimestre del embarazo para el diagnóstico de la DMG durante las semanas 24 y 28 de gestación, y refiere mayor beneficio en su predicción que el logrado a través de varias herramientas antropométricas.¹²³

Bertoli y colaboradores en el 2016,¹ ya alertaban sobre las posibilidades predictivas del US abdominal en las enfermedades metabólicas por adiposidad abdominal y señalaron como principales biomarcadores a la glucosa, TGC, colesterol, HDLc, LDLc, alanina-transaminasa, gamma-glutamil-transferasa y ácido úrico; conocidos como los principales biomarcadores asociados al SM y al hígado graso.

El método ecográfico es de gran precisión para la evaluación de los diferentes compartimientos adiposos del abdomen. De manera particular, fue observado en este trabajo la poca variabilidad y no significación del estrato preperitoneal entre los grupos, lo que revela su escasa relevancia en los fenotipos identificados. Similar resultado fue encontrado por Selovic y colaboradores quienes reportaron en un grupo de embarazadas con peso normal una tendencia a bajos valores de grasa preperitoneal en relación a obesas y sobrepeso durante el embarazo.⁸²

Un incremento altamente significativo de la GSC abdominal y una disminución del valor del AFI en las gestantes fue observado según los diferentes fenotipos metabólicos.

Luego del análisis de la prueba LSD de Fisher fueron determinadas diferencias significativas de la GSC entre todos los pares de fenotipos, con la mayor diferencia observada entre las gestantes NPMS vs NPMO; donde el fenotipo NPOMS constituye un tránsito hacia el NPMO en el que ya pudieran estar ocurriendo alteraciones subclínicas a nivel tisular.

La diferente capacidad de almacenar TGC de la GSC¹⁷⁶ y la variabilidad de este estrato adiposo depende además, del estatus económico, del nivel de actividad física, e incluso de la nacionalidad.³⁵ Xinyan Bi destacó el papel de la GSC como determinante de RI, TGC elevados, y HDLc bajo en mujeres asiáticas.⁴⁰ De igual modo, este tejido ha mostrado tener una fuerte correlación con factores de riesgo metabólicos en mujeres afroamericanas,

aunque los mecanismos que explican estas diferencias continúan sin alcanzar un total esclarecimiento.⁷⁴

Esto es fundamental para el entendimiento de las complicaciones relacionadas con la obesidad en la gestación; es conocido que en mujeres de peso normal la mayoría de la grasa es acumulada centralmente en el compartimiento subcutáneo del abdomen cuyo incremento es metabólicamente favorable, sin embargo, una pérdida de su capacidad de almacenamiento puede conducir a depósitos secundarios viscerales en órganos metabólicos e instigar más RI.^{27, 191} La GV en este estudio tuvo un comportamiento similar a la GSC, con incrementos muy significativos entre fenotipos, pero los resultados del procedimiento de comparación múltiple solo mostraron diferencia significativa entre las gestantes NPMS y las NPMO, con homogeneidad de las NPOMS con las NPMS y las NPMO, lo que corrobora que este fenotipo NPOMS es un fenotipo de transición.²⁵

El papel de la GSC continua en controversia; estudios previos han demostrado que puede asociarse a factores de riesgo metabólico y aumento de la RI, pero con una asociación más débil que la GV; la observación de valores de GSC más altos en pacientes con sobrepeso y obesidad asociado a sensibilidad a la insulina revela, que en pacientes con un aumento de la grasa corporal, la distribución relativa de TA en el compartimento abdominal es importante en las repercusiones metabólicas generales, aunque algunas contradicciones al respecto indican que no es solo la cantidad de grasa la que repercute negativamente sobre la salud, sino también su «calidad» y las características de su distribución.¹⁹²

Las gestantes que clasificaron como fenotipo NPMO presentaron además valores del LAP elevados, vinculado a una alta adiposidad subcutánea y visceral. El hallazgo de estas diferencias en la distribución del TA constituye un avance hacia el esclarecimiento de las características de los fenotipos metabólicos de obesidad y sus consecuencias durante el embarazo.¹⁴⁴ e indican la necesidad de disponer de un mejor biomarcador de las repercusiones de la distribución de grasa en el riesgo cardiovascular y metabólico.

En esta investigación el comportamiento de la adiposidad abdominal, fue evaluado mediante la construcción de un nuevo índice ecográfico denominado IDAA (el cual se comentará en detalle en el epígrafe 4.5: Índice de Depósito Adiposo Abdominal), variable que tuvo incrementos muy significativos al transitar las gestantes del fenotipo NPMS al

NPMO, comparado con otros índices ecográficos ya establecidos, e incluso, con índices antropométricos clásicos como el IMC y el porcentaje de grasa corporal.

Este nuevo índice y las variables de riesgo relacionadas, representan una nueva perspectiva en la atención primaria de salud para identificar tempranamente gestantes en riesgo de desarrollar afección cardiometabólica, más allá de los clásicos indicadores antropométricos empleados de rutina en la práctica asistencial, a partir de fenotipos no saludables de obesidad como es el NPMO.

No han sido reportados en Cuba suficientes estudios sobre el tema; una reciente publicación señaló, que el aumento de la adiposidad general y central puede relacionarse de una forma u otra con modificaciones en el metabolismo, como hiperinsulinemia y RI, con aparición incipiente de cambios tempranos en los valores de los índices aterogénicos.¹⁹³

Según el criterio de la autora, la evaluación ultrasonográfica de la grasa abdominal en sus diferentes compartimientos subcutáneo y visceral permite descubrir aquellas embarazadas susceptibles a resultados adversos en la gestación con repercusión en el producto, lo cual convierte a las gestantes en un grupo de alto riesgo que requiere una atención personalizada durante el embarazo, el parto y el puerperio.

4.3 Análisis de correlaciones bivariadas

Un número de estudios aunque aún insuficientes han centrado la atención en la búsqueda de asociaciones entre la adiposidad abdominal materna y factores de riesgo relacionados, especialmente en un primer trimestre de embarazo, por la alta correlación de estos depósitos grasos con comorbilidades en la gestación.^{11, 156, 194}

En el presente trabajo, un conjunto de variables analíticas fueron estudiadas de manera independiente en sus relaciones con las grasas abdominales para el fenotipo NPMO; solo fue encontrada una correlación débil pero significativa entre la GV y el LAP, como expresión de lipotoxicidad. Una investigación análoga¹⁹ de mediciones del espesor de GV en el primer trimestre de gestación, mostró correlaciones sólo con niveles de insulina y con el modelo homeostático de estimaciones de RI (HOMA-IR- por sus siglas en inglés), las que fueron muy bajas en ambos casos; esto enfatiza la importancia de profundizar en el estudio de las complejas interacciones entre variables indicativas de riesgo que son

inherentes al fenómeno de la adiposidad y su incremento de preferencia abdominal en gestantes normopeso, las que aparentemente son de bajo riesgo.

Las correlaciones reflejadas entre el IMC y las GSC y GV fueron débiles; esto confirma que el IMC no es idóneo para describir distribución de TA y distinguir entre este y otros tejidos corporales. Una investigación en una población numerosa de mujeres embarazadas australianas categorizadas mediante el IMC comparó el tejido graso subcutáneo por US con otras medidas antropométricas y destacó la necesidad de futuras investigaciones sobre la obesidad en el embarazo, basadas en el novedoso uso del US como una mirada alternativa al IMC. Una tendencia de disparidad metabólica y términos que emergen como el "obeso metabólicamente sano" y "obeso de peso normal" revelan la importancia de la distribución de TA cuando se refieren complicaciones relacionadas a la obesidad.¹⁹⁵

La GPP no mostró correlación con ninguna de las variables antropométricas y no tuvo significación estadística asociada en ningún caso; además, esta variable no presentó prácticamente variaciones entre los fenotipos, lo que demuestra que esta grasa en el presente estudio no tiene un rol determinante de riesgo en gestantes normopeso, al menos durante el primer trimestre.

La GSC correlacionó mejor con el porcentaje de grasa corporal que con el IMC, pero en ambos casos las asociaciones con estos indicadores de adiposidad general fueron débiles aunque significativas; la GSC mostró además correlación ligeramente superior y muy significativa con la CC, lo que distingue a esta variable como mejor predictora de adiposidad central (abdominal), pero con la importante limitante que ofrece el útero grávido, en particular después de la semana 14 de edad gestacional, cuando el útero rebasa la sínfisis púbica. Un estudio en mujeres coreanas concluyó que la medición directa de la GSC por US durante el primer trimestre del embarazo puede ser usada para la predicción de DMG en el segundo trimestre.³³ El análisis de correlaciones entre las grasas abdominales subcutánea y visceral también exhibió una baja pero muy significativa asociación. Un estudio en gestantes iraníes no obesas reportó de manera similar bajas correlaciones entre componentes del SM con mediciones antropométricas y ultrasonográficas de adiposidad visceral en el primer trimestre del embarazo,¹⁹ hallazgo que se corresponde con los resultados encontrados en el presente trabajo.

Dada esta particularidad del TA, y la complejidad de los mecanismos biológicos subyacentes en la morfología corporal, fue necesario profundizar en la búsqueda del vínculo entre las variables de estudio, que no se evidenciaron en la correlación bivariada. Para ello, con el propósito de descubrir el nexo entre los componentes bioquímicos, antropométricos y las variables ecográficas de grasa abdominal y su comportamiento según fenotipos metabólicos, se empleó el análisis de correlaciones canónicas.¹⁵⁰

4.4 Análisis de correlaciones canónicas

En el análisis de correlaciones canónicas se tuvo en cuenta el efecto metabólico determinado por un incremento de los depósitos de grasa abdominal, el que es reflejado en las variables analíticas estudiadas.

El hecho de que el nuevo índice IDAA asociado con la RI (conjunto No.2) brindara los valores más altos de correlaciones canónicas con el conjunto No.1 (variables de riesgo), en comparación con otros indicadores ecográficos ya establecidos (AFI, IGA, BFI) y mixtos (VAI), justifica su selección como variable independiente en el presente estudio.

La elección del IDAA y su vínculo con la RI se sustentan en que, a pesar de la diferente sensibilidad a la insulina de las GSC y GV, tanto en obesos como en individuos de peso normal; ambas grasas, aunque en menor medida la GSC, han sido relacionadas con el incremento de los riesgos.^{14, 37, 43, 82, 114}

La relación de la adiposidad abdominal con la RI ha quedado demostrada en sujetos obesos saludables los que tienen menor cantidad de GV y menores depósitos de localización ectópica, tales como el hígado. Ello denota que personas en las que se combinan la GSC con grados diferentes de GV pueden presentar notables diferencias en la RI y tolerancia a la glucosa.⁷⁴ Otra evidencia lo constituye el hallazgo de una RI significativamente alta en individuos obesos portadores de SM, a diferencia de los obesos metabólicamente saludables.¹¹¹

El análisis de correlación canónica entre los pares de conjuntos de variables ilustra, que el valor de esta correlación fue incrementándose en la medida en que las gestantes normopeso saludables fueron identificadas como normopeso obesas metabólicamente saludables; correlación que fue aún más fuerte cuando clasificaron según el fenotipo NPMO; con alto nivel de significación estadística en todos los casos. La prueba de múltiples rangos según el

método de Diferencia Menos Significativa de Fisher arrojó como resultado diferencias altamente significativas entre los pares de fenotipos NPMS vs NPOMS, NPMS vs NPMO y NPOMS vs NPMO en los dos conjuntos de variables, lo que manifiesta el robusto nexo entre estas y su variabilidad según el tránsito hacia fenotipos de riesgo (Anexo VIII).

Un incremento significativo de los valores del coeficiente ponderado de la RI fue observado para cada uno de los fenotipos estudiados, alcanzando sus máximos valores en el grupo de las gestantes normopeso obesas metabólicamente saludables y las normopeso metabólicamente obesas, lo que explica los fuertes vínculos entre obesidad, la RI que ésta produce, y su papel en las alteraciones metabólicas en el embarazo, lo que ha sido demostrado por recientes investigaciones.^{19, 67, 81}

Entre los estudiosos del tema se plantea la controversia sobre si es la RI o la obesidad central la alteración patogénica protagónica de SM; pero ciertamente la combinación de ambos factores aumenta la frecuencia de complicaciones por efecto de la RI, elemento clave para evaluar el riesgo. Observaciones en individuos obesos no insulinoresistentes que no presentaron aumento en el riesgo cardiovascular o DM tipo 2 ha llevado a plantear que el término más apropiado sea síndrome de RI, ya que la resistencia a los efectos metabólicos de la insulina puede explicar todas las alteraciones.^{81, 196}

Para la autora de este trabajo, no existe tal contradicción ni necesariamente estas posiciones deben ser antagónicas, de manera tal que en dependencia del grado en que cada una de estas ocurra, se expresará o no el SM y su constelación de alteraciones, lo que es explicado por la alta y significativa correlación canónica obtenida entre los conjuntos de variables IDAA y RI y el conjunto del LAP, IA y Glucemia en las gestantes NPMO.

La RI gestacional e hiperglicemia, además de incrementos en el LAP y el IA, potencian el riesgo para resultados adversos maternos,⁸¹ lo cual explica las altas correlaciones canónicas obtenidas entre los modelos para el fenotipo NPMO.

El LAP como expresión de obesidad abdominal y el perfil lipídico aterogénico (elevación de niveles de triglicéridos, niveles bajos de HDLc y elevación de LDLc con colesterol total generalmente normal es explicado por la correlación canónica en el conjunto No.1 que establece en las gestantes clasificadas como NPMO un coeficiente ponderado máximo de 0.7666 para el LAP, seguido de 0.4417 para glucemia y de 0.1184 para el IA. Esta confluencia de alteraciones que otros estudiosos han identificado como mejor expresión del

vínculo entre la obesidad y la enfermedad cardiovascular,^{74, 114, 197} coincide con los resultados obtenidos en el presente estudio.

La prevalencia de sujetos de peso normal con riesgos cardiometabólicos asociados, demuestra la existencia de factores adicionales además de la adiposidad general. En este sentido, estudios recientes han demostrado que la ultrasonografía de los depósitos de GV en etapa inicial del embarazo están fuertemente asociados con el test de glucosa positivo en la gestación tardía independientemente del IMC; lo que está fuertemente relacionado con la asociación que se ha comprobado entre el TA visceral y total con la RI en el primer trimestre de gestación.¹⁹⁴

Los resultados derivados del análisis de correlaciones canónicas, con el empleo del nuevo índice ecográfico IDAA como variable independiente aunado con la RI, establecen las bases para un nuevo enfoque en el diagnóstico de RCM, a partir de evaluación de la adiposidad abdominal en un primer trimestre en gestantes normopeso, con un indiscutible aporte en la atención primaria de salud en Cuba y evidencian además, la necesidad de implementar la medición ecográfica de grasa abdominal, la que pudiera coincidir con las evaluaciones biométricas fetales de rutina.¹⁵⁰ La implementación de este proceder en gestantes de aparente bajo riesgo puede tener un impacto positivo en su salud y la del producto de la gestación.

4.5 Índice de Depósito Adiposo Abdominal

El Índice de Depósito Adiposo Abdominal (IDAA) definido a partir de la medición cuantitativa directa por US de las grasas abdominales GSC y GV, considera intrínsecamente en su formulación, los incrementos de ambos depósitos grasos como expresión de su interrelación combinada anatomofuncional y su potencial efecto metabólico.

La relativa contribución de la GSC en el dismetabolismo en gestantes empleando este nuevo índice se justifica a partir de investigaciones en el depósito adiposo subcutáneo y RI en la población general no gestante que han enfatizado en los compartimientos superficial y profundo de la GSC abdominal, los que topográficamente están separados mediante un plano facial discreto, y han destacado la variación del grosor de la capa subcutánea

profunda en estado de obesidad, como mejor predictor de RI,²³ considerada principal consecuencia fisiopatológica y mediadora de las características del estado lipotóxico.¹⁷⁵

Esto pudiera explicar, que en los fenotipos clasificados normopeso por su IMC pero obesos por su distribución adiposa abdominal y rasgos metabólicos, el tejido adiposo subcutáneo profundo sea responsable del comportamiento metabólico.

En la presente investigación el empleo del nuevo índice queda fundamentado a partir de teorías concernientes a la acumulación de grasa que explican que, cuando el compartimiento subcutáneo superficial llega a su capacidad límite de amortiguar el impacto calórico, depósitos secundarios como el subcutáneo profundo, y la grasa visceral, toman el mayor rol en la acumulación del exceso de TGC.^{7, 27, 33, 34} Ello justificaría que en el fenotipo NPMO en el que, como se ha comprobado, el estrato de tejido adiposo subcutáneo es mayor, el incremento en la lipotoxicidad y con ello la mayor desregulación metabólica podría ser detectado con la aplicación del nuevo índice construido.

Ante la persistencia del desequilibrio energético, la expansión extrema del adipocito origina un flujo incontrolado y creciente de AGL hacia otros tejidos con depósito ectópico de grasa y lipotoxicidad, que perpetúa y aumenta la situación de RI sistémica, fenómeno que se expresa en el contenido de GV, con consecuencias conocidas y justificadamente temidas como DM tipo 2, SM, enfermedad cardiovascular (HTA, dislipidemia, ictus, esteatohepatitis y cirrosis, entre otros).¹⁷⁵

Los elementos planteados sustentan la robustez del nuevo constructo IDAA que tiene entre sus componentes la medición ecográfica de estas grasas abdominales, para la detección de desórdenes metabólicos en las gestantes.

Es notorio el incremento de los valores medios y medianas del IDAA con diferencias altamente significativas entre los grupos, como expresión del aumento de la adiposidad abdominal subcutánea y visceral a medida que el fenotipo cambia del NPMS, al NPOMS y de este, al NPMO; en ambas grasas el incremento fue notable al pasar al fenotipo NPMO.

El nuevo índice IDAA mostró los mayores valores y también las mayores diferencias entre los fenotipos con el máximo valor para el NPMO, con una muy alta significación; al compararse con los demás índices ecográficos (AFI, IGA y BFI). Luego de aplicado el método de Diferencia Menos Significativa de Fisher se demostró la existencia de diferencias significativas entre los fenotipos NPMS vs NPOMS, NPMS vs NPMO y

NPOMS vs NPMO con un 95 % de nivel de confianza; donde la mayor diferencia fue observada entre los pares NPMS vs NPMO. Estos resultados confirman lo planteado en otros estudios que revelan que el TA subcutáneo y el visceral se asocian con varios de los factores de riesgo, que superan a los relacionados con la adiposidad general.⁴³

Un estudio de 106 mujeres en el primer trimestre del embarazo reportó una alta y significativa correlación entre la GSC y la GV en gestantes con SM.³⁵ Otras investigaciones demostraron además, la asociación de la adiposidad subcutánea con la RI y un incremento de la actividad biológica de este tejido en gestantes vinculado a la secreción de agentes inflamatorios como leptina, adiponectina y proteína-4 ligada a retinol, los cuales fueron más altos en el tejido subcutáneo que en el visceral; a lo que se añaden incrementos de la inflamación y producción de citoquinas que inducen RI.³⁵

De manera general, se reconocen entre las principales características del IDAA, el mostrar la más alta correlación canónica entre los grupos de variables seleccionados y un punto de corte con capacidad para discriminar el fenotipo NPMO; se distingue además como el indicador que mejores resultados brindó en su capacidad de discriminar el SM en la gestación temprana en mujeres normopeso, en comparación con otros indicadores ecográficos y antropométricos empleados en la práctica clínica,¹⁵⁰ por lo que se emplea en la construcción de los modelos predictivos.

Es de señalar que investigaciones precedentes han mostrado al IDAA con buena capacidad de discriminar fenotipos de riesgo en la gestación temprana de un modo altamente fiable como lo es el NPMO, y brindar una alta correlación canónica cuando se asocia con la RI, superior a indicadores ecográficos como el AFI, IGA, BFI, y a otros como el VAI, en mujeres entre 12 y 14 semanas de edad gestacional,¹⁵⁰ por lo que la determinación de este nuevo índice puede impactar en el mejoramiento de la calidad de la atención prenatal en gestantes en el nivel primario de salud.

Este estudio mostró que la alta adiposidad medida por US en la parte alta y media del abdomen materno en el embarazo temprano entre 12 y 14 semanas de edad gestacional, puede ser útil para predecir anormalidad cardiometabólica independientemente del IMC pregestacional.

4.6 Poder discriminante de la grasa abdominal en el riesgo cardiometabólico

En la presente investigación, fue encontrado un grupo de embarazadas en los más altos percentiles del LAP y el VAI, a pesar de un IMC normal, lo que las definió como NPMO, asociado a incrementos significativos del valor del índice ecográfico IDAA, el que incluye dos mediciones importantes: la GSC de la pared abdominal anterior y la GV, como esencia común a los demás indicadores; además, este índice discriminó con una alta sensibilidad el SM en las gestantes objeto de estudio, lo que demuestra que el solo uso del IMC, puede fallar en la identificación crucial de un grupo de mujeres que a pesar de tener un IMC normal, tienen un alto riesgo de desorden metabólico, comparado con la población general, pero ahora asociado a una acumulación de mayor cantidad de grasa, particularmente en la región abdominal.

Para la identificación de un punto de corte con valor práctico en la discriminación del fenotipo NPMO en las gestantes, el análisis de las curvas ROC de las diferentes variables de estudio fue dirigido a la evaluación del área bajo la curva así como los criterios de exactitud diagnóstica.

El IMC, utilizado en la clasificación nutricional de las gestantes como referencia para la inclusión de las normopeso y punto de partida en la definición de los fenotipos metabólicos; mostró en el análisis de las curvas ROC, una baja exactitud diagnóstica¹⁵⁵ en la identificación del fenotipo NPMO. Este indicador antropométrico no es efectivo en reconocer las relaciones entre factores que expresan este estado de obesidad, condición heterogénea con diferentes manifestaciones cardiovasculares y metabólicas en distintos individuos, criterio compartido por otros investigadores.^{37, 65, 79, 144}

Un estudio previo en gestantes sanas de un área de salud de Santa Clara, en el período del 2012 al 2016 mostró, que los valores medios más elevados del IMC y el porcentaje de grasa corporal se presentaron en el conglomerado de mujeres con adiposidad general y central alta.¹⁹⁸ Sin embargo, de manera similar al IMC, el %GC mostró baja capacidad discriminante de las gestantes NPMO. El comportamiento de estas variables antropométricas demuestra las limitaciones para discriminar el fenotipo NPMO, lo que es explicado por los bajos valores del área bajo la curva obtenidos en la identificación de dicho estatus metabólico y corrobora, que la distribución adiposa de preferencia central (abdominal) es determinante en la aparición de comorbilidades.^{21, 22, 40, 114}

Se ha reportado por otros autores que la masa grasa visceral, pero no el porcentaje de grasa corporal, se correlaciona con glucosa en ayunas y HbA1c (hemoglobina glicosilada), particularmente en mujeres que desarrollaron DMG lo que enfatiza la importancia de la GV metabólicamente activa.^{177, 199}

Varios estudios evidencian que la grasa abdominal medida por la CC se asocia de manera independiente con cada uno de los criterios del SM,^{20, 200} no obstante, en este trabajo, variables relacionadas con obesidad como los TGC y HDLc además de la CC, fueron desestimadas para evitar fenómenos de colinealidad y sesgos en la interpretación de la capacidad discriminante de las mismas, al estar implícitos en los índices VAI y LAP utilizados para estratificar la población de estudio.

El análisis del área bajo la curva ROC de las variables ultrasonográficas mostró que la mejor área fue obtenida para el IDAA con un valor de 0.707 y una alta significación estadística asociada, superior al resto de los indicadores ecográficos estudiados; esto demuestra su capacidad discriminante para el fenotipo NPMO en las gestantes a partir de un incremento de la adiposidad abdominal subcutánea y visceral, más que de la adiposidad general.⁷⁴

Índices ecográficos como el AFI, IGA y el BFI, a pesar de que han sido considerados como buenos discriminantes de riesgos atribuidos a incrementos de grasa abdominal;^{30, 133, 144} en este estudio, mostraron el valor de la curva ROC más bajo para el AFI, seguido de la GPP y el IGA respectivamente; la GPP sin significación estadística asociada.

En orden consecutivo, la GSC mostró la mejor área bajo la curva con un valor de 0.677 y un nivel de significación $p = 0.001$. Un estudio en embarazadas con diferentes estados nutricionales y menos de 16 semanas de edad gestacional, que excluyó patologías asociadas como la diabetes, y otras condiciones como el embarazo múltiple, reportó asociación entre la GSC medida ultrasonográficamente y la presencia de SM.⁴¹ Estos investigadores resaltaron la importancia de la medición ecográfica de la GSC, la que junto con la GV tienen una actual relevancia por sus implicaciones en la salud metabólica y cardiovascular de la población de gestantes,¹²⁴ criterio que es compartido por la autora del presente trabajo. En la gestación temprana algunos estudios han reportado el vínculo entre GSC y GV incrementadas y el desarrollo de DMG.^{4, 21, 35}

La obtención de puntos de corte óptimos para el diagnóstico de obesidad y por consiguiente del SM, varía en los diferentes países y grupos étnicos lo que dificulta la comparación de resultados.¹¹² Esto refuerza la necesidad de determinar un punto de corte de adiposidad abdominal para clasificar las gestantes denominadas normopeso obesas, con un riesgo oculto incrementado para su salud cardiometabólica.

En este contexto se reportan investigaciones dirigidas a la determinación del punto de corte de la GV para identificar desordenes metabólicos; Da Silva y colaboradores reportaron un punto de corte óptimo de 45 mm para discriminar alto riesgo de DMG y de 47 mm para hipertrigliceridemia y test de tolerancia a la glucosa anormal.¹⁰

Ahmadi determinó un valor de 43.83 mm en el primer trimestre como predictor de SM en gestantes con IMC normal; ambos determinados por US.¹⁹ Otros autores revelaron que incrementos de la GSC medida por US mayor de 16.75 mm y una CC mayor de 90.5 cm en el segundo trimestre de gestación pueden ser usados como factores predictivos de DMG.³⁵

Peng J. Liu concluyó que individuos de peso normal con obesidad central se asocian significativamente con la presencia de SM, teniendo en cuenta la CC como componente del síndrome (según criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, -NCEP-ATP III-) y su fuerte asociación con otros índices de obesidad, sin tener en cuenta la cuantificación directa de la grasa abdominal.¹⁵

Otro estudio concluyó que un punto de corte en 45 mm de GV durante la primera mitad del embarazo, tiene un mayor potencial en la identificación de mujeres no obesas con alto riesgo de DMG, con un 66 % de exactitud diagnóstica.¹⁰

Otras investigación reportó una fuerte correlación entre la GSC y GV y el índice HOMA, donde la GV fue el más importante predictor acorde a los análisis de regresión.²⁰¹

Las mediciones del TA abdominal por ultrasonido son de utilidad clínica en el embarazo, y necesarias para la identificación del punto de corte que mejor discrimine los factores de riesgo. La elección de un punto de corte para definir un fenotipo NPMO, como expresión de RCM en la gestación no es arbitraria, sino que tiene su base en el complejo fenómeno de la subyacente adiposidad corporal.

En el presente estudio, el índice ecográfico IDAA y su punto de corte más apropiado fue seleccionado según propósito de la prueba diagnóstica e interés del investigador; al tratarse de una enfermedad altamente prevalente como es el fenómeno de la obesidad, se determinó

el punto de corte óptimo de la variable ecográfica IDAA, examinando el valor de la sensibilidad más alto posible, es decir, que la mayor cantidad de gestantes sean clasificadas por la prueba diagnóstica con el fenotipo NPMO.^{155, 167, 202}

Con el fin de detectar la mayor cantidad de verdaderos positivos (gestantes con el fenotipo NPMO) con el empleo del IDAA como prueba diagnóstica, se exploraron las coordenadas de la curva ROC seleccionándose el punto de mayor sensibilidad correspondiente a un valor para el IDAA de 350 mm²; ubicado en el gráfico de la figura 3.2 en las coordenadas de Sensibilidad = 0.879 (indicativo de un 87.9 % de gestantes correctamente diagnosticadas) y 1-Especificidad=0.558; para un 55.8 % de falsos positivos. Un valor relativamente alto de falsos positivos, implica que se estaría dando una atención diferenciada a gestantes que son de bajo riesgo, que sin provocar otros efectos negativos, por el contrario, incide en una mejor atención de salud de este grupo de mujeres.

Este resultado permite diagnosticar en un alto porcentaje de gestantes de peso adecuado, el riesgo por adiposidad abdominal en sus fases tempranas, a partir de la evaluación ecográfica de las GSC y GV que se efectuaría con sistematicidad a la captación, orientando al facultativo en la toma de una decisión clínica relevante y demuestra que el IDAA puede ser empleado como un indicador confiable para diagnosticar el fenotipo NPMO en las gestantes.

De esta forma, puntos no esclarecidos, como por ejemplo, cuándo definir clínicamente una gestante como insulinoresistente, y cuál es la valoración más precisa del exceso de adiposidad, pueden ser resueltos en esta investigación, a partir de la construcción de modelos predictivos de factores de RCM empleando el IDAA como variable independiente.

4.7 Capacidad diagnóstica del Índice de Depósito Adiposo Abdominal

Los diferentes sistemas de criterios diagnósticos de SM existentes en la actualidad utilizan más o menos similares indicadores con ligeras modificaciones en los puntos de corte y en otras ocasiones con diferencias sustanciales. Entre diversas razones, el sistema de criterios del *Adult Treatment Panel III* (ATP III) del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ha triunfado en el mundo médico precisamente por su sencillez y la necesidad de escasos recursos para su empleo, ya que sus componentes se pueden determinar con facilidad y de manera general en la mayor parte de los contextos médicos y de

investigación,¹⁸⁷ por lo que han sido empleados por varios autores, en particular en la gestación.^{19,156,203,204}

Estudios que han estimado SM en la gestación, han empleado un rango de criterios específicos o definiciones, que aun aceptadas para la población adulta en general no están claros; y la utilidad de su uso para asociaciones entre criterios de salud metabólica y complicaciones en el embarazo aún no han sido establecidas.⁹⁴ En opinión de la autora esta diversidad de criterios diagnósticos limitan la confrontación de resultados investigativos, lo que constituye una problemática por resolver en esta área del conocimiento. La introducción de un nuevo índice para el diagnóstico del fenotipo NPMO y alteraciones metabólicas relacionadas con SM, constituye un horizonte esperanzador en la adopción de nuevas estrategias para la atención a las embarazadas vulnerables.

El depósito de la grasa abdominal (expresado en el nuevo índice IDAA), asociado a la presencia de factores de RCV en el primer trimestre del embarazo, precede al desarrollo de fenotipos metabólicos anormales, en particular el NPMO, asociado a un grupo de desórdenes cardiometabólicos.

La validez de un instrumento expresa la relación entre la medida y lo que se quiere medir; evaluarlo exige comprobar sus resultados con el verdadero valor a medir, para lo que se debe contar con otro instrumento de referencia (prueba de oro) que permita conocer ese verdadero valor.²⁰⁵ En este sentido, para validar la capacidad diagnóstica del nuevo Índice IDAA en la determinación de SM se construyó una tabla de contingencia, en la que se consideró la presencia o ausencia del SM que empleó como regla de oro el Panel III modificado.

El hecho de que 62 de las 526 gestantes normopeso, fueron portadoras del síndrome según el Panel III modificado, con una prevalencia de 11.78 %, constituye reflejo de un notable incremento de la adiposidad abdominal en este grupo de gestantes, observado al compararse los descriptivos estadísticos de las variables ecográficas en ambos grupos (presencia/ausencia de SM). De manera particular el índice IDAA mostró un incremento muy significativo de sus valores, en comparación con el resto de las variables ecográficas de estudio.

La capacidad discriminante del IDAA en la detección de SM mostró un área bajo la curva ROC igual a 0.705 (figura 3.3), una significación estadística de $p=0.003$ y un punto de corte de igual valor al obtenido para discriminar el fenotipo NPMO, igual a 350 mm^2 ; identificado por las coordenadas 0.781 y 0.457 en los ejes de las ordenadas y las abscisas respectivamente, en las que logró clasificar al 78.1 % de las gestantes con diagnóstico correcto de SM, con un 45.7 % de falsos positivos.

La tabla de contingencia permitió cuantificar el grado de asociación entre el IDAA y la prueba “*gold standard*”, resultados que permitieron conocer la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y otros parámetros asociados a la prueba diagnóstica,¹⁶⁷ aplicada al nuevo índice IDAA.

La sensibilidad demostrada por la prueba diagnóstica del IDAA con un alto número de gestantes correctamente diagnosticadas con SM así como la capacidad discriminante de este índice para el fenotipo NPMO en gestantes normopeso en el primer trimestre, demuestra la robustez del nuevo constructo para la identificación de desórdenes metabólicos comunes a ambas condiciones, por lo que puede ser empleado como un indicador confiable, con un valor práctico desde el punto de vista clínico.

Los resultados de la prevalencia del SM y el fenotipo NPMO en las gestantes, están en total correspondencia con los publicados por autores que reportaron una prevalencia de desórdenes metabólicos entre un 3 y un 12.6 % en el embarazo temprano en mujeres de peso adecuado.^{19, 41, 177}

El IDAA identificó 48 gestantes con SM de un total de 62 que fueron diagnosticadas por el Panel III modificado, donde solo 14 resultaron ser falsos negativos. De las 464 gestantes clasificadas con ausencia del SM (verdaderas negativas) según la prueba de oro, 207 fueron también detectadas como verdaderos negativos por el IDAA. En contraste, este índice identifica 257 falsos positivos; esto supone que este grupo de embarazadas siendo de bajo riesgo, recibirá una atención diferenciada por el especialista evaluador, el que de aplicar algún tipo de intervención, no sería de ningún modo iatrogénico ni costoso en términos de economía y mejoraría aún más la calidad de la atención médica integral de las gestantes, objetivo principal del Programa de Atención Materno Infantil (PAMI).

Otros índices ecográficos para estimar distribución adiposa abdominal y riesgos asociados han sido desarrollados por investigadores, por ejemplo, el AFI,^{56, 82} el BFI^{114, 133} y el

IGA,¹⁴⁴ pero los depósitos de grasa abdominal y su influencia sobre otros factores de riesgo cardiovascular, son específicos para los diferentes grupos según género, etnias y razas donde se conoce que existe una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales, lo que apunta hacia las diferencias observadas en el riesgo de enfermedad cardiometabólica^{20, 74, 112} por lo que podrían no ser aplicables en población cubana, mucho menos en embarazadas de peso adecuado, objeto de esta investigación, donde demostraron que no fueron buenos discriminantes del fenotipo NPMO con áreas bajo la curva ROC de 0.380, 0.630 y 0.637 para el AFI, BFI y el IGA respectivamente, de ahí la importancia del índice propuesto y su validación en gestantes en un primer trimestre del embarazo, en las que disponer de un nuevo criterio de riesgo para su salud cardiometabólica, constituye un aporte incuestionable en la atención primaria de salud y refuerza la importancia de poder identificar mujeres en riesgo, las cuales se proveen de una oportunidad para una intervención temprana y reducción de las complicaciones asociadas a obesidad abdominal como la preeclampsia, las operaciones cesáreas, la hipoglicemia neonatal, y la admisión en la unidad de cuidados intensivos, entre otras.¹⁵⁶

Las evidencias antes expuestas confirman la conveniencia de aplicar este índice en la identificación de factores de RCM en el embarazo temprano, cuando aún no se ha manifestado los cambios fisiológicos del embarazo responsables de amplificar estos riesgos lo que permite orientar precozmente conductas saludables y evitar la aparición más tardía de complicaciones.

Con todos los elementos anteriormente expuestos, se demuestra la posibilidad real de incluir modificaciones en cuanto a los criterios ya existentes de SM, sustituyendo la medición de la CC por la cuantificación directa de la grasa abdominal por US además de la modificación del punto de corte de la glucemia adaptado a la población de gestantes cubanas consideradas normopeso según IMC en un primer trimestre del embarazo.

Es válido resaltar que la identificación de RCM, no puede basarse en una sola variable de riesgo, aún cuando el IDAA ha demostrado una alta capacidad discriminante tanto para el fenotipo NPMO como para SM. Esto justifica la construcción de modelos predictivos a partir del IDAA, con la inclusión de factores de riesgo tradicionales como es la obesidad abdominal combinado con la contribución adicional de componentes del SM.¹⁰⁶

4.8 Modelos de regresión predictivos de factores de riesgo cardiometabólico

Este análisis parte de que el IDAA, indicador relativamente simple y económico, es un marcador de RCM en embarazadas normopeso.

Los sistemas de criterios diagnósticos del SM no son un conocimiento acabado, sino que son factibles de perfeccionarse en la medida que los estudios epidemiológicos y básicos aporten nuevas evidencias. Es innegable que un modelo diagnóstico que maneje las variables diagnósticas como cuantitativas continuas aportaría mayor precisión. En este estudio, la confiabilidad del modelo se determinó por la selección del tipo de modelo estadístico de regresión mejor ajustado a la variabilidad de los datos, lo cual se realizó para cada variable indicativa de riesgo en particular.

La regresión logística fue usada para determinar las probabilidades de teniendo un factor de riesgo (como es el IDAA incrementado, a partir de un umbral preliminar de depósitos grasos abdominales) desarrollar SM, a partir de otras variables candidatas seleccionadas. En este sentido fueron desarrollados modelos simples para pronosticar RCM sobre la base de medidas ecográficas y un índice fácil de obtener (IDAA), los que pueden ser aplicados de manera realista en la práctica clínica en la valoración de grandes grupos de gestantes.

Para la selección de los modelos de predicción se tuvo en cuenta el número de variables incorporadas en el modelo, aspecto importante a ser considerado, ya que a mayor número esto puede representar una fuente potencial del error que es insertado en la estimación, limitando su aplicabilidad práctica. Incorporar más variables podría hacer el modelo más complicado sin añadir un incremento significativo en la estimación. Otros autores informaron la inclusión de más de tres variables predictivas para estimar TA abdominal y SM lo que incrementó la desviación standard y sin embargo no resultó en una mejora en el poder explicativo del modelo.²⁹

Estadísticamente, los mejores modelos para la predicción de RCM a partir del índice ecográfico IDAA como variable independiente, involucraron cuatro variables: LAP, Glucemia, TGC, y el IA (variables dependientes), las que fueron empleadas para la construcción de los modelos predictivos (tabla 3.29), donde un número de ecuaciones fueron construidas, una para cada variable de riesgo individual, con el fin de que cada modelo obtenido explique con un alto por ciento de ajuste la variabilidad de los datos. Los modelos ajustados fueron capaces de explicar el 97.99 % de la variabilidad del LAP, el

98.74 % en la variable Glucemia, un 96.78 % de ajuste para los TGC y un 98.97 % para la variable IA. (Ver Anexo XI)

Estos resultados indican la confiabilidad de los modelos predictivos, pero esto depende de las características de la muestra, por lo que su uso se recomienda solo en aquellas poblaciones para la cual fueron creados,²⁰⁶ en el caso particular de este estudio, para la población de gestantes normopeso en un primer trimestre de gestación.

La aplicación de los modelos de predicción puede ser una herramienta para la detección de gestantes en riesgo de ser metabólicamente obesas, a partir de calcular sub-compartimientos de TA abdominal, el que ha sido reconocido como un importante factor de riesgo independiente para desregulación metabólica y cardiovascular y confirman que el índice IDAA es un estimador objetivo de la acumulación de grasa abdominal y buen predictor de un conjunto de alteraciones como disglucemia, dislipidemia y aterogenicidad incrementada, coincidiendo con lo reportado por muchos investigadores;^{37, 41, 43, 81, 114} por lo que es sensible en la detección de aquellas gestantes en riesgo de SM, aun con IMC normal.

4.9 Nueva propuesta de Síndrome Metabólico en la gestación temprana

Varias organizaciones han propuesto criterios clínicos para el diagnóstico del SM, entre las cuales destacan principalmente: La OMS, el III Panel para el Tratamiento de Adultos en conjunto con el Programa Nacional de Educación en Colesterol, el Grupo Europeo para el Estudio de RI (EGIR), la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), la Federación Internacional de Diabetes y la Asociación Americana de Corazón (AHA) vinculada al Instituto Nacional de Sangre, Corazón y Pulmón (NHLBI), las que han considerado en común la CC como la mejor medida de obesidad central,¹⁸⁷ sin embargo, nuevas investigaciones pueden aportar cambios a estas propuestas.

De manera particular, en el embarazo, la medición ecográfica directa de los depósitos de grasa abdominal provee información útil adicional para orientar el manejo clínico de los riesgos asociados al incremento de esta masa grasa. En torno a esto, la construcción de modelos predictivos a partir de un nuevo índice ecográfico IDAA, para la detección temprana de RCM le confiere robustez a la presente investigación.

Luego de disponer de un conjunto de modelos con buenos parámetros de calidad, un elevado porcentaje de ajuste a los datos y una alta significación para identificar las

principales variables de riesgo, se proponen nuevos criterios diagnósticos de SM aplicable a gestantes normopeso en el primer trimestre de gestación.

Teniendo en cuenta que el IDAA es una expresión directa de la cuantificación de la grasa abdominal medida por US, que explica la variabilidad de las variables indicativas de RCM a través de los modelos predictores, y que se dispone de un punto de corte del mismo con capacidad predictiva de los factores de riesgo; se plantea un nuevo criterio de SM en la gestación temprana en mujeres normopeso, atendiendo al cumplimiento de tres o más de las siguientes condiciones:

- IDAA mayor o igual de 350 mm^2
- Glucemia mayor de 4.4 mmol/L
- LAP mayor del 75 percentil
- TGC mayor de 1.7 mmol/L
- IA mayor o igual de 4.5%

El IDAA es medido por US y las variables de riesgo asociadas son estimadas considerando los modelos de regresión predictivos descritos en el epígrafe 3.10, sin necesidad de efectuar pruebas de laboratorio a las gestantes normopeso, que habitualmente son consideradas de bajo riesgo en la práctica asistencial.

Con estos elementos es posible implementar en el equipo de US un programa que compute automáticamente la condición de SM en las embarazadas, lo que confiere un valor práctico de aplicación a este nuevo criterio en la atención primaria de salud, permitiendo la atención diferenciada de este grupo vulnerable, con la aplicación de nuevas estrategias de prevención de riesgos y disminución de complicaciones obstétricas asociadas a obesidad y ganancia excesiva de peso durante el embarazo.

4.10 Conclusiones del capítulo

Se demuestran los complejos mecanismos que subyacen en la morfología corporal relacionados a obesidad y desórdenes metabólicos, con su mayor expresión en el fenotipo NPMO, comprobados con las correlaciones canónicas.

La aplicación de un nuevo índice IDAA validado empleando como instrumento de referencia el sistema de criterios del Panel III, pone de manifiesto el rol protagónico de la

adiposidad abdominal en la génesis de factores de riesgo de enfermedad cardiometabólica a partir de la RI como vínculo fisiopatológico común.

La cuantificación directa de la adiposidad abdominal por ultrasonografía es factible y puede aplicarse para realizar estudios epidemiológicos y valorar las alteraciones metabólicas en los distintos depósitos y su repercusión en la salud de las gestantes.

Las embarazadas NPMO representan un fenotipo emergente con incremento del RCM, que requiere de una atención personalizada para evitar complicaciones en la gestación.

El desarrollo de modelos de regresión predictivos, sienta las bases para el establecimiento de un nuevo criterio de SM en la gestación temprana en mujeres de peso normal, a partir de la evaluación ecográfica de los estratos adiposos del abdomen.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- 1 Las gestantes con el fenotipo NPMO mostraron los mayores valores de grasa abdominal subcutánea y visceral, las que tuvieron la asociación mas fuerte con variables de riesgo cardiometabólico en gestantes normopeso en el primer trimestre del embarazo.
- 2 La construcción y validación del índice de depósito adiposo abdominal es un factor independiente e importante predictor de desórdenes cardiometabólicos donde la RI es un componente esencial.
- 3 El empleo de los modelos de regresión obtenidos en la presente investigación, provee de criterios objetivos para el pronóstico de RCM de manera confiable en el grupo poblacional objeto de estudio.
- 4 La nueva propuesta de criterios de SM permite identificar factores de riesgo en embarazadas susceptibles por incremento de la adiposidad abdominal, lo que podría reducir complicaciones en la gestación como DMG y SM, y conducir estrategias preventivas en este grupo vulnerable.
- 5 El estudio de la grasa abdominal por técnica ultrasonográfica permite introducir nuevos criterios de RCM en gestantes cubanas al inicio del embarazo, abriendo nuevas perspectivas para una certera evaluación de la salud en este grupo poblacional.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios longitudinales del comportamiento de la distribución adiposa abdominal en mujeres normopeso en el transcurso del embarazo, con vistas a evaluar la salud cardiometabólica de la gestante.
2. Extender el estudio a gestantes de diferente estado nutricional y reproductivo, en las que depósitos anómalos de grasa abdominal constituyen un importante factor de RCM.
3. Desarrollar investigaciones encaminadas a la evaluación del nuevo criterio de SM en la gestación temprana a partir de la medición ecográfica de la adiposidad abdominal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertoli S, Leone A, Vignati L, Spadafranca A, Bedogni G, Vanzulli A, et al. Metabolic correlates of subcutaneous and visceral abdominal fat measured by ultrasonography: a comparison with waist circumference. *Nutrition Journal*. 2016;15(1):1-8. DOI: 10.1186/s12937-015-0120-2.
2. Lindberger E, Wikström A-K, Bergman E, Eurenus K, Mulic-Lutvica A, Poromaa IS, et al. Association of maternal central adiposity measured by ultrasound in early mid pregnancy with infant birth size. *Scientific Reports*. 2020;10(19702):1-9. DOI: 10.1038/s41598-020-76741-8.
3. Heuer PE. Estado nutricional, insulinoresistencia y perfil lipídico durante el embarazo. 2017. Disponible en: <https://rid.unam.edu.ar/handle/20.500.12219/2569>.
4. Liu Y, Liu J, Gao Y, Zheng D, Pan W, Nie M, et al. The body composition in early pregnancy is associated with the risk of development of gestational diabetes mellitus late during the second trimester. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:2367-74. DOI: 10.2147/DMSO.S245155.
5. Orozco-Muñoz C, Cañizares-Luna O, Sarasa-Muñoz N, Artiles-Santana A, Morales-Molina X, Cairo-Sáez G. ¿Qué evaluar en la gestante sana de peso adecuado al inicio de la gestación: índice de masa corporal o adiposidad corporal? *CorSalud Sociedad Cubana de Cardiología*. 2018;10(1):101-3. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/143/338>.
6. Christen T, Trompet S, Rensen P, van Dijk KW, Lamb H, Jukema J, et al. The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019;29(7):728-35. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.03.010.
7. Miguel Soca PE, Feria Díaz GE, González Benítez SN, Leyva Montero MA. Obesidad, inflamación y embarazo, una tríada peligrosa. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2020;46(4):e605. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/605>.
8. White SL, Pasupathy D, Sattar N, Nelson SM, Lawlor DA, Briley AL, et al. Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy. *Diabetología*. 2017;60(10):1903-12. DOI: 10.1007/s00125-017-4380-6.

9. Moll U, Olsson H, Landin-Olsson M. Impact of pregestational weight and weight gain during pregnancy on long-term risk for diseases. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168543. DOI: 10.1371/journal.pone.0168543.
10. Rocha AdS, Bernardi JR, Matos S, Kretzer DC, Schöffel AC, Goldani MZ, et al. Maternal visceral adipose tissue during the first half of pregnancy predicts gestational diabetes at the time of delivery—a cohort study. *PloS One*. 2020;15(4):e0232155. DOI: 10.1371/journal.pone.0232155.
11. Bourdages M, Demers M-É, Dubé S, Gasse C, Girard M, Boutin A, et al. First-Trimester Abdominal Adipose Tissue Thickness to Predict Gestational Diabetes. *Journal of Obstetrics and Gynecology of Canada*. 2018;40(7):883-7. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.09.026.
12. Pendeloski KPT, Ono E, Torloni MR, Mattar R, Daher S. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017;77(5):e12674. DOI: 10.1111/aji.12674.
13. González-Moreno J, Juárez-López JS, Rodríguez-Sánchez JL. Obesidad y embarazo. *Revista Médica MD*. 2013;4(4):269-75.
14. Woldemariam MM, Evans KD, Butwin AN, Pargeon RL, Volz KR, Spees C. Measuring abdominal visceral fat thickness with sonography: A methodologic approach. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2018;34(2):91-6. DOI: 10.1177/8756479317747210.
15. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Zhu YN. Normal-weight central obesity is associated with metabolic disorders in Chinese postmenopausal women. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2017;26(4):692. DOI: 10.6133/apjcn.052016.08.
16. Narankiewicz DP. Caracterización de los fenotipos metabólicamente discordantes de la población adulta de Málaga [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. Málaga, España: Universidad de Málaga; 2014. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/8484>.
17. Pastusiak K, Przysławski J. The criteria of the identification of metabolic obesity among people with normal body weight and their use in everyday practice. *Journal of Medical Science*. 2018;87(1):34-9. DOI: 10.20883/jms.2018.259.
18. Huvinen E, Eriksson JG, Koivusalo SB, Grotenfelt N, Tiitinen A, Stach-Lempinen B, et al. Heterogeneity of gestational diabetes (GDM) and long-term risk of diabetes and metabolic syndrome: findings from the RADIEL study follow-up. *Acta Diabetológica*. 2018;55(5):493-501. DOI: 10.1007/s00592-018-1118-y.
19. Ahmadi F, Moukhah S, Hosseini R, Maghari A. Ultrasound evaluation of visceral fat thickness for prediction of metabolic syndrome in the first trimester of pregnancy in a sample of non-obese Iranian women. *Oman Medical Journal*. 2019;34(4):308-12. DOI: 10.5001/omj.2019.61.
20. Pereira-Rodríguez JE, Melo-Ascanio J, Caballero-Chavarro M, Rincón-Gonzales G, Jaimes-Martin T, Niño-Serrato R. Síndrome metabólico. Apuntes de interés. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2016;22(2):109-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67444>.

21. Saif Elnasr I, Ammar H. Ultrasound markers for prediction of gestational diabetes mellitus in early pregnancy in Egyptian women: Observational study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;34(19):3120-6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1678132.
22. Ray JG, De Souza LR, Park AL, Connelly PW, Bujold E, Berger H. Preeclampsia and preterm birth associated with visceral adiposity in early pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2017;39(2):78-81. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.10.007.
23. De-Souza L, Kogan E, Berger H, Alves JG, Lebovic G, Retnakaran R, et al. Abdominal Adiposity and Insulin Resistance in Early Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology of Canada*. 2014;36(11):969-75. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30409-6.
24. Singh M, Pathak MS, Paul A. A study on atherogenic indices of pregnancy induced hypertension patients as compared to normal pregnant women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2015;9(7):BC05. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13505.6241.
25. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Revista Chilena de Nutrición*. 2017;44(3):226-33. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182017000300226&script=sci_arttext&tlng=pt.
26. Costa Gil JE, Spinedi E. La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2: actualizado. Parte 1. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;54(3):109-23. DOI: 10.1016/j.raem.2017.06.001.
27. Kennedy N, Quinton A, Brown C, Peek MJ, Benzie R, Nanan R. Changes in maternal abdominal subcutaneous fat layers using ultrasound: a longitudinal study. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2017;11(6):655-64. DOI: 10.1016/j.orcp.2017.10.003.
28. Sulc J, Winkler TW, Heid IM, Kutalik Z. Heterogeneity in obesity: genetic basis and metabolic consequences. *Current Diabetes Reports*. 2020;20(1):1-8. DOI: 10.1007/s11892-020-1285-4.
29. Pinho CPS, da Silva Diniz A, de Arruda IKG, Leite APDL, Petribú MdMV, Rodrigues IG. Predictive models for estimating visceral fat: The contribution from anthropometric parameters. *PloS One*. 2017;12(7):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0178958.
30. Montoro-González BC. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes pediátricos y adolescentes obesos con y sin hígado graso no alcohólico [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. Islas Canarias, España: Universidad de Las Palmas de Gran Canaria; 2015. Disponible en: <https://accedacris.ulpgc.es/handle/10553/24447>.
31. De Cabo F, Cuatrecasas G, Patrascioiu I, Aranda G, Coves MJ, Aguilar G, et al. Uso de la ecografía como método diagnóstico de las diferentes capas de grasa en el abdomen y su implicación pronóstica con las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad. II Congreso de Obesidad y Complicaciones Metabólicas: XIII Congreso SEEDO. *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana* 2017;7(2):1658-61.
32. Selovic A, Belci D. Influence of distribution of mother's abdominal body fat on first trimester fetal growth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;33(3):449-54. DOI: 10.1080/14767058.2018.1494715.

33. Yang SH, Kim C, An HS, An H, Lee JS. Prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant Korean women based on abdominal subcutaneous fat thickness as measured by ultrasonography. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2017;41(6):486-91. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.6.486.
34. Kim S-H, Chung J-h, Song S-W, Jung WS, Lee Y-A, Kim H-N. Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2016;8(1):1-9. DOI: 10.1186/s13098-016-0127-7.
35. Kansu-Celik H, Karakaya BK, Tasci Y, Hancerliogullari N, Yaman S, Ozel S, et al. Relationship maternal subcutaneous adipose tissue thickness and development of gestational diabetes mellitus. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2018;10(1):13-8. DOI: 10.1556/1646.10.2018.01.
36. López-Jaramillo P, López-López J. Determinantes sociales de salud y enfermedad cardiometabólica. Aportes de la investigación Latinoamericana. *Acta Médica Colombiana*. 2016;41(3):29-37. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1631/163147636008.pdf>.
37. Tsygankov DA, Polikutina OM. La obesidad como factor de riesgo de patología cardiovascular: un enfoque en la ultrasonografía. *Revista Rusa de Cardiología*. 2021;26(5):170-9. DOI: 10.15829/1560-40.
38. Rocha A, Bernardi J, Matos S, Cortes Kretzer D, Goldani M, Magalhães J. Ultrasound evaluation of maternal visceral adiposity tissue (VAT) during pregnancy and the impact in maternal glycemic levels (preliminary results). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(Suppl.1):257-339.
39. Mauad FM, Chagas-Neto FA, Benedeti ACGS, Nogueira-Barbosa MH, Muglia VF, Carneiro AAO, et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiologia Brasileira*. 2017;50(3):141-7. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0023.
40. Bi X, Loo YT, Henry CJ. Ultrasound measurement of intra-abdominal fat thickness as a predictor of insulin resistance and low HDL cholesterol in asians. *Nutrition*. 2018;55(1):99-103. DOI: 10.1016/j.nut.2018.04.003.
41. Lima MdCP, Melo ASO, Sena ASS, Barros VdO, Amorim MMR. Metabolic syndrome in pregnancy and postpartum: prevalence and associated factors. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65(12):1489-95. DOI: 10.1590/1806-9282.65.12.1489.
42. D'Ambrosi F, Crovetto F, Colosi E, Fabietti I, Carbone F, Tassis B, et al. Maternal Subcutaneous and Visceral Adipose Ultrasound Thickness in Women with Gestational Diabetes Mellitus at 24-28 Weeks' Gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2018;43(2):143-7. DOI: 10.1159/000475988.
43. Rønn PF, Andersen GS, Lauritzen T, Christensen DL, Aadahl M, Carstensen B, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue and associations with cardiometabolic risk in Inuit, Africans and Europeans: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e038071. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038071.

44. Orozco-Muñoz C, Cañizares-Luna O, Sarasa-Muñoz NL. Postpartum Obesity in Cuba: Risk Outweighs Response. *MEDICC Review*. 2017;19(2-3):75-6. DOI: 10.37757/MR2017.V19.N2-3.13.
45. Artiles Santana A, Sarasa Muñoz NL, Machado Diaz B, Álvarez-Guerra González E, Cañizares Luna O, Orozco Muñoz C. Adiposidad abdominal determinada por ultrasonido y antropometría en gestantes adolescentes y adultas. *Medicentro Electrónica*. 2020;24(1):19-35. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2730>.
46. Artiles Santana A, Sarasa Muñoz NL, Álvarez Guerra González E, Orozco Muñoz C, Cañizares Luna O, Orozco Muñoz Y. Cintura hipertrigliceridémica en la gestación temprana como marcador clínico de grasa visceral y anormalidad metabólica. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2020;46(4):e584. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/584>.
47. Sarasa Muñoz NL, Artiles Santana A, Álvarez-Guerra González E, Ruíz Moré AA, Machin Parapar E, Fernández Gregorio T. Grasa abdominal, ácido úrico e índice de adiposidad visceral en gestantes de fenotipos normopeso “saludables y no saludables”. *Convención Internacional Virtual de Ciencias Morfológicas (Morfovirtual 2018)*; 1-3 Noviembre; La Habana. Cuba. 2018. Disponible en: <http://www.morfovirtual2018.sld.cu/index.php/morfovirtual/2018/paper/view/213/381>.
48. Artiles Santana A, Sarasa Muñoz NL, Álvarez-Guerra González E, Cañizares Luna O, Orozco-Muñoz C, Orozco-Muñoz Y. Las grasas abdominales y su influencia diferenciada sobre el riesgo cardiometabólico en gestantes. *Convención Internacional Virtual de Ciencias Morfológicas (Morfovirtual 2020)*; 1-30 Noviembre; La Habana. Cuba. 2020. Disponible en: <http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/view/902>.
49. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PloS One*. 2013;8(3):e60673. DOI: 10.1371/journal.pone.0060673.
50. Marín-Segura P. Medición ultrasonográfica de la grasa visceral y su asociación con factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos en restantes con sobrepeso [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. España: Universidad de Cádiz; 2016. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=50779>.
51. Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Levy D, Long MT. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: The Framingham Heart Study. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(6):684-92. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
52. Verboven K, Wouters K, Gaens K, Hansen D, Bijnen M, Wetzels S, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Scientific Report*. 2018 Report Number: 2045-2322 Contract No.: 1. DOI: 10.1038/s41598-018-22962-x.
53. Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(5):360-5. DOI: 10.1097/MCO.

54. Eckel RH, Blaha MJ. Cardiometabolic Medicine: A call for a new subspecialty training track in internal medicine. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(7):788-90. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.02.027
55. Perichart-Perera O, Muñoz-Manrique C, Reyes-López A, Tolentino-Dolores M, Espino y Sosa S, Ramírez-González MC. Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180874. DOI: 10.1371/journal.pone.0180874.
56. Hiremath R, Ibrahim J, Prasanthi K, Reddy HT, Shah RS, Haritha C. Comparative study of ultrasonographic and anthropometric measurements of regional adiposity in metabolic syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2017;11(8):TC01. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26386.10352.
57. Pontual AC, Figueiroa JN, Souza LRD, Ray JG, Alves JGB. Visceral Adiposity in the First Half of Pregnancy in Association with Glucose, Lipid and Insulin Profiles in Later Pregnancy: A Cohort Study. *Matern Child Health J*. 2016;20(8):1720-5. DOI: 10.1007/s10995-016-1975-3.
58. Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I, Higashiyama A, Takegami M, Nishimura K, et al. Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013831. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013831.
59. Cuesta IMP, Molina MPS, Gimeno ML, Huguet MM. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en embarazadas de una zona básica de salud de Huesca. *Medicina Clínica Práctica*. 2021;4(1):100-52. DOI: 10.1016/j.mcpsp.2020.100152.
60. Nutrition W. Controlling the global obesity epidemic. Geneva,Switzerland.2019 [cited 2020 june 23]. Available from: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/index.html>
61. Caballero B. Humans against obesity: who will win? *Advances in Nutrition*. 2019;10(suppl_1):S4-S9. DOI: 10.1093/advances/nmy055.
62. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(5):1790-2. DOI: 10.1172/JCI81507.
63. Grosso CP, Wassermann AO. Obesidad y Riesgo Cardiometabólico. Argentina: Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vascul ar Aterosclerótica (FEPREVA), 2015. Disponible en: www.fepreva.org/curso/adhesion/demo.pdf.
64. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodríguez JA, Uauy R. Epigenética y obesidad. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016;87(5):335-42. DOI: 10.1016/j.rchipe.2016.08.009.
65. Pacheco-Romero J. Gestación en la mujer obesa: consideraciones especiales. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2017;78(2):207-14. DOI: 10.15381/anales.v78i2.13219.
66. Loor Cusme LK. Complicaciones obstétricas en pacientes de 16 a 30 años de edad, con obesidad grado II y III versus pacientes con IMC<24.9 en el Hosp. Gustavo Domínguez de la Provincia de Santo Domingo de los Tsáchilas durante el periodo enero-abril 2016 [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. Quito: Pontificia Universidad

- Católica del Ecuador; 2016. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/12733/TESISDRA.LORENALOOR.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
67. Piedra CD, Digournay NS, Perera ML. Influencia del sobrepeso y obesidad en el embarazo. *Panorama Cuba y Salud*. 2019;14(1):28-32. Disponible en: <http://www.revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/874>.
68. Ponce VAA, Benítez FDM. El sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2017;43(2):1-11.
69. Jiménez-Acosta S.M., Rodríguez-Suárez A., Díaz-Sánchez M. E. La obesidad en Cuba. Una mirada a su evolución en diferentes grupos poblacionales. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*. 2013;23(2):297-308. Disponible en: <http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/299>.
70. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N, et al. Nivel de triglicéridos como factor de riesgo durante el embarazo; modelado biológico; revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;32(2):517-27. DOI: 10.3305/nh.2015.32.2.9215.
71. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM. Obesidad durante el embarazo y su influencia en el sobrepeso en la edad infantil. *Nutrición Hospitalaria*. 2016;33(Supl.5):18-23. DOI: 10.20960/nh.516.
72. Sierra Rojas JX. Alteraciones del tejido adiposo epididimal, perirrenal, subcutáneo y marrón asociadas al envejecimiento en la rata Wistar: efecto de la restricción calórica [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. España: Universidad Rey Juan Carlos de Madrid; 2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10115/14715>.
73. Fernández-Vázquez RA. Relaciones de la grasa visceral y de tronco con el Síndrome Metabólico [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. España: Universidad de Málaga; 2016. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/75996789.pdf>.
74. Sam S. Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018;33(1):1-9. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0014.
75. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. In: Springer C, editor. *Obesity and Lipotoxicity Advances in Experimental Medicine and Biology*: Springer International Publishing AG 2017; 2017. p. 1-17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
76. Soto GFF, Romero-Adrian TB, Ortiz EVT, de Fernández CA. La Adiponectina, una adipocina del tejido adiposo clave en la obesidad durante la adolescencia. *Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*. 2016;1(4, Dic):169-75. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/775>.
77. Nadal JF. Obesidad intraabdominal y riesgo cardiometabólico. *Atención Primaria*. 2008;40(4):199-204. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82037626.pdf>.
78. Yáñez García RE. Metabolismo energético en mujeres con diabetes mellitus pregestacional: Estudio longitudinal durante el embarazo [Tesis de Doctorado en Ciencias

- Médicas]. Cataluña, España: Univ. Rovira i Virgili; 2014. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/33346598.pdf>.
79. Hernández Sandoval G, Rivera Valbuena J, Serrano Uribe R, Villalta Gómez D, Abbate León M, Acosta Núñez L, et al. Adiposidad visceral, patogenia y medición. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;15(2):70-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375552816002>.
80. Sabino-Pinho CP. Tecido adiposo visceral e subcutâneo em adultos com excesso de peso: aspectos metodológicos, metabólicos e terapêuticos [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. Brasil: Universidade Federal de Pernambuco; 2016. Disponible en: <https://attena.ufpe.br/handle/123456789/17625>.
81. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E. Obesidad, insulinoresistencia e hipertensión durante el embarazo. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;15(3):169-81. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102017000300002.
82. Selovic A, Sarac J, Missoni S. Changes in adipose tissue distribution during pregnancy estimated by ultrasonography. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(13):2131-7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1077220.
83. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing Adiposity. A Scientific Statement from the American Heart Association. 2015;124(18):1996-2019. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.
84. Unamuno X, Frühbeck G, Catalán V. Adipose Tissue. In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)* Elsevier. Volume 1. Oxford: Academic Press; 2019. p. 370-84. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.65163-2.
85. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Obesity and Lipotoxicity. 960: Springer International Publishing AG; 2017. p. 1-17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
86. Calling S, Johansson S-E, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. Total cholesterol/HDL-C ratio versus non-HDL-C as predictors for ischemic heart disease: a 17-year follow-up study of women in southern Sweden. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):1-9. DOI: 10.1186/s12872-021-01971-1.
87. Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Endocrinology and Metabolism*. 2014;29(4):443-9. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.4.443.
88. Ingram Stirrat L. Hypothalamic pituitary adrenal axis dysregulation in obese pregnancy [Ph. D. Thesis]. Edinburgh, Escocia, Reino Unido: University of Edinburgh; 2018. Disponible en: <https://era.ed.ac.uk/handle/1842/28979>.
89. R Pasquali, Casanueva F, Haluzik M, Hulsteijn Lv, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *European Journal of Endocrinology*. 2020;182(1):G1-G32. DOI: 10.1530/EJE-19-0893.

90. Arfuso F, Giannetto C, Bazzano M, Assenza A, Piccione G. Physiological Correlation between Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis, Leptin, UCP1 and Lipid Panel in Mares during Late Pregnancy and Early Postpartum Period. *Animals*. 2021;11(7):251-63. DOI: 10.3390/ani11072051.
91. Costa Gil JE, Spinedi E. La tormentosa relación entre las grasas y el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2: actualizado. Parte 2. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;54(4):184-95. DOI: 10.1016/j.raem.2017.06.002.
92. Miazgowski T, Sołtysiak M, Ossowska K, Kaczmarkiewicz A. The civilization-related phenotypes of abnormal fatty tissue distribution: visceral obesity and sarcopenic obesity. *Arterial Hypertension*. 2015;19(1):1-8. DOI: 10.5603/AH.2015.0001.
93. Tinius RA, Blankenship MM, Furgal KE, Cade WT, Pearson KJ, Rowland NS, et al. Metabolic flexibility is impaired in women who are pregnant and overweight/obese and related to insulin resistance and inflammation. *Metabolism*. 2020;104:142-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154142>.
94. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Medicine*. 2018;15(12):e1002710. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002710.
95. Fernández Leivas A. Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo en el diagnóstico de la diabetes melitus gestacional [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. España: Universidad de Oviedo; 2015. Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/36364>.
96. Brisson D, Perron P, Kahn HS, Gaudet D, Bouchard L. The lipid accumulation product for the early prediction of gestational insulin resistance and glucose dysregulation. *Journal of Women's Health*. 2013;22(4):362-7. DOI: 10.1089/jwh.2012.3807.
97. Ghio A, Bertolotto A, Resi V, Volpe L, Di Cianni G. Triglyceride metabolism in pregnancy. *Advances in Clinical Chemistry*. 2011;55(1):134-48. DOI: 10.1016/B978-0-12-387042-1.00007-1.
98. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: An updated overview. *Journal of Diabetes Research*. 2019;(ID:5320156):1-9. DOI: 10.1155/2019/5320156.
99. Crujeiras AB. Epigenómica en Endocrinología y Nutrición. *Revista Española Endocrinología Pediátrica*. 2021;12(Suppl 2):80-5. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E37/P1-E37-S3080-A657.pdf>.
100. García M. Factores de riesgo cardiovascular desde la perspectiva de sexo y género. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2018;25(S1):8-12. DOI: 10.1016/j.rccar.2017.11.021.
101. Terrados N, Valcárcel G, Venta R. Los nuevos factores de riesgo cardiovascular y la actividad física. *Apunts Medicina de l' Esport (Castellano)*. 2010;45(167):201-8. Disponible en: https://g-se.com/uploads/blog_adjuntos/nuevos_factores_riesgo_cv.pdf.

102. Pérez JN. ¿Qué es el síndrome cardiometabólico? Cuadernos de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). 2021;1(3):13-8. DOI: 10.52102/contexto_epidemiologico/art-2.
103. Després J-P. From syndrome X to cardiometabolic risk: clinical and public health implications. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2020;79(1):4-10. DOI: 10.1017/S0029665119001010.
104. Pollack F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Rev Med Clin Condes*. 2016;27(2):171-8. DOI: 10.1016/j.rmclc.2016.04.006.
105. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2008;28(6):1039-49. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159228.
106. Shimabukuro M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk new concept and clinical implication. *Circulation Journal*. 2009;73(1):27-34. DOI: 10.1253/circj.CJ-08-1012.
107. Herrera AFD, Rojas NBA, Martínez JP. Determinación del Riesgo Cardiovascular Global. Importancia de su implementación sistemática en el Sistema Nacional de Salud. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2017;23(2):12-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/ccc-2017/ccc172c.pdf>.
108. Castillo Arocha I, Armas Rojas NB, Dueñas Herrera A, González Greck OR, Arocha Mariño C, Castillo Guzmán A. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2010;29(4):479-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000400008.
109. Pérez PV, Rojas NA, Medina RS, Gorbea MB, Herrera AD. Estimación del riesgo cardiovascular en la población cubana. Una aproximación al tema. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2015;21(4). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/606>.
110. Lee S, Han K, Yang H, Kim H, Cho J, Kwon H, et al. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. *Nutrition & Diabetes*. 2015;5(4):149-56. DOI: 10.1038/nutd.2014.46
111. Mongraw-Chaffin M, Hairston KG, Hanley AJ, Toozé JA, Norris JM, Palmer ND, et al. Association of Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance with Incident Metabolic Syndrome Independent of Obesity Status: The IRAS Family Study. *Obesity*. 2021;29(7):1195-202. DOI: 10.1002/oby.23177.
112. Pineda H, Castro J, Lares M, Huérfano T, Brito S, Velasco M. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) a simple and clinically useful surrogate marker for metabolic syndrome and cardiovascular disease predictor in non-diabetic Venezuelan adults. *Journal of Pharma and Pharmaceutical Sciences*. 2017;2(2):1-8. DOI: 10.24218/vjpps.2017.20.

113. Du T, Yu X, Zhang J, Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetológica*. 2015;52(5):855-63. DOI: 10.1007/s00592-015-0715-2.
114. Yao D, Chang Q, Wu Q-J, Gao S-Y, Zhao H, Liu Y-S, et al. Relationship between maternal central obesity and the risk of gestational DM: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Diabetes Research*. 2020;(2):1-12. DOI: 10.1155/2020/6303820.
115. Montik N. *Tessuto adiposo viscerale nelle donne in gravidanza: validazione della metodica ecografica* [Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas]. Ancona, Italia: Università Politecnica delle Marche; 2012.
116. Vila Candel R, Sanchis Valero S, Mateu Ciscar C, Bellvis Vázquez E, Planells López E, Martínez Ballester A, et al. ¿Cuál es el mejor indicador antropométrico para el control del embarazo? *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2016;36(3):87-96. DOI: 10.12873/363vilacandel.
117. MINSAP. *Tablas Antropométricas de la Embarazada*. Ministerio de Salud Pública, La Habana. 2010 [cited 2019 15 June]. Available from: <http://files.sld.cu/nutricion/files/2011/04/tablas-antropometricas-embarazada.pdf>.
118. Saavedra-Gajardo V, editor *Métodos diagnósticos de Obesidad. ¿Qué hay de nuevo?* IX Congreso Internacional Factores de Riesgo de Aterosclerosis FRATEROS 2014; 2014 Noviembre 12-14, 2014; Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba.
119. Okereke C, Anyaehie U, Dim C, Iyare E, Nwagha U. Evaluation of some anthropometric indices for the diagnosis of obesity in pregnancy in Nigeria: a cross-sectional study. *African Health Sciences*. 2013;13(4):1034-40. DOI: 10.4314/ahs.v13i4.25.
120. Wan Ma RC, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016;4(12):1037-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.
121. Roriz AKC, Passos LCS, Oliveira CCd, Eickemberg M, Moreira PdA, Ramos LB. Anthropometric clinical indicators in the assessment of visceral obesity: an update. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2016;36(2):168-79. DOI: 10.12873/362carneirororiz.
122. Nelson A. *Determining the relationship between waist circumference, BIA, and ultrasound* [Thesis of Master of Science]. Washington DC, USA: Eastern Washington University; 2016. Available in: <https://dc.ewu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1375&context=theses>.
123. Aydın GA, Özsoy HG, Akdur PÖ, Özgen G. The predictive value of first-trimester anthropometric and ultrasonographic adipose tissue measurements in gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(9):3071-7. DOI: 10.1111/jog.14887.
124. Cremona A, Hayes K, O’Gorman CS, Laighin CN, Ismail KI, Donnell AE, et al. Inter and intra-reliability of ultrasonography for the measurement of abdominal subcutaneous &

visceral adipose tissue thickness at 12 weeks gestation. *BMC Medical Imaging* 2019;19(95):1-8. DOI: 10.1186/s12880-019-0393-6.

125. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bosello O, Bergamo-Andreis IA, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *Journal Clinical Ultrasound*. 1990;18(3):563–7. DOI: 10.1002/jcu.1870180707.

126. Suzuki R, Watanabe S, Y.Hirai. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *American Journal of Medicine*. 1993;95(3):309–14. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90284-V.

127. Merino-Ibarra E, Artieda M, Cenarro A, Goicoechea J, Calvo L, Guallar A, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2005;2005(54):1230-5. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.04.009.

128. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Internal Medicine*. 2005;44(8):794-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.794.

129. Hermawan R, Hikmat IH, Soetikno RD, Supriyanto E, Jaganathan SK. Measurement of Intra-Abdominal Fat Thickness using Ultrasound for Visceral Fat Estimation. *Recent Advances on Biomedical Sciences*. 2013:118-23. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Measurement-of-Intra-Abdominal-Fat-Thickness-using-Hermawan-Hikmat/f31be067f9a5db5fb448fb99312aba63fa769cb4>.

130. Gouvéa HRd, Faria SL, Faria OP, Cardeal MdA, Bezerra A, Ito MK. Validation of ultrasound examination for assessment of the abdominal visceral fat in clinically serious obese patient. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2013;26(1):43-6. DOI: 10.1590/s0102-67202013000600010.

131. Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *International Journal of Cardiology*. 2013;169(3):166-76. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.077.

132. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinology Nutritional*. 2016;S1575-0922(16):1-61. DOI: 10.1016/j.endonu.2016.07.002.

133. Nassr AA, Shazly SA, Trinidad MC, El-Nashar SA, Marroquin AM, Brost BC. Body fat index: a novel alternative to body mass index for prediction of gestational diabetes and hypertensive disorders in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;228:243-8. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.001.

134. Rocha ADS, Bernardi JR, De Matos S, Kretzer DC, Schöffel AC, Goldani MZ, et al. Maternal adipose tissue to early preeclampsia risk detection: Is the time to maternal ultrasound beyond fetal evaluation? *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(6):2021-30. DOI: 10.1111/jog.14756.

135. Muñoz Muñoz MG, Olivas Aguirre FJ, de León Medrano DL, Ochoa C. El Índice cintura-talla como predictor del daño cardiovascular. *Revista Cubana de Alimentación y*

- Nutrición. 2016;26(2):239-51. Disponible en: <http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/view/61>.
136. Diéguez Martínez M, Miguel Soca PE, Rodríguez Hernández R, López Báster J, Ponce de León D. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2017;43:396-411. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
137. Albornoz CU, Fuentes PP, Alvear F, Flores IC, Campos RG, Valenzuela P, et al. Concordancia de ecuaciones que predicen el porcentaje de grasa en jóvenes futbolistas. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 2019;39(1):76-82. DOI: 10.12873/391cossio.
138. Cruz-Hernández J, Hernández-García P, Lang-Prieto J, Yanes-Quesada M, Iglesias-Marichal I, Márquez-Guillén A. Controversies in Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes: Cuba's Position. *MEDICC Review*. 2016;18:35-9. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/medicc/2016.v18n3/35-39/>.
139. Márquez Guillén A, Valdés Amador L, Lang Prieto J. Segundo Consenso Cubano de Diabetes y Embarazo. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2018;29(1):1-29. Disponible en: <http://www.revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/97/87>.
140. Laposata M. *Clinical Laboratory Reference Values. Laboratory Medicine Diagnosis of Disease in Clinical Laboratory*. 2nd. ed: McGraw-Hill Education; 2014. Disponible en: <https://lib.hpu.edu.vn/handle/123456789/32727>.
141. Llanes Echevarría JR, Ortega Torres Y, Rodríguez Rodríguez Y, Céspedes G, Bacallao F, Solis M, et al. Concentraciones bajas del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad, un factor de riesgo a considerar en mujeres con cardiopatía isquémica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2013;32(2):147-58. Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002013000200004.
142. Lee SH, Han K, Yang HK, Kim MK, Yoon KH, Kwon HS, et al. Identifying subgroups of obesity using the product of triglycerides and glucose: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008–2010. *Clinical Endocrinology*. 2015;82(2):213-20. DOI: 10.1111/cen.12502.
143. Orgaz Morales MT, Hijano Villegas S, Martínez Llamas MS, López Barba J, Díaz Portillo J. *Guía del Paciente con Trastornos Lipídicos*. Hospital de la Cruz Roja de Ceuta INGESA Catálogo General de Publicaciones Oficiales. 2007;Depósito Legal: M-47539-2007. Disponible en: <https://docplayer.es/18929956-Guia-del-paciente-con-trastornos-lipidicos.html>.
144. Straughen J, Trudeau S, Misra V. Changes in adipose tissue distribution during pregnancy in overweight and obese compared with normal weight women. *Nutrition and Diabetes*. 2013;3(8):e84. DOI: 10.1038/nutd.2013.25.
145. Samsung-Medison. *Sistema de diagnóstico por ecografía. Manual de Operaciones. SONOACER5. Versión 1.02*. 1st ed. Seoul, Korea: Samsung Medison CO., LTD. ; 2014. 296 p. Disponible en: <https://manualzz.com/doc/49968005/samsung-sonoace-r5-manual-de-usuario>.
146. Weiner JS, Lourie JA. *Practical Human Biology*: Academic Pr; 1981. Disponible en: <https://catalogue.nla.gov.au/Record/1643436>.

147. Morales RC, González MC, Rodríguez MB, Sosa LM, Hernández CM, Arias JCP. Indicadores antropométricos para determinar la obesidad, y sus relaciones con el riesgo cardiometabólico. *Revista Finlay*. 2015;5(1):12-23. Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342015000100003&script=sci_arttext&tlng=en.
148. Armellini F, Zamboni M, Robbi R, Todesco T, Rigo L, Bergamo-Andreis I. Total and intra-abdominal fat measurements by ultrasound and computerized tomography. *Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(4):209-14. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/8387970>.
149. Salazar P C, Del Castillo G S. *Fundamentos Básicos de Estadística*. Primera Edición. Madrid, España.2018. 226 p. Disponible en: https://www.academia.edu/40595228/Fundamentos_B%C3%A1sicos_de_Estad%C3%ADstica_Libro.
150. Artilés Santana A, Sarasa Muñoz NL, Del Pino Paz U, Izaguirre Castellanos E, Cañizares Luna O. Asociación entre variables ecográficas de adiposidad abdominal y variables analíticas y antropométricas aplicando análisis de correlación canónica en gestantes normopeso. *Gaceta Médica Espirituana*. 2021;23(2):39-52 Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2272>.
151. Uurtio V, Monteiro JM, Kandola J, Shawe-Taylor J, Fernandez-Reyes D, Rousu J. A tutorial on canonical correlation methods. *ACM Computing Surveys (CSUR)*. 2017;50(6):1-33. DOI: 10.1145/3136624.
152. Artilés Santana A, Sarasa Muñoz NL, Izaguirre Castellanos E, Álvarez-Guerra González E, Cañizares Luna O. Validation of a New Diagnostic Index to Determine Metabolic Obesity Phenotypes in Normal-Weight Women in Early Pregnancy. *MEDICC Review*. 2022;24(3):30-5. DOI: 10.37757/MR2022.V24.N3-4.3.
153. Narkhede S. Understanding AUC-ROC Curve. *Towards Data Science*. 2018;26:1-6. Disponible en: <https://towardsdatascience.com/understanding-auc-roc-curve-68b2303cc9c5>.
154. Hoo ZH, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve? *Emergency Medicine Journal*. 2017;34(6):357–9. DOI: 10.1136/emermed-2017-206735.
155. Armesto D, España B. Pruebas Diagnósticas: Curvas ROC. *Revista Electrónica de Biomedicina*. 2011;2(1):77-82. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2011/n1/armesto.html>.
156. Wani K, Sabico S, Alnaami AM, Al-Musharaf S, Fouda MA, Turkestani IZ, et al. Early-Pregnancy Metabolic Syndrome and Subsequent Incidence in Gestational Diabetes Mellitus in Arab Women. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(2):98-112. DOI: 10.3389/fendo.2020.00098.
157. Oh S-K, Cho A-R, Kwon Y-J, Lee H-S, Lee J-W. Derivation and validation of a new visceral adiposity index for predicting visceral obesity and cardiometabolic risk in a Korean population. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203787. DOI: 10.1371/journal.pone.0203787.
158. Bhowmik B, Afsana F, Siddiquee T, Munir SB, Sheikh F, Wright E, et al. Comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its association with diabetes and cardiovascular disease in the rural population of Bangladesh using the modified National

Cholesterol Education Program Expert Panel Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation definitions. *Journal of Diabetes Investigation*. 2015;6(3):280-8. DOI: 10.1111/jdi.12268.

159. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S. Prevalence of metabolic syndrome in Thai children: a cross-sectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014;8(4):PC04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7944.4287.

160. Pérez Caballero MD, León Álvarez JL, Dueñas Herrera A, Alfonzo Guerra JP, Navarro Despaigne DA, de la Noval García R, et al. Guía cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina*. 2017;56(4):242-321. Disponible en: scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75232017000400001.

161. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Smithers LG, Bianco Miotto T, Leemaqz SY, Andraweera P, et al. Metabolic syndrome and time to pregnancy: a retrospective study of nulliparous women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(7):852-62. DOI: 10.1111/1471-0528.15647.

162. Garmendia JG, Monserrat FM. Interpretación de resultados estadísticos. *Medicina Intensiva*. 2018;42(6):370-9. DOI: 10.1016/j.medin.2017.12.013.

163. Blanca Mena MJ, Alarcón Postigo R, Arnau Gras J, Bono Cabré R, Bendayan R. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*. 2017;29(4):552-7. DOI: 10.7334/psicothema2016.383.

164. García MV, Cuberos MA, Vera MÁ. Mortalidad fetal en madres adolescentes y adultas, un problema de salud pública. *Salud (i) Ciencia*. 2019;23(5):412-9. DOI: 10.21840/siic/159548.

165. Asociación-Médica-Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos Helsinki, Finlandia.2013 [cited 2017 20 oct.]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>.

166. Lugo NT. El consentimiento informado en la práctica asistencial e investigativa de la Genética Clínica. *Acta Médica del Centro*. 2017;11(3):88-100. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=73627>.

167. Bravo-Grau S, Cruz JP. Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Revista Chilena de Radiología*. 2015;21(4):158-64. DOI: 10.4067/S0717-93082015000400007.

168. Hoeg JM. Evaluating coronary heart disease risk: tiles in the mosaic. *JAMA*. 1997;277(17):1387-90. DOI: 10.1001/jama.1997.03540410065032.

169. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006;16(8):513-23. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.10.010.

170. Karelis AD, Faraj M, Bastard J-P, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(7):4145-50. DOI: 10.1210/jc.2005-0482.

171. Ma C-M, Lu N, Wang R, Liu X-L, Lu Q, Yin F-Z. Three novel obese indicators perform better in monitoring management of metabolic syndrome in type 2 diabetes. 2017 2045-2322 Contract No.: 1. DOI: 10.1038/s41598-017-10446-3.

172. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: Type 2 Diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 2011;10(1):88-94. Disponible en: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/88>.

173. Taverna MJ, Martínez-Larrad MT, Frechtel GD, Serrano-Ríos M. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(4):559-67. DOI: 10.1530/EJE-10-1039.

174. Krüger K. Inflammation during obesity—pathophysiological concepts and effects of physical activity. *Inflammation*. 2017; 68:163-9. DOI: 10.5960/dzsm.2017.285.

175. Serrano Ríos M, Cascales Angosto M, Martínez Larrad MT. The obesity pandemic. The pathophysiological links: endocrine adipose cell dysfunction, inflammation and insulin resistance. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2016;82(Special Issue 2016):182-94. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-157624>.

176. De Mutsert R, Gast K, Widya R, de Koning E, Jazet I, Lamb H, et al. Associations of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat with Insulin Resistance and Secretion Differ Between Men and Women: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2018;16(1):54-63. DOI: 10.1089/met.2017.0128.

177. Yen I-W, Lee C-N, Lin M-W, Fan K-C, Wei J-N, Chen K-Y, et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. *PloS One*. 2019;14(12):e0225978. DOI: 10.1371/journal.pone.0225978.

178. Lee SH, Ha HS, Park YJ, Lee JH, Yim HW, Yoon KH, et al. Identifying metabolically obese but normal-weight (MONW) individuals in a nondiabetic Korean population: the Chungju Metabolic disease Cohort (CMC) study. *Clinical endocrinology*. 2011;75(4):475-81. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04085.x.

179. Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *International Journal of Obesity*. 2015;39(2):228-34. DOI: 10.1038/ijo.2014.113.

180. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Localization of fat depots and cardiovascular risk. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):1-9. DOI: 10.1186/s12944-018-0856-8.

181. Elffers TDW, De Mutsert R, Lamb HJ, De Roos A, Van Dijk JKW, Rosendaal FR, et al. Body fat distribution, in particular visceral fat, is associated with cardiometabolic risk factors in women with obesity. *Atherosclerosis*. 2017;263:e175. DOI: 10.1371/journal.pone.0185403.

182. Sangrós FJ, Torrecilla J, Giráldez-García C, Carrillo L, Mancera J, Mur T, et al. Asociación de obesidad general y abdominal con hipertensión, dislipemia y presencia de

- prediabetes en el estudio PREDAPS. *Revista Española de Cardiología*. 2018;71(3):170-7. DOI: 10.1016/j.recesp.2017.04.010.
183. Lajeunesse-Trempe F, Dufour R, Du Souich P, Paquette M, Kaduka L, Christensen D. Anthropometric measures and their association with risk factors for cardio-metabolic diseases in Kenyan adults. *Annals of Human Biology*. 2018;45(6-8):486-95. DOI: 10.1080/03014460.2018.1562568.
184. Antonini-Canterin F, Di Nora C, Poli S, Sparacino L, Cosei I, Ravasel A, et al. Obesity, cardiac remodeling, and metabolic profile: Validation of a new simple index beyond body mass index. *Journal of Cardiovascular Echography*. 2018;28(1):18-27. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_63_17.
185. Yoo E-G. Waist-to-height ratio as a screening tool for obesity and cardiometabolic risk. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(11):425-31. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.11.425.
186. Hetherington-Rauth M, Bea JW, Lee VR, Blew RM, Funk J, Lohman TG, et al. Comparison of direct measures of adiposity with indirect measures for assessing cardiometabolic risk factors in preadolescent girls. *Nutrition Journal*. 2017;16(1):15-26. DOI: 10.1186/s12937-017-0236-7.
187. Damián A-C. Criterios Diagnósticos para el Síndrome Metabólico. *Revista Médica MD*. 2009;1(1):1-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2009/md091b.pdf>.
188. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(10):5013-20. DOI: 10.1210/jc.2004-0265.
189. Kamoru AA, Japhet OM, Adetunji AD, Musa MA, Hammed OO, Akinlawon AA, et al. Castelli Risk Index, Atherogenic Index of Plasma, and Atherogenic Coefficient: Emerging Risk Predictors of Cardiovascular Disease in HIV-Treated Patients. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(10B):1101-10. DOI: 10.21276/sjimps.2017.3.10.15.
190. Siervo M, Lara J, Celis-Morales C, Vacca M, Oggioni C, Battezzati A, et al. Age-related changes in basal substrate oxidation and visceral adiposity and their association with metabolic syndrome. *European Journal of Nutrition*. 2016;55(4):1755-67. DOI: 10.1007/s00394-015-0993-z.
191. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(2):70-6. DOI: 10.1016/j.siny.2009.09.006.
192. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Ferreira N, Leite-Moreira A, et al. The ratio between visceral and subcutaneous abdominal fat assessed by computed tomography is an independent predictor of mortality and cardiac events. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017;70(5):331-7. DOI: 10.1016/j.recesp.2016.09.006.
193. Orozco Muñoz C, Cañizares Luna O, Sarasa Muñoz NL, Álvarez-Guerra González E, Artiles Santana A, Correa Morales AM. Vulnerabilidad cardiometabólica por adiposidad

corporal e índices aterogénicos en el postparto a corto plazo. *CorSalud*. 2021;13(3):311-6. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/642>.

194. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Maguire JL, Nathens AB, Connelly PW, et al. First-trimester maternal abdominal adiposity predicts dysglycemia and gestational diabetes mellitus in midpregnancy. *Diabetes Care*. 2016;39(1):61-4. DOI: 10.2337/dc15-2027.

195. Kennedy N, Quinton A, Peek MJ, Lanzarone V, Benzie R, Nanan R. Anthropometric and ultrasound measures of maternal adiposity in the first trimester of pregnancy. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;1(2):1-9. DOI: 10.1002/ajum.12092.

196. Serrano-Ríos M, Cascales M. Resistencia a la insulina: inflamación y obesidad. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2018;1(2):374-401. DOI: ES/monoranf.v0i0.1579.

197. Alves P, Malheiro MF, Gomes JC, Ferraz T, Montenegro N. Risks of Maternal Obesity in Pregnancy: A Case-control Study in a Portuguese Obstetrical Population. *Revista Brasileira de Ginecología e Obstetricia*. 2019;41(12):682-7. DOI: 10.1055/s-0039-3400455.

198. Orozco Muñoz C, Sarasa Muñoz NL, Hernández Díaz D, Cañizares Luna O, Álvarez-Guerra González E, Artiles Santana A. Anthropometric indicators for the characterization of body adiposity in healthy pregnant women at the beginning of pregnancy. *CorSalud*. 2018;10(4):274-85. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/396>.

199. Balani J, Hyer S, Shehata H, Mohareb F. Visceral fat mass as a novel risk factor for predicting gestational diabetes in obese pregnant women. *Obstetric Medicine*. 2018;11(3):121-5. DOI: 10.1177/1753495X17754149.

200. Boone SC, van Smeden M, Rosendaal FR, le Cessie S, Groenwold RH, Jukema JW, et al. Evaluation of the Value of Waist Circumference and Metabolomics in the Estimation of Visceral Adipose Tissue. *American Journal of Epidemiology*. 2022;191(4):235-45. DOI: 10.1093/aje/kwab298.

201. Manu P, Chandni R, Devarajan E, editors. A study on estimation of visceral fat and its metabolic and clinical correlates in metabolic syndrome. *Clinical Proceedings*; 2017; 3-7 November; Calicut, India. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322329613_A_Study_On_Estimation_Of_Visceral_Fat_And_Its_Metabolic_And_Clinical_Correlates_In_Metabolic_Syndrome.

202. Fuentes Smith LE. Metodología para la elección de punto de corte óptimo para dicotomizar covariables continuas. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*. 2013;7(3):36-42. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=53689>.

203. Gur EB, Ince O, Turan GA, Karadeniz M, Tatar S, Celik E, et al. Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2014;47(2):478-84. DOI: 10.1007/s12020-013-0154-1.

204. Bartha JL, González-Bugatto F, Fernández-Macías R, González-González NL, Comino-Delgado R, Hervías-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated

pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;137(2):178-84. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.011.

205. Rodríguez Rueda JM, Ferrer VG, González TdJM, Carvajal ANC. Regresión logística binaria para crear un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico. *Acta Médica del Centro*. 2018;12(1):10-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77321>.

206. Pintér Z, Pósa A, Varga C, Horváth I, Palkó A, Just Z, et al. Anthropometric dimensions provide reliable estimates of abdominal adiposity: A validation study. *Homo*. 2017;68(5):398-409. DOI: 10.1016/j.jchb.2017.08.001.

ANEXOS

Anexo I Adipoquinas Secretadas por el Tejido Adiposo Blanco

Símbolo	Nombre	Función metabólica
ADIPOQ	Adiponectina	Hormona con propiedades antidiabéticas, antiaterogénicas y antiinflamatorias
AGT	Angiotensinógeno	Molécula precursora de la angiotensina II, que causa vasoconstricción, aumento de la PA y liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal
APL	Apelina	Péptido implicado en el control de la PA y uno de los estimuladores más potentes de la contractilidad cardíaca; inhibe la insulina secreción; involucrado en la lipólisis
CCL2	Ligando 2 de Quimiocina del motivo C	Quimiocinas que promueven la inflamación y la quimiotaxis de monocitos
CFD	Adiposina	Proteína involucrada en la activación de la vía alternativa del complemento
CHI3L1	YKL-40 (Quitinasa 3 como 1)	Factor proinflamatorio que estimula el sistema inmunológico innato, la remodelación de la matriz extracelular y la angiogénesis
CLU	Clusterina	Lipoproteína que promueve la progresión tumoral, la angiogénesis y está involucrada en enfermedades metabólicas y cardiovasculares
CRP	Proteína C-reactiva	Reactante de fase aguda involucrado en procesos inflamatorios
CTF-1	Cardiotrofina-1	Citoquina involucrada en la hipertrofia de los cardiomiocitos
CTS	Catepsinas	Cisteína proteasas que promueven la adipogénesis y la remodelación de la matriz extracelular
CXCL8	Interleucina 8	Quimiocina involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares
CXCL10	Quimiocina 10 con motivo C-X-C	Quimiocina producida por células T
FGF-21	Factor de crecim. de fibroblastos 21	Hormona que estimula la captación de glucosa en los adipocitos, aumenta la termogénesis, el gasto energético

		y la utilización de grasa
FIAF / ANGPTL4	Angiopoyetina similar a 4	Proteína inducida por ayuno e hipoxia
FNDC5	Irisina	Myokina/adipoquina involucrada en la promoción de la miogenenesis y empardizamiento de la grasa
GHRL	Grelina	Hormona orexigénica y adipogénica con efecto depresor sobre el control de la PA y agente cardioprotector
GRN	Progranulina	Proteína quimioatrayente involucrada en la inflamación del tejido adiposo y enfermedades neurodegenerativas
HAMP	Hepcidina	Citoquina proinflamatoria que activa MMP-9
HGF	Factor de crecim. de hepatocitos	Factor que estimula la proliferación y desarrollo en adipocitos y efectos antiinflamatorios
HMGB1	Caja de grupo de alta movilidad 1	Alarmina implicada en la reparación del ADN y la secreción de insulina en las células β pancreáticas
HP	Haptoglobina	Reactante de fase aguda con propiedades angiogénicas y quimiotácticas
HSPA1A	Proteína de choque térmico 1A1	Proteína activada por daños que induce el reclutamiento de neutrófilos y células asesinas naturales
IGF-1	Factor de crecim. de insulina	Factor que estimula la proliferación y diferenciación en adipocitos
IL-1 β	Interleucina 1 β	Citocina proinflamatoria involucrada en la vía inflamatoria paracrina en el tejido adiposo
IL-6	Interleucina 6	Citoquinas proinflamatorias implicadas en respuestas de fase aguda
IL-32	Interleucina 32	Citoquina proinflamatoria implicada en la inflamación y remodelación del tejido adiposo
ITLN1	Omentina	Nueva adipocina que modula la sensibilidad a la insulina y ejerce propiedades antiinflamatorias
LEP	Leptina	Hormona anorexigénica con efectos lipolíticos y vasoactivos además de otras actividades pleiotrópicas
MIF	Factor inhibidor de la migración de macrófagos	Factor involucrado en procesos proinflamatorios e inmunorregulación
MMP	Metaloproteinasas	Proteínas implicadas en la adipogénesis
NAMPT	Visfatina	Enzima biosintética NAD + involucrada en la regulación de las células pancreáticas β
NGAL/LNC2	Lipocalina-2	Adipoquina con propiedades antiinflamatorias.
NGF	Factor de crecim. nervioso	Neurotropina involucrada en el desarrollo y supervivencia de neuronas simpáticas
NUCB2	Nesfatin-1	Péptido anorexigénico también involucrado en la respuesta inflamatoria
PAI-1	Inhibidor 1 de activador de plasminógeno	Potente inhibidor de la fibrinólisis que está implicado en el desarrollo de placas ateroscleróticas
PEDF	Factor derivado del epitelio	Glicoproteína secretada que pertenece al grupo de serpinas no inhibidoras con acción antiangiogénica,

	pigmentario	antioxidante, efectos antiinflamatorios y lipolíticos
RARRES2	Chemerina	Proteína quimioatrayente implicada en la inmunidad adaptativa e innata, así como en la adipogénesis
RBP4	Proteína de unión al retinol 4	Factor involucrado en el desarrollo de resistencia a la insulina, distribución de grasa visceral y dislipidemia
RETIN	Resistina	Hormona involucrada en el desarrollo de la resistencia a la insulina, que participa en la respuesta proinflamatoria
S100A8, S100A9	Calprotectina	Factor proinflamatorio involucrado en la adhesión celular, quimiotaxis y actividad antimicrobiana
SAA	Amiloide A sérico	Reactante de fase aguda producido en respuesta a una lesión, infección o inflamación
SERPINA12	Vaspin	Adipocina de la familia de los inhibidores de la serina proteasa que muestra efectos sensibilizantes a la insulina
SPP1	Osteopontina	Factor proinflamatorio implicado en la remodelación vascular y miocárdica; citoquina implicada en la resistencia a la insulina y cancer
SRFP5	Proteína 5 relacionada secretada con frizz	Inhibidor de la señalización de WNT5A con propiedades antiinflamatorias
STEAP4	Proteína 6 de próstata transmembrana 2	Metaloreductasa que juega un papel en la importación celular de cobre y hierro, así como en la reducción de macrófagos, reclutamiento y polarización hacia el fenotipo M1
TIMP1	Inhibidor tisular de metaloproteinasa 1	Inhibidor que disminuye la adipogénesis y altera la tolerancia a la glucosa
TNC	Tenascina C	Proteína activada por daños que induce respuestas inmunitarias y remodelación de la matriz extracelular
TGF- β	Factor de crecim. tumoral β	Factor regulador de la proliferación, diferenciación y apoptosis de preadipocitos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α	Citoquina proinflamatoria involucrada en la inflamación sistémica y el desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad
VEGF	Factor de crecim. endotelial vascular	Factor implicado en la estimulación de la angiogénesis en tejido adiposo
WNT5A	Miembro de la familia WNT 5A	Glicoproteína secretada de la familia WNT con acciones antiadipogénicas y proinflamatorias

Anexo II Consentimiento Informado de Participar en la investigación

Estimada futura mamá:

Sabemos que te preocupas por la salud de tu bebé y quieres que tenga una infancia y vida saludable en general; con ese objetivo estamos desarrollando este proyecto de investigación con el que pretendemos aclarar algunos aspectos que no son suficientemente conocidos acerca de la distribución regional del tejido adiposo corporal y su asociación con los riesgos en el embarazo.

Requerimos de tu participación en cuanto a permitirnos realizar un grupo de mediciones en tu cuerpo que te permitirán conocer cómo el mismo se modifica.

Las mediciones que te proponemos realizar no son dolorosas ni te causarán daño alguno y en cambio, sí contribuirán a obtener conocimientos que podrán beneficiar tu salud y la de tu futuro bebé. Tu participación es voluntaria y puedes abandonar el estudio cuando lo desees sin que eso influya para nada en la calidad del servicio que recibes.

Si estás dispuesta a participar te pedimos lo expreses poniendo tu nombre, apellidos y firma.

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Anexo III Instrumento de Recogida de Datos a la captación (entre 12 y 14 semanas de edad gestacional)

PLANILLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS A LA CAPTACIÓN.

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE VILLA CLARA

UNIDAD DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

Investigación: Predicción de factores de riesgo cardiometabólico en la gestación temprana en mujeres normopeso a partir de evaluación de la adiposidad abdominal

Fecha _____

Nombre y apellidos _____ Código _____

CI _____

Policlínico _____ CMF _____

Dirección particular: _____

Teléfono _____

Nivel educacional _____

Estado civil _____

APF: Madre _____ Padre _____

APP: HTA _____ DM _____ Cardiopatía _____ Enfermedad renal _____

Otras _____

Hábitos tóxicos

Hábito de Fumar: Si _____ No _____

Consumo de alcohol: Si _____ No _____

Consumo habitual de medicamentos: Si _____ No _____

Historia obstétrica

Gestaciones anteriores _____ Partos _____ Abortos _____

Embarazo actual

Fecha última menstruación _____

Edad gestacional _____ (semanas)

Embarazo simple _____ Embarazo múltiple _____

Vitalidad fetal: Si _____ No _____

Anomalía fetal: Si _____ No _____

DATOS RECOLECTADOS POR VARIABLES

Variables	Dato recolectado
Peso (kg)	
Talla (m)	
IMC (kg/m ²)	
Circunferencia de la cintura (cm)	
Pliegue cutáneo tricipital (mm)	
Pliegue cutáneo subescapular (mm)	
Glucemia (mmol/L)	
Triglicéridos (mmol/L)	
Colesterol total (mmol/L)	
HDL colesterol (mmol/L)	
LDL colesterol (mmol/L)	
GSC (mm)	
GPP (mm)	
GV (mm)	

Anexo IV Modelos Estadísticos Alternativos

Modelo	Expresión matemática	Transformación en Y	Transformación en X
Lineal	$y = \beta_0 + \beta_1 x$	ninguna	ninguna
Raíz cuadrada de Y	$y = (\beta_0 + \beta_1 x)^2$	raíz cuadrada	ninguna
Exponencial	$y = e^{(\beta_0 + \beta_1 x)}$	logaritmo	ninguna
Inverso de Y	$y = (\beta_0 + \beta_1 x)^{-1}$	inverso	ninguna
Y Cuadrática	$y = \sqrt{\beta_0 + \beta_1 x}$	cuadrado	ninguna
Raíz cuadrada de X	$y = \beta_0 + \beta_1 \sqrt{x}$	ninguna	raíz cuadrada
Raíz cuadrada doble	$y = (\beta_0 + \beta_1 \sqrt{x})^2$	raíz cuadrada	raíz cuadrada
Y Logarítmico- X Cuadrática	$y = e^{(\beta_0 + \beta_1 \sqrt{x})}$	logaritmo	raíz cuadrada
Y Inversa- raíz cuadrada de X	$y = (\beta_0 + \beta_1 \sqrt{x})^{-1}$	inverso	raíz cuadrada
Y cuadrática- raíz cuadrada de X	$y = \sqrt{\beta_0 + \beta_1 \sqrt{x}}$	raíz cuadrada	raíz cuadrada
X Logarítmico	$y = \beta_0 + \beta_1 \ln(x)$	ninguna	Logaritmo
Raíz cuadrada de Y- logaritmo de X	$y = (\beta_0 + \beta_1 \ln(x))^2$	raíz cuadrada	Logaritmo
Multiplicativo	$y = \beta_0 x^{\beta_1}$	logaritmo	Logaritmo
Y Inverso, X logarítmico	$y = \frac{1}{\beta_0 + \beta_1 \ln(x)}$	inverso	Logaritmo
Y cuadrática - logaritmo de X	$y = \sqrt{\beta_0 + \beta_1 \ln(x)}$	cuadrado	Logaritmo
Inverso de X	$y = \beta_0 + \beta_1 / x$	ninguna	inverso
Raíz cuadrada de Y -inverso de X	$y = (\beta_0 + \beta_1 / x)^2$	raíz cuadrada	inverso
Curva S	$y = e^{(\beta_0 + \beta_1/x)}$	logaritmo	inverso
Doble inverso	$y = [\beta_0 + \beta / x]^{-1}$	inverso	inverso
Y cuadrática- inverso de X	$y = \sqrt{\beta_0 + \beta_1 / x}$	cuadrado	inversa
X Cuadrática	$y = \beta_0 + \beta_1 x^2$	ninguna	cuadrado
Raíz cuadrada de Y- cuadrado de X.	$y = (\beta_0 + \beta_1 x^2)^2$	raíz cuadrada	cuadrado
Y Logarítmico- X Cuadrático	$y = e^{(\beta_0 + \beta_1 x^2)}$	logaritmo	cuadrado
Y Inverso, X cuadrático	$y = (\beta_0 + \beta_1 x^2)^{-1}$	inverso	cuadrático
Doble cuadrático	$y = \sqrt{\beta_0 + \beta_1 x^2}$	cuadrado	cuadrado
Logístico	$y = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 x)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 x)}}$	y/(1-y)	ninguna
Log probit	$y = \varphi(\beta_0 + \beta_1 \ln(x))$	$\varphi^{-1}(y)$ (inv. normal)	Logaritmo

Anexo V Aval de la Comisión de Ética de la UNIB**AVAL DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS (UNIB)**

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Ref: Aval de la Comisión de Ética de las Investigaciones.

La comisión de ética para las investigaciones en esta instancia avala la investigación titulada: “Predicción de factores de riesgo cardiometabólico en la gestación temprana en mujeres normopeso a partir de evaluación de la adiposidad abdominal” cuya autora principal es la Dra. Alina Artiles Santana, perteneciente a la línea de investigación Variaciones orgánicas por alteraciones endocrino-metabólicas o estilos de vida inadecuados, en diferentes momentos del ciclo vital; correspondiente al Programa Doctoral en Ciencias Médicas en la especialidad de Ciencias Básicas Biomédicas. En este sentido la comisión de ética avala, que dicha investigación se ha desarrollado bajo los principios éticos que guían las investigaciones médicas con seres humanos, plasmados en los Principios éticos para las investigaciones con seres humanos, 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, 2013; previo conocimiento de que el protocolo de estudio fue debidamente elaborado según el problema científico identificado, en beneficio de los servicios de atención prenatal que desde la atención primaria de salud se prestan a las gestantes en el municipio Santa Clara.

Lic. Thairí Gómez Hernández

Presidente Comisión de Ética.

Unidad de Investigaciones Biomédicas, UCM – VC

Anexo VI Aval del Municipio de Salud de Santa Clara

AVAL DE LA COMISIÓN DE ÉTICA

MUNICIPIO SANTA CLARA

La investigación titulada “Predicción de factores de riesgo cardiometabólico en la gestación temprana en mujeres normopeso a partir de evaluación de la adiposidad abdominal” cuya autora principal es la Dra. Alina Artiles Santana, forma parte de la línea de investigación doctoral “Variaciones orgánicas por alteraciones endocrino-metabólicas o estilos de vida inadecuados, en diferentes momentos del ciclo vital” de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

La comisión de ética para las investigaciones en esta instancia avala que dicha investigación se ha desarrollado bajo los principios éticos que guían las investigaciones médicas con seres humanos, plasmados en la Declaración de Helsinki en el año 2008, actualizada en 2013; previo conocimiento de que el protocolo del estudio fue debidamente elaborado según el problema científico identificado y de cuya solución se benefician los servicios de atención primaria de nuestro municipio.

Dr. Ernesto Conyedo

Presidente Comisión de Ética

Municipio Santa Clara

Anexo VII Consentimiento de la Unidad Asistencial**CONSENTIMIENTO DE LA UNIDAD ASISTENCIAL**

Sirva la presente como constancia del conocimiento y aceptación de la instancia de salud que administro en la participación en la investigación “Predicción de factores de riesgo cardiometabólico en la gestación temprana en mujeres normopeso a partir de evaluación de la adiposidad abdominal” cuya autora principal es la Dra. Alina Artiles Santana y que forma parte de la línea de investigación doctoral “Variaciones orgánicas por alteraciones endocrino-metabólicas o estilos de vida inadecuados, en diferentes momentos del ciclo vital” de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

En el estudio se realizarán mediciones corporales y se recogerán datos de la consulta de vigilancia nutricional y de los tarjetones y/o Historias clínicas de salud individual ambulatorias de las embarazadas.

Cada embarazada individualmente también dejará plasmada su firma como constancia de su autorización para la realización del trabajo del que yo doy consentimiento como Unidad Asistencial.

Nombre y apellidos del directivo: _____

Área de Salud: _____

Fecha: _____

Anexo VIII Comparación de las expresiones canónicas en cada grupo de fenotipo

Tabla VIII.1. ANOVA para el conjunto de ecuaciones canónicas

Ecuación Canónica Analizada	Fuente	Razón-F	Valor-P
K1*RI + K2*IDAA (variables independientes)	Entre grupos	93.51	0.0000
	Intra grupos	-	-
C1*LAP + C2*IA + C3*Gluc (variables dependientes)	Entre grupos	309.84	0.0000
	Intra grupos	-	-

Tabla VIII.2. Resultados del procedimiento de comparación múltiple entre fenotipos

Ecuación Canónica Analizada	Fenotipos	Casos	Media	Grupos Homogéneos^(*)		
K1*RI + K2*IDAA	NPMS	393	141.5	X		
	NPOMS	100	64.62		X	
	NPMO	33	101.6			X
C1*LAP + C2*IA + C3*Glucemia	NPMS	393	19.61	X		
	NPOMS	100	33.86		X	
	NPMO	33	59.85			X

(*) La no alineación de las X's en columnas, indican que existen diferencias estadísticamente significativas entre los fenotipos que comparten una misma columna.

Tabla VIII.3. Pruebas de múltiples rangos según método de Diferencia Menos Significativa de Fisher

Ecuación Canónica Analizada	Pares de Fenotipos	Sig. ⁽¹⁾	LSD ⁽²⁾	+/- Límites
K1*RI + K2*IDAA	NPMS vs NPOMS	*	76.92	11.17
	NPMS vs NPMO	*	39.94	20.18
	NPOMS vs NPMO	*	-36.98	21.65
C1*LAP + C2*IA + C3*Gluc	NPMS vs NPOMS	*	-14.25	1.969
	NPMS vs NPMO	*	-40.24	3.557
	NPOMS vs NPMO	*	-25.99	3.817

⁽¹⁾ Diferencia estadísticamente significativa (método 95.0 porcentaje LSD)

⁽²⁾ Valor de la Diferencia Mínima Significativa de Fisher

Anexo IX Correlaciones Canónicas entre conjuntos de variables

Tabla IX.1 Correlaciones Canónicas entre el conjunto de variables AFI y RI con el conjunto LAP, IA y Gluc para cada fenotipo metabólico

Fenotipos	Conjuntos de Variables		Correlación Canónica	Valor de p ^(*)
	Independientes	Dependientes		
NPMS	1. RI	1. LAP	0.6899	0.0000
NPOMS	2. AFI	2. IA	0.8401	0.0000
NPMO		3. Gluc	0.9215	0.0000

(*) Alta significación en el modelo obtenido con un nivel de confianza del 99.0 %.

Ecuaciones Canónicas (conjuntos de variables que tienen la mayor correlación entre ellas)

Fenotipo NPMS

$$\text{Conjunto 1: } 0.6463 * \text{LAP} + 0.2487 * \text{IA} + 0.6582 * \text{Gluc}$$

$$\text{Conjunto 2: } 0.9678 * \text{RI} - 0.3463 * \text{AFI}$$

Fenotipo NPOMS

$$\text{Conjunto 1: } 0.1503 * \text{LAP} + 0.4295 * \text{IA} + 0.8806 * \text{Gluc}$$

$$\text{Conjunto 2: } 0.9582 * \text{RI} - 0.1861 * \text{AFI}$$

Fenotipo NPMO

$$\text{Conjunto 1: } 0.7149 * \text{LAP} + 0.1454 * \text{IA} + 0.4851 * \text{Gluc}$$

$$\text{Conjunto 2: } 1.00242 * \text{RI} - 0.10789 * \text{AFI}$$

Tabla IX.2 Correlaciones Canónicas entre el conjunto de variables IGA y RI con el conjunto LAP, IA y Gluc para cada fenotipo metabólico

Fenotipos	Conjuntos de Variables		Correlación Canónica	Valor de p ^(*)
	Independientes	Dependientes		
NPMS	1. RI	1. LAP	0.6854	0.0000
NPOMS	2. IGA	2. IA	0.8321	0.0000
NPMO		3. Gluc	0.9223	0.0000

(*) Alta significación en el modelo obtenido con un nivel de confianza del 99.0 %.

Ecuaciones Canónicas (conjuntos de variables que tienen la mayor correlación entre ellas)

Fenotipo NPMS

Conjunto 1: $0.6007 \cdot \text{LAP} + 0.2432 \cdot \text{IA} + 0.7046 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $0.9464 \cdot \text{RI} + 0.3463 \cdot \text{IGA}$

Fenotipo NPOMS

Conjunto 1: $0.0621 \cdot \text{LAP} + 0.5103 \cdot \text{IA} + 0.8525 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $1.0043 \cdot \text{RI} + 0.0611 \cdot \text{IGA}$

Fenotipo NPMO

Conjunto 1: $0.7310 \cdot \text{LAP} + 0.1494 \cdot \text{IA} + 0.4579 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $1.0150 \cdot \text{RI} + 0.1138 \cdot \text{IGA}$

Tabla IX.3 Correlaciones Canónicas entre el conjunto de variables BFI y RI con el conjunto LAP, IA y Gluc para cada fenotipo metabólico

Fenotipos	Conjuntos de Variables		Correlación Canónica	Valor de p ^(*)
	Independientes	Dependientes		
NPMS	1. RI	1. LAP	0.6757	0.0000
NPOMS	2. BFI	2. IA	0.8309	0.0000
NPMO		3. Gluc	0.9193	0.0000

(*) Alta significación en el modelo obtenido con un nivel de confianza del 99.0 %.

Ecuaciones Canónicas (conjuntos de variables que tienen la mayor correlación entre ellas)

Fenotipo NPMS

Conjunto 1: $0.5985 \cdot \text{LAP} + 0.2535 \cdot \text{IA} + 0.7024 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $0.9636 \cdot \text{RI} + 0.2626 \cdot \text{BFI}$

Fenotipo NPOMS

Conjunto 1: $0.0530 \cdot \text{LAP} + 0.5094 \cdot \text{IA} + 0.8547 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $1.0025 \cdot \text{RI} + 0.0224 \cdot \text{BFI}$

Fenotipo NPMO

Conjunto 1: $0.7312 \cdot \text{LAP} + 0.1517 \cdot \text{IA} + 0.4549 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $1.009 \cdot \text{RI} + 0.07874 \cdot \text{BFI}$

Tabla IX.4 Correlaciones Canónicas entre el conjunto de variables VAI y RI con el conjunto LAP, IA y Gluc para cada fenotipo metabólico

Fenotipos	Conjuntos de Variables		Correlación Canónica	Valor de p ^(*)
	Independientes	Dependientes		
NPMS	1. RI	1. LAP	0.9052	0.0000
NPOMS	2. VAI	2. IA	0.9735	0.0000
NPMO		3. Gluc	0.9236	0.0000

(*) Alta significación en el modelo obtenido con un nivel de confianza del 99.0 %.

Ecuaciones Canónicas (conjuntos de variables que tienen la mayor correlación entre ellas)

Fenotipo NPMS

Conjunto 1: $-0.608258 \cdot \text{LAP} + 0.462051 \cdot \text{IA} + 0.740101 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $1.23068 \cdot \text{RI} - 1.3653 \cdot \text{VAI}$

Fenotipo NPOMS

Conjunto 1: $-0.18639 \cdot \text{LAP} + 0.52577 \cdot \text{IA} + 0.85305 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $1.25057 \cdot \text{RI} - 0.69629 \cdot \text{VAI}$

Fenotipo NPMO

Conjunto 1: $0.959461 \cdot \text{LAP} + 0.0391659 \cdot \text{IA} + 0.115596 \cdot \text{Gluc}$

Conjunto 2: $0.388739 \cdot \text{RI} + 0.667861 \cdot \text{VAI}$

Anexo X Comportamiento de las variables en la discriminación del fenotipo NPMO

Tabla X.1 Variables Antropométricas

Variable(s) de resultado de prueba	Área bajo la curva ROC	Error estándar	Significación asintótica	95% de IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
IMC	.681	.037	.001	.608	.754
CC	.809	.032	.000	.746	.872
ICT	.743	.037	.000	.671	.816
%GC	.686	.053	.000	.582	.789

Tabla X.2 Variables Analíticas y Combinadas

Variable(s) de resultado de prueba	Área bajo la curva ROC	Error estándar	Significación asintótica	95% de IC asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
Glicemia	.626	.052	.015	.524	.728
TGC	.964	.008	.000	.947	.980
Colesterol	.551	.062	.323	.430	.672
HDLmmol/L	.391	.060	.035	.273	.508
LDLmmol/L	.393	.060	.040	.275	.511
RI	.951	.012	.000	.928	.975
LAP	1.000	.000	.000	1.000	1.000
VAI	.981	.006	.000	.970	.992
IA	.628	.061	.014	.508	.747

Anexo XI Parámetros de Calidad de los Modelos de Regresión Construidos

Modelo de Regresión LAP – IDAA

Coefficientes del modelo

Parámetro	Mínimos Cuadrados Estimado	Estándar Error	Estadístico T	Valor-P
Pendiente	0.565178	0.00353042	160.088	0.0000

Resultados del Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	5873.49	1	5873.49	25628.11	0.0000
Residuo	120.32	525	0.229182		
Total	5993.81	526			

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05 existe una relación estadísticamente significativa entre LAP y el IDAA con un nivel de confianza del 95.0 %.

Principales parámetros de calidad del modelo LAP – IDAA

Parámetro	Valor	Descripción
Coefficiente de Correlación	0.989912	Indica una relación fuerte entre las variables del modelo
R-cuadrado	97.9926 %	Indica que el modelo ajustado explica el 97.9926 % de la variabilidad en LAP.
Error estándar del estimador	0.478729	Indica que la desviación estándar de los residuos es 0.478729
Error absoluto medio	0.366022	Valor promedio de los residuos.
Estadístico Durbin-Watson	1.18062	Examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos.

Modelo de regresión Glucemia - IDAA

Coefficientes del modelo

Parámetro	Mínimos Cuadrados Estimado	Estándar Error	Estadístico T	Valor-P
Pendiente	0.342736	0.00168591	203.294	0.0000

Resultados del Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	2159.96	1	2159.96	41328.52	0.0000
Residuo	27.4382	525	0.0522632		
Total	2187.4	526			

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05, existe una relación estadísticamente significativa entre LAP y el IDAA con un nivel de confianza del 95.0%.

Principales parámetros de calidad del modelo Glucemia - IDAA

Parámetro	Valor	Descripción
Coefficiente de Correlación	0.993708	Indica una relación fuerte entre las variables del modelo
R-cuadrado	98.7456	Indica que el modelo ajustado explica el 98.7456 % de la variabilidad en la variable Glucemia.
Error estándar del estimado	0.228612	Indica que la desviación estándar de los residuos es 0.228612
Error absoluto medio	0.182181	Valor promedio de los residuos.
Estadístico Durbin-Watson	1.45971	Examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos.

Modelo de regresión TGC - IDAA

Coefficientes del modelo

Parámetro	Mínimos Cuadrados Estimado	Estándar Error	Estadístico T	Valor-P
Pendiente	0.182529	0.00145242	125.672	0.0000

Resultados del Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	612.616	1	612.616	15793.52	0.0000
Residuo	20.3643	525	0.0387891		
Total	632.98	526			

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05 existe una relación estadísticamente significativa entre LAP y el IDAA con un nivel de confianza del 95.0 %.

Principales parámetros de calidad del modelo TGC - IDAA

Parámetro	Valor	Descripción
Coefficiente de Correlación	0.983782	Indica una relación fuerte entre las variables del modelo
R-cuadrado	96.7828 %	Indica que el modelo ajustado explica el 96.7828 % de la variabilidad en la variable TGC.
Error estándar del estimado	0.196949	Indica que la desviación estándar de los residuos es 0.196949
Error absoluto medio	0.138722	Valor promedio de los residuos.
Estadístico Durbin-Watson	1.0831	Examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos.

Modelo de regresión IA - IDAA

Coefficientes del modelo

Parámetro	Mínimos Cuadrados Estimado	Estándar Error	Estadístico T	Valor-P
Pendiente	0.336594	0.00149558	225.059	0.0000

Resultados del Análisis de Varianza

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Modelo	2083.24	1	2083.24	50651.71	0.0000
Residuo	21.5926	525	0.0411287		
Total	2104.83	526			

Puesto que el valor-P en la tabla ANOVA es menor que 0.05 existe una relación estadísticamente significativa entre LAP y el IDAA con un nivel de confianza del 95.0 %.

Principales parámetros de calidad del modelo IA - IDAA

Parámetro	Valor	Descripción
Coefficiente de Correlación	0.994857	Indica una relación fuerte entre las variables del modelo
R-cuadrado	98.9741	Indica que el modelo ajustado explica el 98.9741 % de la variabilidad en la variable IA.
Error estándar del estimado	0.202802	Indica que la desviación estándar de los residuos es 0.202802
Error absoluto medio	0.161036	Es el valor promedio de los residuos.
Estadístico Durbin-Watson	1.20745	Examina los residuos para determinar si hay alguna correlación significativa basada en el orden en el que se presentan en el archivo de datos.