



**Universidad Autónoma de Tlaxcala**

**Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta  
Posgrado en Ciencias Biológicas**

**“Efecto del hipotiroidismo en la concentración sérica de  
adiponectina y prolactina, así como en la expresión de sus  
receptores uterinos en conejas adultas”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**P r e s e n t a**

**Rubicela Rojas Juárez**

**Directora:**

**Dra. Estela Cuevas Romero**

**Tlaxcala, Tlax.**

**Agosto 2024**



# Universidad Autónoma de Tlaxcala

## Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta Posgrado en Ciencias Biológicas

**“Efecto del hipotiroidismo en la concentración sérica de adiponectina y prolactina, así como en la expresión de sus receptores uterinos en conejas adultas”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**P r e s e n t a**

**Rubicela Rojas Juárez**

**Comité tutorial**

**Dra. Estela Cuevas Romero**

**Dra. Lidya Sumiko Morimoto Martínez**

**Dra. Leticia Nicolás Toledo**

Tlaxcala, Tlax.

Agosto 2024

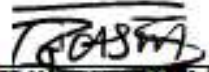
Esta tesis fue realizada en el Laboratorio de Endocrinología del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala y bajo la dirección de la Dra. Estela Cuevas Romero. El financiamiento fue otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT-749821).

**COORDINACIÓN DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TLAXCALA  
P R E S E N T E**

Los abajo firmantes, miembros del jurado evaluador del proyecto de tesis que Rubicela Rojas Juárez realiza para la obtención del grado de Doctora en Ciencias Biológicas, expresamos que, habiendo revisado la versión final del documento de tesis, damos la aprobación para que ésta sea impresa y defendida en el examen correspondiente. El título que llevará es "Efecto del hipotiroidismo en la concentración sérica de adiponectina y prolactina, así como en la expresión de sus receptores uterinos en conejas adultas".

Sin otro particular, aprovechamos para enviarle un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**  
TLAXCALA, TLAX., A 28 DE AGOSTO DE 2024



DR. FRANCISCO CASTELÁN



DRA. LETICIA NICOLÁS TOLEDO



DRA. ROSALIA CRUZ LUMBRERAS



DR. RENÉ ZEMPOALTECA RAMÍREZ



DR. JORGE RODRÍGUEZ ANTOLÍN



Sistema Institucional de Autogestión de la Calidad Certificado bajo  
la Norma: ISO 9001:2015-NMX-CC-9001-IMNC-2015

Km. 1.5 Carretera Tlaxcala/Puebla CP 90070 Tel: 2446623557 e-mail: [posgrado.cb@uam.mx](mailto:posgrado.cb@uam.mx) Tlaxcala, Tlax.

Act  
Ve a



**CENTRO TLAXCALA DE BIOLOGÍA DE LA CONDUCTA**  
Coordinación de la División de Ciencias Biológicas  
Secretaría de Investigación Científica y Posgrado

**COMITÉ ACADÉMICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

Sirva este medio para describir el proceso de revisión de la tesis realizada por la estudiante **Rubicela Rojas Juárez** titulada “Efecto del hipotiroidismo en la concentración sérica de adiponectina y prolactina, así como en la expresión de sus receptores uterinos en conejas adultas” para optar por su grado de **Doctora en Ciencias Biológicas**.

El documento de la tesis de **Rubicela Rojas Juárez** fue revisado por mí como directora de tesis y por su comité antes de presentar cada examen tutorial. De manera que el documento, llevó un proceso de revisión por varios profesores expertos en el tema. Al finalizar los créditos del programa de Doctorado, se eligieron profesores para formar parte del jurado del examen de grado que también llevó a cabo la revisión del documento de tesis.

En el mes de agosto, el documento final de la tesis fue procesado con el programa del Turnitin marcando poco texto con similitudes (1%). Los textos detectados corresponden con palabras comunes que no implican un copiado de otros documentos. Por lo anterior, confirmo que **la estudiante no incurrió en ninguna práctica no deseable** en la escritura de la tesis.

Sin más por el momento, reciban atentos saludos.

**CORDIALMENTE**

**Tlaxcala, Tlax., a 15 de agosto de 2024**

**Dra. Estela Cuevas Romero**

**Directora de tesis**



Sistema Institucional de Autogestión de la Calidad Certificado bajo la Norma:  
ISO 9001:2015-NMX-CC-9001-IMNC-2015

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Posgrado en Ciencias Biológicas del Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta de esta máxima casa de estudios Universidad Autónoma de Tlaxcala, la cual, funge como Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, por ofrecer a través de su programa de calidad un acercamiento a la ciencia y facilitar mi formación académica.

Al CONACyT (CONACyT-749821) y al posgrado del CTBC, por el apoyo recibido para el desarrollo del presente proyecto.

A los Coordinadores del Posgrado, por su trabajo, dedicación y visión en la mejora y producción científica.

Especial agradecimiento a mi directora de tesis, por su dirección y conocimientos para el proyecto y en lo personal por sus consejos, comprensión y empatía.

Al comité tutorial, conformado por las doctoras Lidya Sumiko Morimoto Martínez y Leticia Nicolás Toledo, por sus aportaciones en comentarios, sugerencias y crítica constructiva al proyecto.

## **AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL**

Agradezco por tanto a:

Dios y la vida por permitirme llegar hasta este punto, que en el pasado fue un anhelo, hoy es una realidad.

Mis padres (Floriberto y María Isabel), mi hermano (Oscar) por su invaluable apoyo, comprensión, tiempo y amor incondicional para mí y los míos, especialmente en los últimos años. Su presencia en momentos de triunfos y derrotas, ha sido crucial, siempre me sentí acompañada.

Mis hijos (Leo y Fátima) por su existencia, sin duda su amor y abrazos son un alivio en tiempos difíciles, como los días de experimentos de laboratorio frustrados, gracias por su comprensión y paciencia en tiempos de ausencia, su acompañamiento en noches de desvelo y por reinventarme día a día. A ti, por la motivación, apoyo e impulso para concluir la última etapa, por reiterarme buenos deseos, palabras alentadoras y bendiciones, soy tu fan, ¡te admiro!

Nuestro grupo de trabajo y compañeros (Maribel, Julia de Guadalupe, Ismael, Monserrat, Ana, Carlos, Balduino, Saret y Emma Socorro), por su acompañamiento, comentarios, ayuda y tiempo compartido en laboratorio, lo cual me permitió aprender de cada uno y hasta entablar una amistad.

## **DEDICATORIA**

A Fátima y Leo:

Mis motivos de alegría y fortaleza. ¡Gracias por existir!



## Contenido

<b>RESUMEN .....</b>	<b>10</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 La coneja como modelo animal .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Cambios uterinos asociados a la gestación .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3 Patologías asociadas a la gestación .....</b>	<b>16</b>
<b>1.5 Generalidades de las hormonas tiroideas .....</b>	<b>23</b>
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>31</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>36</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>36</b>
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>37</b>
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>52</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>57</b>
<b>10. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>58</b>
<b>11. REFERENCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>12. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....</b>	<b>81</b>

## RESUMEN

Las hormonas tiroideas intervienen en la regulación de la ingesta energética, crecimiento y desarrollo. Estas funciones favorecen el periodo de gestación desde etapas tempranas, como la implantación y la placentación, y el desarrollo fetal. En estudios previos se ha mostrado que el hipotiroidismo reduce el ancho de abdomen de los fetos en el día 20 de gestación de las conejas. Esta reducción en el crecimiento fetal tiene un componente metabólico, ya que las hormonas tiroideas regulan la cantidad de glucógeno, GLUT4 y el contenido de lípidos en la interfase materno-fetal. Dado que el hipotiroidismo se relaciona con la regulación de hormonas que regulan diversas rutas metabólicas como la adiponectina y la prolactina, en el presente trabajo se investigó el efecto del hipotiroidismo en los niveles séricos y receptores de adiponectina, leptina y prolactina. Para ello, se indujo hipotiroidismo materno mediante la administración diaria del fármaco metimazol (10 mg/kg; Sigma-Aldrich) en conejas gestantes de 20 días. Al final del tratamiento, las conejas fueron eutanizadas y sus fetos fueron categorizados en peso normal (>4,60 g) y bajo peso (<4,59 g). La interfase materno-fetal (placenta-útero) de cada feto fueron congeladas a -80°C hasta su uso. Los niveles séricos de adiponectina, prolactina y leptina en las madres fueron medidos, así como la expresión de receptores de adiponectina 1 y 2, (ADIPOR1 y ADIPOR2) prolactina (PRL-R) y el contenido de glucógeno también fueron medidos en la interfase materno-fetal dependiendo del peso de los fetos. Se encontró que el hipotiroidismo no modificó los niveles circulantes de adiponectina, prolactina y leptina, ni el contenido de glucógeno y la expresión de ADIPOR2 y PRL-R en los sitios de implante, pero si aumentó la expresión de ADIPOR1 en los implantes de fetos con bajo peso. Nuestros resultados muestran una importante expresión diversificada de los receptores en las estructuras celulares implicadas en la interfase placenta-útero y la posible participación en la regulación de angiogénesis fetal por la expresión de ADIPOR1.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 La coneja como modelo animal

*Oryctolagus cuniculus* es la especie que pertenece a los conejos de raza Nueva Zelanda. Es ampliamente usada en investigación médica (European Commission, 2010). Su utilidad como modelo animal permite la comprensión de procesos que subyacen a la reproducción, fertilidad y gestación. En particular, la hembra de esta especie ofrece múltiples ventajas por sus características fisiológicas. En relación con la madurez sexual, se consolida alrededor de los 4 a 5 meses de edad (Fisher y cols. 2012). Su ovulación es refleja, es decir, es inducida con el apareamiento por estímulos sensoriales y neuroendocrinos (Milanovic y cols. 2017). Ellas pueden presentar varios ciclos reproductivos anuales, dado que sus períodos gestacionales son de 31 días. Estas características permiten un control efectivo en la planeación gestacional, el desarrollo embrionario y el momento del alumbramiento (Fisher y cols. 2012). Anatómicamente, el útero, su órgano reproductor, se aloja en la cavidad pélvica entre IV y VII vértebra lumbral (Milanovic y cols. 2017). Posee una vagina, dos úteros y dos cuernos uterinos separados, que facilitan el transporte de grupos embrionarios albergados en cada cuerno uterino. Otra ventaja es su alta fertilidad, tras el alumbramiento se pueden obtener camadas de 8 a 9 gazapos. De manera que se facilita obtener un considerable número de tejidos embrionarios para la experimentación, la investigación de las interacciones materno-fetales y monitoreo del crecimiento fetal. El estudio de dichas interacciones también puede fundamentarse porque la histología, entorno hormonal y secuencia de genes del animal es similar a la humana (Fisher y cols. 2012; Milanovic y cols. 2017). En el presente trabajo se utiliza este modelo animal para explorar el entorno uterino durante la gestación.

## 1.2 Cambios uterinos asociados a la gestación

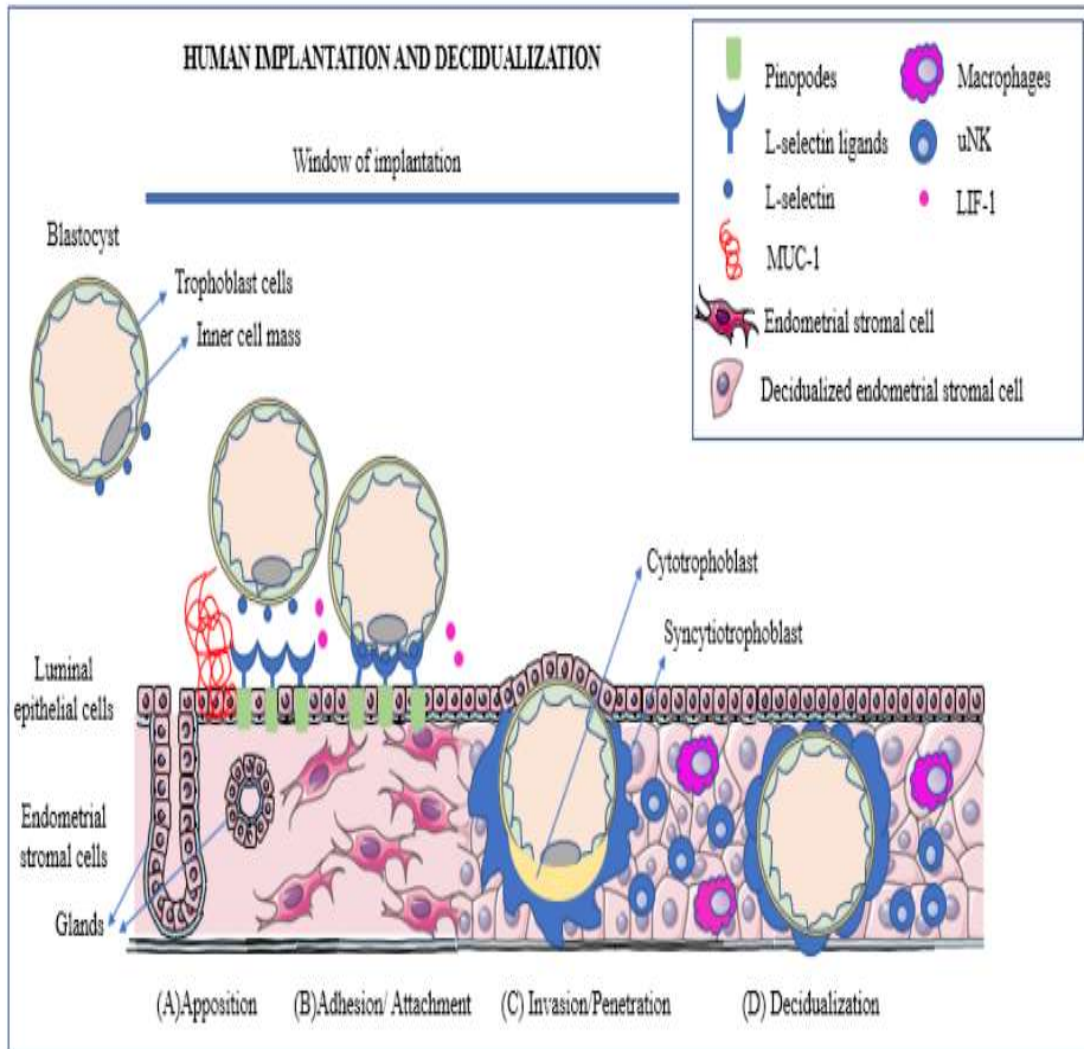
El útero es un órgano dinámico. De acuerdo con sus características histológicas está compuesto por dos capas. La capa externa se conoce como miometrio, formada por tejido muscular liso y tiene una función activa durante el trabajo de parto (Ochoa-Bernal y Fazleabas 2020; Bhusane y cols. 2016; Critchley y cols. 2020). La capa interna llamada endometrio cubre la superficie de la cavidad uterina y su función es alojar, nutrir y facilitar la implantación del embrión. El endometrio está constituido por células epiteliales, células inmunes, fibroblastos y vasos sanguíneos que responden a hormonas para diferenciarse, degenerarse y re-epitelizarse si el embarazo no ocurre (Bhusane y cols. 2016). Tras la fecundación, inicia el establecimiento de la gestación. La gestación es el tiempo que transcurre desde la fecundación del óvulo por el espermatozoide hasta el momento del parto (Su y Fazleabas 2015). Consta de diferentes etapas fisiológicas que se desarrollan gradualmente al interior del útero: implantación, decidualización, placentación y crecimiento fetal.

**Implantación.** Este evento consta de tres pasos: la aposición, adhesión e invasión del blastocisto. Estos se presentan en un periodo donde el endometrio es receptivo a la implantación. Inicialmente el blastocisto ingresa al fondo del útero y se alinea para establecer posicionamiento a la superficie apical del epitelio luminal del endometrio. Al mismo tiempo, inicia una primera diferenciación celular que servirá más tarde para la formación de la placenta. Una masa celular en el blastocisto prolifera y se diferencia en células del trofoblasto (Schumacher y Zenclussen 2019). Tanto la masa celular como el blastocisto establecen adherencia al epitelio endometrial, penetran e invaden al estroma para alcanzar vasos sanguíneos de la madre (Su y Fazleabas 2015; Ochoa-Bernal y Fazleabas 2020; Gharabaghloou y cols. 2021). Esta etapa es dirigida por la expresión local de citosinas, proteasas, factores de crecimiento, como el factor inhibidor de la leucemia (LIF), factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF), moléculas de adhesión (selectinas, mucinas, integrinas) y hormonas como los estrógenos y progesterona. Estas moléculas en conjunto favorecen la remodelación del tejido endometrial incluyendo su epitelio luminal, glandular y estroma (Bhusane y cols. 2016; Figura 1). Las células trofoblásticas

se diferencian en citotrofoblasto. Otras células, continúan su diferenciación en sincitiotrofoblasto y promueven invasión profunda y masiva hasta embeberse en los vasos maternos. De manera que, se forma lagunas donde la sangre materna es captada y forma una primera red de transferencia de oxígeno y nutrientes. Los citotrofoblastos continúan creciendo a lo largo de las trabéculas del sincitiotrofoblasto para formar las primeras vellosidades coriónicas que originan a la placentación (Su y Fazleabas 2015; Silva y Serakides 2016; López-Tello y cols. 2019; Hemberger y cols. 2020). Las arterias del útero son invadidas por células trofoblásticas en la región endotelial siendo moduladas por proteínas de matriz extracelular. Esta remodelación vascular materna genera vasos de alta y baja resistencia. La transformación de las arterias provee alto flujo sanguíneo materno hacia el feto (Schumacher y Zenclussen 2019).

**Decidualización.** Es un proceso donde las células estromales se diferencian transformándose en células deciduales (Ochoa-Bernal y Fazleabas 2020). Así, se forma la decidua que soporta el embarazo y sirve como andamio al plexo vascular que permitirá el intercambio materno fetal (Shawber y cols. 2015). La decidualización depende de la hormona gonadotropina coriónica humana (HGC), estradiol, progesterona y células inmunes infiltradas en el endometrio (Ochoa-Bernal y Fazleabas 2020). Al mismo tiempo, cambia la composición de células inmunes en la implantación y la decidualización. Las células inmunes residentes en la decidua como las natural killer contribuyen a la tolerancia inmunológica, así como los monocitos. Estos tipos celulares permiten inmunotolerancia fetal de la madre para que su feto no sea reconocido como algo extraño (Schumacher y Zenclussen 2019) y promueven la transformación de la vasculatura uterina (Ochoa-Bernal y Fazleabas 2020). La decidua controla la invasión del trofoblasto para acceder a la circulación materna y promover la angiogénesis, (formación de nuevos vasos) en respuesta a la gonadotropina coriónica humana para formar un sistema vascular independiente entre madre y feto. Por su parte, el citotrofoblasto continúa formando redes de anclaje entre las células deciduales, glándulas y el sistema inmune (Ochoa-Bernal y Fazleabas 2020; Monin y cols. 2020). La progresión del embarazo se regula por la presencia de células inmunes. Ellas promueven un ambiente proinflamatorio en el útero durante la implantación y placentación y antiinflamatorio durante el crecimiento fetal. Las células inmunes son mediadas por la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) que promueve

la proliferación y apoptosis local en el linaje de linfocitos T helper 1 (Th1) (Schumacher y Zenclussen 2019).



**Figura 1.** Proceso que describe a la implantación y decidualización en el endometrio. La implantación se divide en: A) Aposición, B) Adhesión/apego, C) Invasión/penetración y D) Decidualización. Durante estos procesos iniciados en la ventana de implantación se expresan una serie de proteínas que modulan cada paso desde la entrada del blastocisto al útero. A) Aposición: En esta fase L-selectinas se unen a sus ligandos de L-selectinas. La unión de selectinas y MUC-1 son expresadas por el blastocisto. MUC-1 hace posible la correcta adherencia en el período de receptividad uterina mientras que las L-selectinas se expresan en los pinopodos. B) Adhesión/apego: El blastocisto escinde MUC-1 en el sitio de implante para asegurar la adhesión. LIF-1 sirve de respaldo para la interacción embrión-endometrio. C) Invasión/penetración: En esta fase las células del trofoblasto del blastocisto invaden el epitelio endometrial hacia el estroma. Las células del trofoblasto extraveloso proliferan y se diferencian a citotrofoblasto interno y sincitiotrofoblasto externo. D) Decidualización: Una vez iniciada la implantación el embrión escinde el epitelio luminal y las células estromales que rodean al embrión se transforman en células deciduales. La expresión y función de células natural killer (uNK), inmunes y macrófagos en la decidualización es apoyar el proceso de implantación. Muc-1: mucina 1, LIF-1: factor inhibidor de leucemia, uNK: célula natural killer. Tomado de Ochoa-Bernal y cols. 2020.

**Placentación.** La placenta en humanos, primates y conejas es de tipo hemocorial y se caracteriza por una barrera celular que favorece el contacto sanguíneo entre la madre y el feto y se organiza en dos estructuras: la interfaz materna y la interfaz fetal (Silva y Serakides 2016; Soares y cols. 2018; Figura 2). El sincitiotrofoblasto desarrolla proyecciones vellosas que conectan con la sangre materna para facilitar el intercambio de nutrientes, gases y desechos formando redes de vasos intrincadas hasta formar una placenta madura. La placenta presenta cambios en su estructura a lo largo de la gestación, al inicio aumenta su tamaño y posteriormente disminuye (Fischer y cols. 2012; Cuman y cols. 2013). Además, la placenta tiene capacidad de almacenar glucosa en forma de glucógeno y expresa enzimas como glucógeno fosforilasa (enzima clave en la ruptura de glucógeno) y la glucosa-6 fosfatasa para obtener energía e impulsar el crecimiento fetal (Roberts y Tunster 2020). Cabe mencionar, que el desarrollo inadecuado de los vasos sanguíneos durante esta etapa puede generar placentas inmaduras que conllevan a patologías en la madre y falta de crecimiento en el feto (Hemberger y cols. 2019).

La placenta está formada por un conjunto de células especializadas que se denominan células trofoblásticas. Estas adquieren diferentes nombres según su ubicación y morfología en la interfase materno-fetal. Soares y colaboradores mencionan que hay diferencias de linajes celulares entre especies de mamíferos, lo que dificulta su clasificación. Pero en la placenta tipo hemocorial se pueden distinguir los siguientes linajes. El citotrofoblasto es una población de células madre progenitoras, forman parte de las vellosidades y se ubican debajo de las células del sincitiotrofoblasto. El sincitio primario consta de trofoblastos multinucleados que residen en el sitio de implantación su función es invadir a la decidua uterina. El sincitiotrofoblasto se compone de células que funcionan como barrera, poseen actividad endocrina, son productoras de hormonas esteroides y péptidos y se ubican en la zona laberíntica de la placenta. Las células trofoblásticas invasivas endovasculares tienen la función de reestructurar la arteria espiral materna y se ubican dentro de los vasos. Las células trofoblásticas invasivas intersticiales sirven de anclaje a la placenta y remodelan el estroma del útero, se localizan fuera de los vasos. Las células gigantes son células con actividad endocrina, pueden generar hormonas esteroideas y péptidos, se ubican en la zona de unión útero-placentaria. Las células del espongiotrofoblasto tienen actividad endocrina, producen hormonas peptídicas y se ubican en la zona de unión (Soares y cols. 2018).

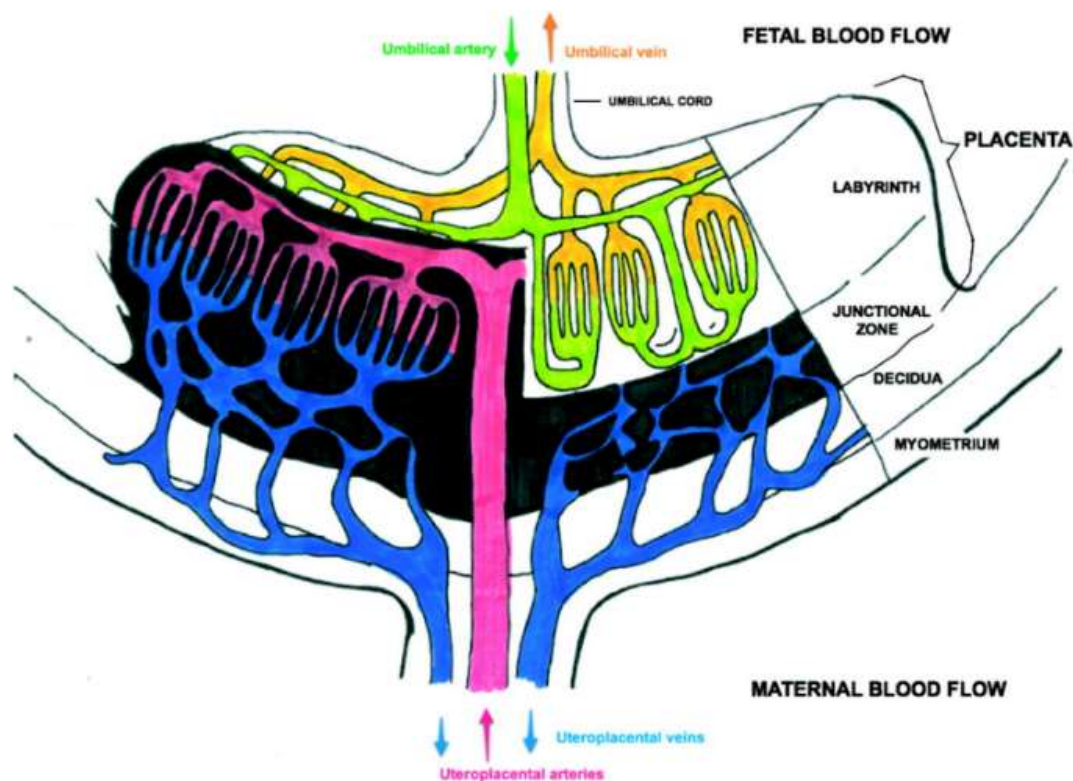
**Desarrollo fetal.** El crecimiento fetal implica aumento en el número de células precedido por el aumento del tamaño de estas después de las 32 semanas de gestación en humanos. El ambiente uterino en el que se desarrolla el feto es crucial para su crecimiento, supervivencia y salud a largo plazo. Existen factores genéticos y ambientales asociados al desarrollo de esta etapa. Estos factores están dados por la placenta, la madre y el feto (Murphy y cols. 2006). La placenta produce hormonas y factores de crecimiento que el embrión recibe para el desarrollo de sus órganos, la madre proporciona nutrientes óptimos basados en dieta y estilo de vida saludable para que el feto los reciba con el objetivo de satisfacer sus demandas (Hemberger y cols. 2019). El crecimiento, desarrollo del embrión y la vascularización placentaria son regulados por los siguientes factores de crecimiento. La angiopoyetina-2, moldea la vasculatura materna y promueve la respuesta del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PGF). A su vez, el factor de crecimiento insulínico (IGF) promueve la proliferación celular, diferenciación y la apoptosis (Street y cols. 2006; Reynolds y cols. 2015; Hemberger y cols. 2020; Figura 3). En conjunto, la invasión trofoblástica y el aumento de flujo sanguíneo útero-placentario garantizan el crecimiento. El feto crece bajo las capacidades de la madre, si crece demasiado, existe posibilidad de un parto difícil que pone en riesgo a la madre. Un tamaño pequeño implica riesgos para el feto a corto y largo plazo (Murphy y cols. 2006).

### **1.3 Patologías asociadas a la gestación**

**Diabetes mellitus gestacional (DMG).** Se caracteriza por un estado de hiperglucemia durante el embarazo que afectan a la madre y su descendencia. Puede detectarse en el segundo trimestre debido a un incremento en la resistencia a la insulina (RI) con inadecuada compensación de las células  $\beta$  como ocurre en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2; Ngala y cols. 2017). La prevalencia de DMG en nuestro país es de 8.7 a 17.7% (Secretaría de Salud 2016) y de 3-9% en las mujeres gestantes con antecedentes de obesidad (Yang y cols. 2016; Pérez-Pérez y cols. 2020; Jin y cols. 2020). Si bien, la DMG puede ser temporal y desaparecer al final de la gestación, se incrementa el riesgo a desarrollar DM2 (Ngala y cols. 2017). La DM2 adapta la



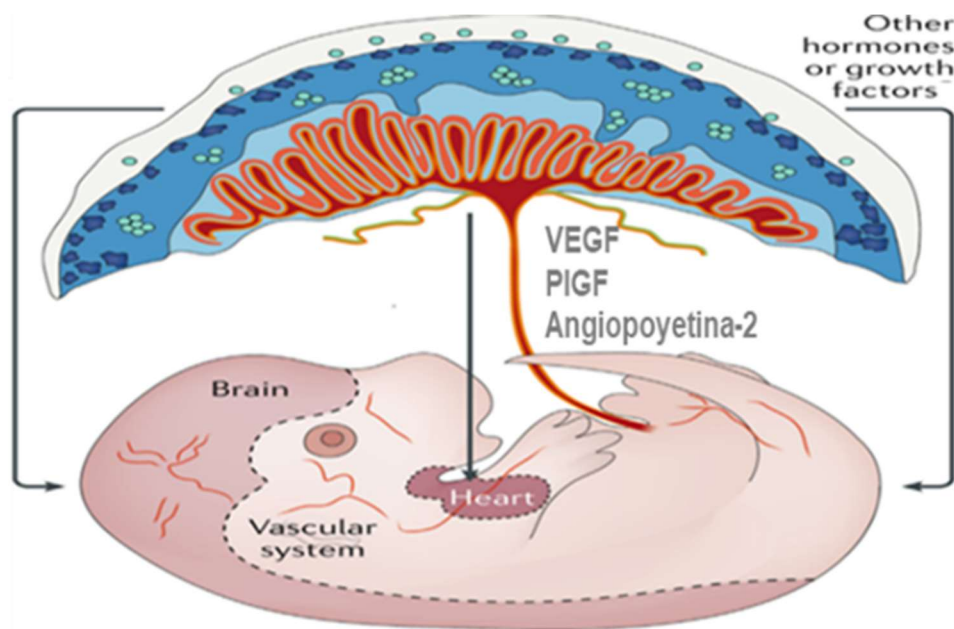
función endocrina del páncreas (Gallego y cols. 2018). La célula  $\beta$  inicia modificaciones metabólicas y estructurales (Baeyens y cols. 2016) relacionadas con el aumento del metabolismo de AMP cíclico, por la secreción de insulina estimulada la glucosa, acoplamiento de las uniones GAP, la proliferación y volumen de los islotes (Sorenson y Brejle 1997).



**Figura 2.** Representación esquemática del flujo sanguíneo de la madre y el feto en la placenta. La sangre del feto llega a la placenta por la arteria y vena umbilical. Una red de capilares en la zona laberíntica fluye hasta la decidua. El contraflujo sanguíneo entre la madre y el feto optimiza el intercambio materno fetal. Tomado de Fischer y cols. 2012.

Los cambios estructurales ocurren hasta un 50%, en la disminución del número de células  $\beta$  en respuesta a la adaptación fisiológica por la gestación. Cuando las adaptaciones no son suficientes y exceden la homeostasis de la glucosa se afecta el entorno materno y perjudica el desarrollo fetal (Gallego y cols. 2018). La hiperglucemia en el embarazo es un factor de riesgo porque conduce a efectos negativos en el desarrollo embrio-fetal. Los bebés de madres con

DMG presentan macrosomía, término que caracteriza a un neonato cuyo peso al nacimiento es mayor a 4000 gramos (Guy y cols. 2017).



**Figura 3.** La placenta produce una gran variedad de hormonas y factores de crecimiento que recibe el embrión a través de la circulación feto-placentaria que afectan el desarrollo fetal de órganos específicos. Tomado y modificado de Herberger y cols. 2020.

**Acretismo placentario.** Un anclaje anormal de las vellosidades coriónicas al miometrio se observa en el acretismo placentario, identificado por la inserción anormal de la placenta. En ella puede existir ausencia parcial o total de la decidua por defecto en la interfase endometriomiometrio, provocando una invasión profunda del trofoblasto. La clasificación del acretismo placentario engloba 3 tipos de placenta según el número de las capas comprometidas en la inserción anormal (Veliz y cols. 2018). La placenta accreta se adhiere al miometrio y se presenta hasta en un 75% de los casos. La placenta increta penetra al miometrio y se presenta hasta en 15%. La placenta percreta traspasa al miometrio, invade la serosa y órganos adyacentes y se presenta en 5% (Veliz y cols. 2018).

**Preeclampsia.** Es un desorden hipertensivo en la gestación (Abraham y Kusheleva 2019). Es la principal causa de mortalidad y se estiman prevalencia mundial de 2-8% en mujeres

gestantes. Los principales síntomas asociados son hipertensión arterial mayor a 140/90 mmHg y presencia de proteínas en orina >300 mg/24 h. El diagnóstico se establece después de la semana 20 de la gestación. A nivel placentario se presenta una remodelación incompleta de las arterias espirales uterinas, consecuentemente hay resistencia al flujo sanguíneo que repercute en el transporte de oxígeno y nutrientes hacia el feto (Costa y cols. 2015). Las consecuencias fetales de esta patología son restricción de crecimiento intrauterino, fallas en la frecuencia cardíaca y muerte (Abraham y Kusheleva 2019).

**Restricción de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacimiento.** Se considera una complicación común en el embarazo y se refiere a un crecimiento fetal deficiente. Esta condición se determina con base al peso por debajo del percentil 10, de acuerdo con la edad gestacional y es causa de mortalidad perinatal. Su prevalencia afecta de 3 a 9% de los embarazos en el mundo. Es caracterizada por fallas en la transferencia de nutrientes y oxígeno hacia el feto en desarrollo por parte de la placenta, cuya consecuencia deriva en crecimiento deficiente. Sus causas se atribuyen a una deficiente remodelación de arterias uterinas y perfusión restringida. Este efecto influye en el tamaño de la placenta y en su vascularización. Una alteración en la expresión de ácidos grasos, glucosa y aminoácidos en células del sincitiotrofoblasto contribuye en la reducción del transporte de nutrientes de la madre hacia el feto. Asimismo, un estado de hipoxia en el feto a causa de insuficiencia placentaria reduce el peso e impacta el desarrollo de sus órganos y su remodelación vascular (Costa 2015; Barbe y cols. 2019).

**Macrosomía.** Las causas de la macrosomía se atribuyen a varios factores, entre ellos el índice de masa corporal (IMC) antes de la gestación, el aumento excesivo de peso durante la gestación y la presencia de DMG. La intervención oportuna en el manejo de la gestante puede revertir modificaciones sobre el IMC antes del embarazo y el aumento de peso excesivo, lo cual contribuye a evitar efectos adversos (Agudelo-Espitia y cols. 2019). La macrosomía ocasiona complicaciones fetales: distocia de hombros, fracturas, asfixia al nacer y lesiones nerviosas, y complicaciones maternas: trauma vaginal y perineal, ruptura uterina, infección postparto y hemorragias (Guy y cols. 2017).

## 1.4 Cambios metabólicos y hormonales en la gestación

Diversas modificaciones metabólicas se presentan en la fisiología materna y el útero (Napso y cols. 2018; Medina-Pérez y cols. 2017). Al inicio del embarazo existe acumulación de grasa, seguido del desarrollo de un estado de resistencia a la insulina y el aumento de lipólisis en el tejido adiposo. Estos acontecimientos hacen posible que la glucosa y lípidos se encuentren disponibles para el feto (Zeng y cols. 2018; Kampmann y cols. 2019). Al inicio de la gestación normal, la glucosa materna en ayuno disminuye debido al suministro fetal y producción de hormonas placentarias, reduciendo la sensibilidad a la insulina y un aumento en la resistencia a la insulina (Mustad y cols. 2020). La glucosa es el sustrato principal para las necesidades energéticas del feto, su transporte placentario es pasivo por medio de transportadores de glucosa, GLUT2 y GLUT4 (Lyu y cols. 2018). La placenta acumula glucosa en forma de glucógeno que se moviliza ante altas demandas energéticas (Roberts y cols. 2020). Los ácidos grasos son fuente de energía para la formación de tejidos y órganos. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son almacenados en el sincitiotrofoblasto. Ellos favorecen la acumulación de grasa materna al incrementar la hiperfagia materna. Estos cambios conducen al desarrollo de dislipidemia materna fisiológica (Mustad y cols. 2020). Los cuerpos cetónicos funcionan como sustratos susceptibles a la oxidación frente a la carencia de glucosa, se incrementan en el ayuno y se movilizan a la placenta para suministro fetal a través del  $\beta$ -D-hidroxibutirato para asegurar el desarrollo cerebral embrionario (Zeng y cols. 2017). Los aminoácidos requieren de transportadores para entregarlos al feto a través del sincitiotrofoblasto y pasar a la circulación fetal para beneficiar el desarrollo embrionario (Zeng y cols. 2017).

A continuación, se describe algunas hormonas y su papel en la función uterina en la gestación.

**Leptina.** Se sintetiza por el adipocito y actúa sobre el receptor de leptina (LEPR). Otros sitios de producción de leptina son el endometrio, placenta y ovario. Sus funciones pleiotrópicas van relacionadas al metabolismo energético, regulación de la inmunidad y la fertilidad (Kalaitzopoulos y cols. 2021). En mujeres gestantes, la expresión de los receptores a leptina en el endometrio se asocia con la receptividad e implantación del embrión (Snirivasan y cols. 2021). Durante la implantación la unión de leptina a su receptor presente desde la etapa de desarrollo del blastocisto, su invasión al tejido luminal, proliferación celular y angiogénesis

Todas estas etapas en conjunto apoyan al desarrollo y crecimiento del embrión en desarrollo (Pérez-Pérez y cols. 2018). En la perra, la expresión de receptores a leptina en tejidos maternos y fetales es indispensable para la maduración folicular hasta el crecimiento placentario (Balogh y cols. 2015). El embarazo induce hiperleptinemia materna y se asocia con resistencia a la insulina y movilización de nutrientes del tejido adiposo materno para el feto en desarrollo. En mujeres gestantes, las disfunciones asociadas a los receptores de la leptina inducen preeclampsia y neonatos con restricción del crecimiento. La carencia de receptores de leptina muestra efectos en la función vascular y regulación de la presión arterial y crecimiento (Knecht y cols. 2021).

La expresión de leptina por parte de la placenta y el trofoblasto es estimulada por el  $17\beta$ -estradiol y es probablemente una causa de los niveles incrementados de leptina materna por la liberación de ésta, hacia la circulación materna (98%) y el resto a la circulación fetal (2%) (Valleau y Sullivan 2014; Gambino y cols. 2010). En las células del trofoblasto, la expresión de leptina es mediada por mecanismos autocrinos y paracrinos. En mujeres, las proteínas codificantes a leptina se localizan en sincitiotrofoblasto, células del endotelio vascular y tejidos materno-fetales. Desde el primer trimestre hasta el final del embarazo, existe una marcada expresión de leptina. La leptina promueve la invasión de los trofoblastos en la placenta. Ello sugiere un rol de la leptina como hormona estimuladora del crecimiento y su rol en el aporte de nutrientes (Maymó y cols. 2011).

**Adiponectina.** Es una adipocina secretada por el tejido adiposo blanco. Tiene funciones asociadas a la regulación del metabolismo energético y modula funciones en el tracto reproductivo y la placenta (Barbe y cols. 2017). Las propiedades biológicas de esta hormona están mediadas por dos receptores: AdipoR1 y AdipoR2 que comparten una homología similar en su secuencia de aminoácidos. La adiponectina sérica modula la sensibilidad a la insulina en la madre. Se ha reportado un incremento de la adiponectina al inicio de la gestación comparado con la adiponectina presente en la madre antes de la gestación (Mazaki-Tovi y cols. 2007). La adiponectina circulante disminuye en el embarazo avanzado y esto inhibe la señalización de insulina en placenta y reduce el transporte de aminoácidos limitando el crecimiento fetal (Vyas y cols. 2019). En controversia, la hiperadiponectinemia materna tiene efectos en embriones de mamíferos como la coneja, durante la implantación al reducir el contenido de lípidos y promover

la sensibilidad a la insulina y expresión de genes lipogénicos que disminuyen la adiponectina (Schindler y cols. 2017). Aye y cols., describen que la presencia de adiponectina en la placenta proviene de la madre y en la interfase materno fetal regula la señalización de la insulina y reducción del transporte de los aminoácidos que son importantes para el crecimiento fetal (Aye y cols. 2013). El AdipoR2 se expresa en los trofoblastos humanos (Jones y cols. 2013) y su expresión podría vincularse con la inactivación de la contractibilidad del miometrio durante el embarazo (Vyas y cols. 2019).

**Prolactina.** Inicialmente es producida por la pituitaria, sus niveles séricos aumentan durante el embarazo y disminuyen su concentración a mitad del embarazo cuando la placenta inicia su propia producción. Los valores máximos de prolactina (PRL) se alcanzan durante el parto para promover la lactancia (Napso y cols. 2018; Borba y cols. 2018). Otros sitios de producción extrapituitaria son la decidua, ovario, próstata, glándula mamaria, tejido adiposo, cerebro y células inmunitarias, aunque la PRL tiene diferente peso molecular y bioactividad (Borba y cols. 2018). Por su parte, la placenta produce moléculas similares a la PRL con diversas isoformas conocidas como: proliferina (PLF), y proteína relacionada a la proliferina (PRP) (Freeman y cols. 2000). Puede actuar como hormona y citosina al modular el sistema inmune. Tiene capacidad inhibitoria sobre los linfocitos B autorreactivos, para promover autoinmunidad y su secreción es estimulada por diversas interleucinas como la IL-6. El receptor de prolactina (PRL-R) es un miembro de la superfamilia de receptores de citocinas / hematopoyéticos tipo 1. Se expresa en el sistema inmunológico (monocitos, linfocitos, macrófagos, células natural killer, granulocitos y células epiteliales tímicas). La activación del PRLR regula proliferación, diferenciación, secreción y supervivencia de células inmunes. La prolactina ha sido asociada enfermedades autoinmunes e hipotiroidismo (Borba y cols. 2018). Estructuralmente la PRL, la hormona de crecimiento (GH) y lactógeno placentario son similares mostrando afinidad por mismos receptores (Napso y cols. 2018). La hiperprolactinemia se asocia con infertilidad y menor número de embriones (Sirohi y Singh 2018). El Lactógeno placentario (LP) también llamada somatotropina coriónica. Es un miembro de la familia de genes de la hormona de crecimiento / prolactina (Jeckel y cols. 2018). Esta hormona puede aumentar sus niveles hasta 30 veces durante la gestación (Zeng y cols. 2017). El LP se produce en las células gigantes en ratas, y en humanos es sintetizado por el sincitiotrofoblasto. El LP no posee un receptor en

específico, pero interactúa con el receptor de prolactina (Sibiak y cols. 2020). Esta hormona promueve el transporte, maduración placentaria y el crecimiento fetal (Freemark 2010). Concentraciones circulantes reducidas de esta hormona se asocian a la restricción de crecimiento intrauterino en ovejas y humanos. Jeckel y cols. reportan al LP como promotor del crecimiento fetal. El déficit de la hormona afecta la expresión de factores de crecimiento insulínico 1 y 2 (IGF1 e IGF2) y los transportadores de aminoácidos en la placenta en el primer tercio de la gestación (Jeckel y cols. 2018).

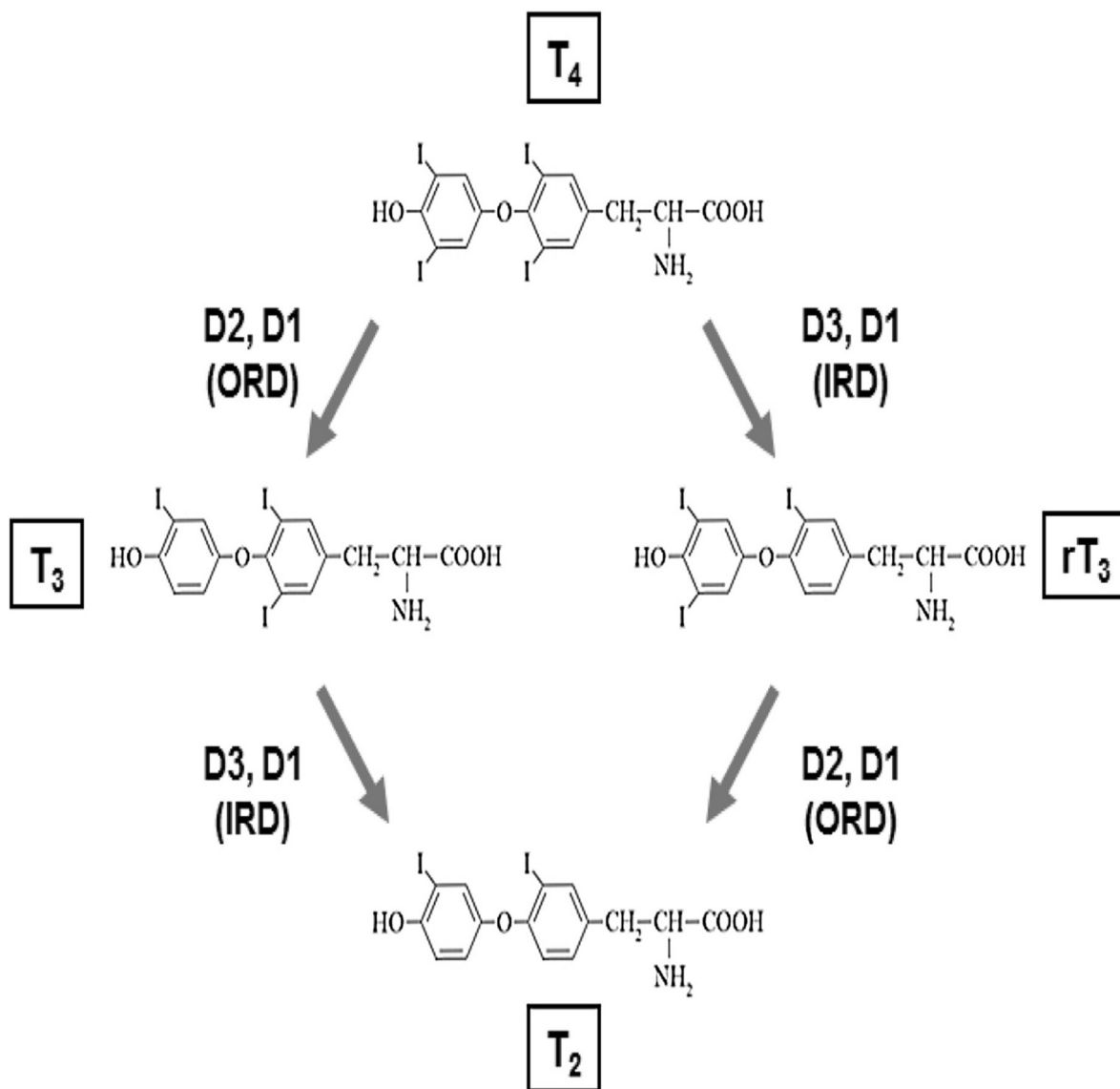
## 1.5 Generalidades de las hormonas tiroideas

La glándula tiroides se localiza en humanos entre el primer y segundo anillo del cartílago traqueal, su estructura está formada por dos lóbulos laterales unidos por la porción del istmo ubicado a la mitad de cada lóbulo (Nilsson y Fagman 2017). La glándula tiroides está formada por células diferenciadas conocidas como tirocitos, su función principal es producir hormonas tiroideas (tiroxina,  $T_4$ , y 3,3'-5 triyodotironina,  $T_3$ ) (De la vieja y Santiseban 2018; Nilsson y Fagman 2017). La síntesis de estas hormonas en el tirocito requiere de un micronutriente, el yodo ( $I^-$ ) suministrado a través de la dieta (De la vieja y Santiseban 2018), el cual ingresa a la tiroides por el simportador NIS ( $Na^+/I^-$ ) y la proteína pendrina que se localizan en la membrana basolateral del tirocito y translocan el  $I^-$  a la membrana apical. Posteriormente, el  $I^-$  bajo una serie de reacciones es incorporado en presencia de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y peroxidasa tiroidea (TPO) a la prohormona tiroglobulina. Este mecanismo deriva en el acoplamiento de yodotirosinas a yotironinas, por la unión covalente del  $I^-$  a la tiroglobulina. Durante la producción y síntesis de  $T_3$  y  $T_4$ , también se biosintetizan otras hormonas como la monoyodotirosina, (MIT), diyodotirosina (DIT) y yodotironinas ( $rT_3$ ;  $T_3$  reversa). Estas hormonas también poseen funciones importantes en el desarrollo y evolución (Nilsson y Fagman 2017) y requieren la presencia de enzimas desyodasas, que eliminan átomos de yodo del anillo interior o exterior, por ejemplo, la desyodación del anillo exterior de  $T_4$  activa y genera la formación de  $T_3$  y la desyodación del anillo interno de  $T_4$ , es resultado de la formación de ( $rT_3$ ) (Figura 4; Van Der Spek y cols. 2017).

La tiroglobulina yodada se internaliza al tirocito a través de endocitosis. Consecuentemente, la liberación propia de las hormonas tiroideas a la circulación fuera del tirocito es favorecida por la presencia de proteínas transportadoras de monocarboxilato 8 y 10 (MCT 8, MCT10), transportadores de aminoácidos de tipo L no específicos 1 y 2 (LAT1 y LAT2), y proteínas transportadoras de aniones orgánicos 1c1 (OATP1c1) (Nilsson y Fagman 2017; Liu y cols. 2019). La biogénesis y liberación de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> es controlada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Nilsson y Fagman 2017) y se regula por un mecanismo de retroalimentación negativa por el eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides. Este mecanismo inicia en el hipotálamo por la liberación de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que estimula a la hipófisis para secretar TSH (también llamada tirotrópina). La TSH estimula directamente la glándula tiroides para producir y liberar hacia torrente circulatorio a T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. Los cambios en los niveles circulantes de las hormonas son detectados en la hipófisis. Los niveles bajos de hormonas tiroideas favorecen la liberación de TSH y los niveles altos de hormonas tiroideas disminuyen su secreción, por lo tanto, el rol de TSH durante la producción de hormonas tiroideas es crítico como activador o inhibidor de la tiroides (Soto y Verbeke 2015). Una vez en circulación, las T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> se dirigen a órganos blanco como el páncreas, corazón, hueso, hígado cerebro, tiroides, riñón, músculo y ojo, entre otros (Liu y cols. 2019).

La T<sub>4</sub> se encuentra en mayor proporción que T<sub>3</sub> y es la hormona inactiva; mientras que, la T<sub>3</sub> es la principal forma activa a nivel celular responsable de la mayoría de las acciones biológicas (Liu y cols. 2019). La biodisponibilidad de las hormonas tiroideas por la tiroides y la presencia de desyodasas en diferentes tejidos influyen en los niveles circulantes de T<sub>3</sub>. La desyodasa tipo 1 (D1) se expresa en el hígado, pituitaria, riñón y tiroides, la desyodasa tipo 2 (D2) en el retículo endoplásmico de la célula de algunos órganos como el cerebro, tejido adiposo marrón, pituitaria, células inmunes innatas, músculo esquelético y placenta. La desyodasa tipo 3 (D3) se expresa ampliamente en la membrana plasmática, la placenta, neuronas y cerebro. La expresión de D2 y D3 tiene importancia porque asegura la disposición de hormonas en los tejidos (Van Der Spek y cols. 2017).





**Figura 4.** Proceso de desyodación de las isoformas de las hormonas tiroideas por las desyodasas. IRD: desyodación del anillo interno; ORD: desyodación del anillo externo, D1, D2 y D3: desyodasas 1, 2 y 3, T<sub>4</sub>: tiroxina, T<sub>3</sub>: triyodotironina, T<sub>2</sub>: diyodotironina, rT<sub>3</sub>: T<sub>3</sub> reversa. Tomado de Van Der Spek y cols. 2017.

Las hormonas tiroideas poseen mecanismos de acción que dependen de la capacidad de unión a receptores de hormona tiroidea (TR) para promover vías de señalización y activar factores de transcripción. Los receptores de hormonas tiroideas son: TR $\alpha$  y TR $\beta$  modulados por genes *c-erbA $\alpha$*  y *c-erbA $\beta$*  del cromosoma 17 y 3, respectivamente. Sus principales isoformas corresponden a TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1 y TR $\beta$ 2 y se unen a las hormonas tiroideas con una expresión

tejido-específica pueden regular la actividad transcripcional en asociación con otros receptores nucleares como el receptor retinoide X (RXR), subtipos de receptores del ácido retinoico y receptor de la vitamina D (VDR) para formar heterodímeros. Estas asociaciones heterodiméricas pueden regular la expresión de genes blanco por unión a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) ubicadas en regiones reguladoras, conocidas como elementos de respuesta de la hormona tiroidea (TRE). Las acciones de las hormonas tiroideas también ocurren a través de su interacción con el receptor de integrina  $\alpha v \beta 3$  modulando las vías de señalización de las proteínas quinasa activadas por mitógeno/cinasas extracelulares (MAPK/ERK 1/2) y desencadenando múltiples procesos fisiológicos (Liu y cols. 2019).

Las alteraciones relacionadas con la síntesis de las hormonas tiroideas inducen disfunciones tiroideas como el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. El hipertiroidismo se caracteriza por sintetizar y excretar hormonas tiroideas en exceso, aunque su prevalencia es baja con afectación del 1% de la población general y 0.4 % en los embarazos (Alemu y cols. 2016). En el hipotiroidismo hay una deficiencia de hormonas tiroideas, su diagnóstico toma como base el hallazgo de concentraciones séricas altas de TSH y bajas concentraciones de hormonas tiroideas con relación al rango normal de referencia (Chiovato y cols. 2019). El hipotiroidismo subclínico, el cual se caracteriza por altas concentraciones de TSH con niveles séricos normales de tiroxina libre (FT4) puede progresar a hipotiroidismo clínico, con la evidente disminución de hormonas tiroideas (Biondi y cols. 2019). El hipotiroidismo primario es resultado de la tiroiditis autoinmune o deficiencia de yodo (Biondi y cols. 2019). La tiroiditis autoinmune se explica por una producción propia del individuo de anticuerpos que reaccionan contra proteínas de la tiroides que son clave en el tirocito, como la tiroglobulina y TPO propiciando la destrucción y pérdida de la funcionalidad en la glándula (Silva y cols. 2019). Las manifestaciones sintomáticas son inespecíficas, pueden ser de leves a moderadas, incluyen la ganancia de peso, fatiga, falta de concentración, alteraciones en estado de ánimo y alteraciones del ciclo menstrual (Biondi y cols. 2019). Las mujeres, en edad reproductiva y con situación de embarazo, tienen una prevalencia hipotiroidismo clínico y subclínico de 0.3% y 4.3%, respectivamente (Silva y cols. 2018).

## 1.6 Hormonas tiroideas en el embarazo

Se han descrito factores asociados que complican la valoración del estado tiroideo durante el embarazo, tales como los períodos críticos de tiempo en los que se suministra hormona tiroidea para el desarrollo de la tiroides fetal, puntos de ajuste relacionados al rango de referencia en los niveles de TSH y T4F, hasta la contribución de la placenta por la secreción incrementada de hGC, que impacta la estimulación de la tiroides en el primer trimestre de la gestación (Fitzgerald y cols. 2022). Desde el inicio de la gestación, la madre provee hormonas tiroideas al feto por vía placentaria. Las mayores demandas de hormonas tiroideas se alcanzan en la semana 20 de la gestación y persisten hasta el término (Alemu y cols. 2016; 2020). En el feto, la glándula tiroides es detectable a partir de la cuarta semana de la gestación y comienza la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, que es completamente funcional hasta el segundo mes posterior al nacimiento (Eng y Lam 2020). La necesidad de proveer hormonas tiroideas al feto antes de la funcionalidad de su propio eje requiere de la expresión de moléculas de transporte, proteínas de unión y actividad de enzimas que se expresan en el útero y placenta. El aporte y biodisponibilidad de hormonas tiroideas al feto, depende de la actividad de la D3 y D2 y la expresión de TR en la placenta (Figura 5; Silva y cols. 2018). El útero de la coneja expresa isoformas de los TR, así como receptores a TSH (Rodríguez-Castelán y cols. 2017; Van Der Spek y cols. 2017). La hGC sintetizada en la placenta se une al receptor de TSH para activar el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y estimular la síntesis de T<sub>4</sub>. Los aumentos de T<sub>4</sub> son suficientes para ejercer estimulación de la globulina de unión a tiroxina (TBG) en el hígado y de los estrógenos para inducir el incremento de las hormonas tiroideas durante el primer trimestre de la gestación y un máximo entre la semana veinte y veinticuatro debido a estimulación y liberación de la HCG por la placenta. (Figura 5; Choksi y cols. 2003; Silva y cols. 2018; Fitzgerald y cols. 2022). Cabe mencionar, que el efecto tirotrófico de la hGC es bajo en comparación con estímulo de TSH, aunque este efecto estimulador resulta más significativo en este período. Así mismo, la funcionalidad del eje materno es importante en la función reproductiva, la fertilidad y el desarrollo fetal.

## 1.7 Hipotiroidismo y gestación

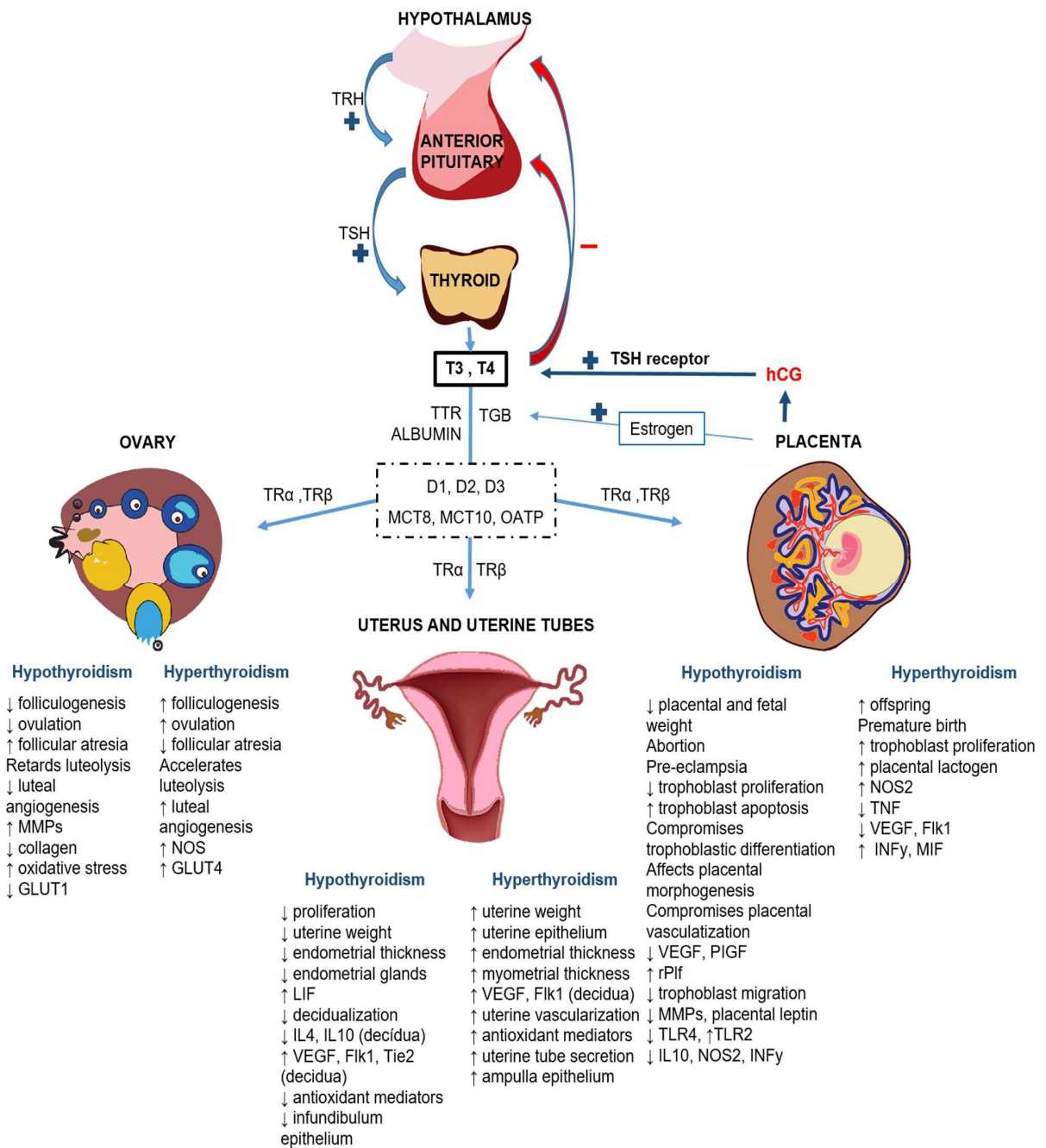
La disfunción tiroidea disminuida puede resultar en importantes consecuencias patológicas en la madre y el feto. Las complicaciones maternas derivan en tiroiditis, desprendimiento de placenta, partos prematuros, anemia, abortos espontáneos, preeclampsia, incremento del riesgo de cesárea, hemorragia postparto y restricción del crecimiento intrauterino. Las consecuencias en el recién nacido son síndrome de dificultad respiratoria neonatal, bajo peso, morbilidad y mortalidad perinatal, incrementa el riesgo de ingreso a terapia intensiva, anomalías congénitas y posteriormente retraso mental (Silva y cols. 2019; Mahadik y cols. 2020). Las concentraciones de las hormonas tiroideas a causa del hipotiroidismo en la gestación afectan la morfofisiología útero-placentaria (Silva y cols. 2018). A continuación, se mencionan los efectos de las hormonas en las etapas de la gestación.

**Implantación (adhesión, migración).** En modelos animales, la reducción de la síntesis de hormonas tiroideas afecta la implantación y decidualización, con alteraciones en el desarrollo de vasos sanguíneos y células inmunes (Silva y cols. 2012). La carencia de hormonas tiroideas y el exceso de TSH, incrementa los niveles de expresión de LIF, molécula importante en la implantación. También hay una menor expresión de interleucinas (IL-4 e IL-10) en células deciduales. En ratas gestantes hipotiroideas se reporta disminución del área decidual y aumento de VEGF, pero sin efectos sobre la vascularización sanguínea (Silva y cols. 2018).

**Placentación.** Las hormonas tiroideas participan en el desarrollo y proliferación placentaria en etapas tempranas de la gestación, al regular la invasión del trofoblasto (Kiran y cols. 2019). Las hormonas tiroideas están implicadas en el desarrollo y enfermedades de la placenta por ser importantes moduladoras del proceso inflamatorio (Chen y cols. 2015). En cultivos celulares, la inadecuada disponibilidad de hormona condiciona a la disminución de la función endocrina del trofoblasto (Maruo y col. 1991). En ausencia de hormonas tiroideas, las células del sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto reducen su proliferación, diferenciación y capacidad invasiva. Este hecho explica en parte, a los abortos, muerte fetal y la preeclampsia (Silva y cols. 2018).

**Crecimiento fetal.** La T4 participa en la organogénesis, asegura el desarrollo cerebral, crecimiento, maduración y vascular (Sreelatha y cols. 2018). En ratas se reporta que, ante la

carencia de hormonas tiroideas, incrementa la capa de células gigantes y células productoras de glucógeno, expresión reducida de MMP2 y MMP9, trascendentales para la vascularización de la interfase materno-fetal al comprometer la adecuada migración de dichas células. Por otra parte, una disminución de factores angiogénicos como VEGF y factor de crecimiento placentario (PGF) en ratas compromete a una menor cantidad de vasos sanguíneos fetales y consecuentemente la reducción del peso tanto de la placenta como del feto (Silva y cols. 2018).



**Figura 5.** El eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) y sus efectos en el hipo e hipertiroidismo sobre la morfo-fisiología del ovario, útero, tubos uterinos y placenta. Mecanismo de liberación de hormonas tiroideas desde la regulación del eje HPT. Niveles elevados de estrógenos durante la gestación estimulan la producción de la globulina de unión a tiroxina (TBG) en hígado e incrementan la concentración sérica de hormonas tiroideas. T4: tiroxina, T3: triyodotironina, TBG: globulina de unión a tiroxina, TTR: transtirretina, D: desyodasas, MCT8, MCT10 y OATP: son proteínas transportadoras de membrana, TR y TR: son receptores nucleares tiroideos. Tomado y modificado de Silva y cols. 2018.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Hipotiroidismo y peso al nacimiento

En mujeres, el adecuado crecimiento y desarrollo fetal intrauterino es indicador del peso al nacimiento. El peso del neonato depende de la función tiroidea materna, expresión enzimática y los efectos tirotrópicos de la hGC (Vrijkotte y cols. 2017). El hipotiroidismo no diagnosticado y tratado provoca bajo peso al nacimiento de los neonatos (Sahay y Nagesh 2012). La morfología y morfometría placentaria de mujeres gestantes y ratas hipotiroideas afectan la estructura histológica relacionada al tamaño y grosor placentario, el cual disminuye y, consecuentemente, afecta el peso de la placenta (Kumari y cols. 2016). En ratas, el hipotiroidismo reduce el peso fetal y genera placentas pequeñas con menor cantidad de vasos sanguíneos y menor expresión de promotores de angiogénesis (VEGF y PGF). Las fallas en la vascularización placentaria son las principales causas en la reducción de peso. La placenta de ratas hipotiroideas aumenta las células productoras de glucógeno y células gigantes, además tienen expresión reducida de metaloproteinasas y leptina placentaria, la cual tiene impacto en el crecimiento fetal y la organogénesis (Silva y Serakides 2012; Briffa y cols. 2015).

El bajo peso en el hipotiroidismo materno también es vinculado a inadecuada transferencia transplacentaria y desarrollo anormal del músculo esquelético (Shields y cols. 2011). Las acciones de T3 sobre la mineralización de los huesos y remodelación ósea se muestran reducidas en el bajo peso (Bassett y cols. 2008). En nuestro grupo de trabajo, se encontró que las conejas gestantes hipotiroideas presentan embriones con menor diámetro abdominal (Rodríguez- Castelán y cols. 2019b) y menor peso fetal al día 20 de la gestación (Picazo-Pavón en proceso). Las razones de ello están aún en estudio.

## 2.2 Leptina, adiponectina, prolactina e hipotiroidismo

La gestación conlleva a cambios que impactan la función de las hormonas tiroideas (Eom y cols. 2022), regulando concentraciones de otras hormonas como las relacionadas al metabolismo y desarrollo placentario (leptina, adiponectina y prolactina). Estas hormonas emiten señales hacia el principal eje regulador hipotálamo hipófisis-tiroides para su secreción y acción metabólica en los diferentes órganos (Mullur y cols. 2014).

**Leptina.** El hipotiroidismo en humanos aumenta las concentraciones de leptina (Chen y cols. 2016). De igual manera, en perros hipotiroideos se ha reportado concentraciones aumentadas de leptina (Mazaki-Tovi y cols. 2010). Sin embargo, en ratas (Karakoc y cols. 2004) y conejas (Rodríguez-Castelán y cols., 2018) con hipotiroidismo inducido no se han encontrado diferencias en las concentraciones de leptina. Respecto al receptor de leptina, las hormonas tiroideas aumentan su expresión en los hepatocitos de carpas afectando la actividad de enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa (Lu y cols. 2015). Mientras que el hipotiroidismo parece reducir la activación del receptor de leptina en su isoforma larga presente en el hipotálamo, haciendo que la inyección de leptina no reduzca el apetito (Calvino y cols. 2012). Aun sabiendo que la leptina es un regulador de la secreción de TRH y TSH, los estudios que describen la correlación de los niveles leptina en el hipotiroidismo no son concluyentes. Sin embargo, también se puede considerar el impacto del tejido adiposo en la concentración sérica que en humanos se describe como proporcional a la masa grasa (Mullur y cols. 2014).

**Adiponectina.** La disfunción tiroidea en el hipotiroidismo induce cambios metabólicos. En humanos, uno de los signos de la carencia de T3 es el aumento de peso corporal con modificaciones en parámetros bioquímicos, tales como el aumento de lípidos y lipoproteínas (triglicéridos, colesterol de alta densidad, (HDL) y colesterol de baja densidad (LDL). Dichas modificaciones a su vez se asocian al metabolismo de la glucosa, insulina y del propio tejido adiposo. Este tejido por ser una fuente secretora de adipocinas puede inducir aún más el almacenamiento de energía (Yu y cols. 2006). Las hormonas tiroideas y adiponectina están asociadas al peso. El hipotiroidismo se asocia con niveles bajos de adiponectina (Yu y cols. 2006; Aydodan y cols. 2013; Seifi y cols. 2013) y baja expresión de sus receptores en el tejido adiposo de ratas Sprague-Dowley (Seifi y cols. 2013). Aunque el papel de las hormonas tiroideas



sobre la regulación de adiponectina no es claro, un posible mecanismo de acción ha sido planteado. Las hormonas tiroideas pueden unirse a los elementos de respuesta (TRE) y formar heterodímeros con RAR y RXR e inducir la expresión de genes (Yu y cols. 2006). De manera similar ocurre una disminución de los receptores de adiponectina en la DM2 y la obesidad (Nigro y cols.2014) en contraparte, la disminución de esta hormona circulante frena el crecimiento y desarrollo del ciclo celular (proliferación celular) de células cancerígenas y promueve apoptosis de estas, debido a esto se destacan sus propiedades protectoras contra el cáncer endometrial (Cong y cols. 2007).

**Prolactina.** La secreción de prolactina se rige bajo el control del hipotálamo por la secreción del factor inhibidor de la prolactina, el péptido inhibidor vasoactivo (VIP) y la TRH en respuesta a los niveles de prolactina (Bahar y cols. 2011). El hipotiroidismo se ha asociado con hiperprolactinemia en mujeres y es causa de trastornos reproductivos en la mujer (Sharma y cols. 2016; Delitala y cols. 2019). El aumento de la prolactina se vincula con la estimulación de TRH, a las células lactotrópicas que expresan receptores membranales a esta hormona liberadora que estimulan la producción de prolactina (Silva y cols. 2018; Sirohi y Singh 2018). El hipotiroidismo farmacológico inducido con propiltiouracilo aumenta la expresión de mRNA del PRL-R en diferentes órganos (Tiong y cols. 1992). En ratas gestantes hipotiroideas, se ha observado una disminución en las concentraciones de lactógeno placentario en la placenta (Kent y cols. 2022).

**Interacciones hormonales y metabólicas en la gestación.** En este periodo es importante destacar el papel del tejido adiposo como regulador metabólico. En este sentido, la adiposidad visceral se considera un factor de riesgo para la instauración de enfermedad metabólica con bajos niveles de adiponectina. El incremento de adiposidad es un reflejo de inflamación crónica de bajo grado manifestada por la disminución de adiponectina. Por su parte, los niveles bajos de adiponectina se asocian a la liberación aumentada de otros marcadores proinflamatorios como el  $TNF\alpha$ , IL-6, PCR y especies reactivas de oxígeno (Booth y cols. 2016). La adiponectina puede regular la homeostasis de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina a través de la unión a sus receptores ADIPOR1 y ADIPOR2. Ello conlleva a la activación de vías de señalización reguladas por la cinasa dependiente de monofosfato de

adenosina (AMPK) y receptor activado por el proliferador de peroxisomas  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). Así la reducción de adiponectina puede llevar a resistencia a la insulina (Yadav y cols. 2013). A su vez, la insulina como se mencionó anteriormente es un indicador de la glucosa disponible en la interfase materno fetal que contribuye al crecimiento fetal (Murphy y cols. 2008). En la placenta donde la adiponectina no afecta el crecimiento fetal, pero induce disfunción placentaria y alteraciones en el metabolismo de los triglicéridos, puede inhibir la sensibilidad a la insulina local, transporte de glucosa y aminoácidos que al no estar disponibles para el feto disminuyen el peso fetal (Shrestha y cols. 2022).

La leptina es el vínculo entre el estado nutricional y los procesos de alta demanda energética como la gestación. Este vínculo es importante para asegurar el crecimiento inicial de la placenta, desarrollo del embrión y crecimiento de los tejidos. Pérez-Pérez y colaboradores mencionan que los niveles óptimos circulantes de leptina conllevan a un embarazo normal exitoso. Sin embargo, la sobreabundancia o deficiencia de leptina depende de la presencia del receptor. De manera que los niveles altos pueden desencadenar preeclampsia y diabetes mellitus gestacional y los niveles bajos aborto recurrente, pero no se ha descrito claramente si puede generar restricción de crecimiento intrauterino. La razón de esto puede ser explicada por el hallazgo de un polimorfismo de un solo nucleótido (LEP-2548G/A) que tiene en común y está asociado al desencadenamiento de estas enfermedades durante el desarrollo gestacional (Pérez y Pérez y cols. 2018). Aunado a esto, la leptina, al inicio de la gestación, desencadena también un grado de resistencia a la leptina por la alta demanda energética, producción de grasa corporal y producción de leptina placentaria (Briffa y cols. 2015).

El metabolismo de glucógeno en el útero ha sido descrito en el modelo del visón americano para explicar el papel del glucógeno durante las etapas de peri y post implantación embrionaria. La síntesis y movilización de glucógeno respalda la supervivencia embrionaria y regulada por hormonas. En este proceso la insulina incrementa la síntesis de glucógeno e incrementa la abundancia de receptores a insulina para una mayor captación de glucosa. Por su parte el estradiol regula también la síntesis de glucógeno en ratas y conejas y la degradación es mediada por la progesterona (Hodonu y cols. 2019).

### 3. JUSTIFICACIÓN

El peso al nacimiento se considera un indicador de la salud del feto (Pérez-Pérez y cols. 2020). Las prevalencias asociadas al bajo peso a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportan de un 15-20%. El inadecuado suministro de nutrientes y escaso desarrollo del flujo sanguíneo placentario son causas asociadas al bajo peso, así como el tabaquismo y enfermedades metabólicas incrementan aún más el riesgo de bajo peso (Schiavinatto y cols. 2021). La nutrición fetal y desarrollo placentario depende de diversas hormonas como son la leptina, adiponectina y prolactina las cuales regulan la entrada de glucosa, la angiogénesis y la migración del trofoblasto (Schindler y cols. 2017; Ruiz-Palacios y cols. 2017; Jeckel y cols. 2018; Snirivasan y cols. 2021; Knecht y cols. 2021). De igual manera, las hormonas tiroideas regulan el desarrollo fetal y placentario en el útero gestante al actuar sobre factores de crecimiento (Forhead y Fowden 2014; Chen y cols. 2015). Se ha reportado que mujeres hipotiroideas pueden desarrollar bebés con menor talla (Arbib y cols. 2017), desprendimiento de la placenta, restricción del crecimiento intrauterino. En ratas, el hipotiroidismo reduce el peso de los críos (Silva y Serakides 2012) y en conejas ocurre una disminución del diámetro abdominal (Rodríguez-Castélan y cols. 2016) y menor peso de los fetos en el día 20 de la gestación (Picazo-Pavón, Tesis de maestría 2023). Sin embargo, aún se desconocen los efectos del hipotiroidismo en la leptina, adiponectina y prolactina, el ADIPOR1, ADIPOR2, PRL-R y el contenido de glucógeno en los sitios de implante y su contribución al bajo peso fetal. Considerando, que las hormonas tiroideas regulan los niveles circulantes y la expresión de sus receptores de manera diferencial, (Tiong y cols. 1992; Calvino y cols. 2012; Seifi y cols. 2013; Sirohi y Singh 2018; Kent y cols. 2022) además de la nutrición fetal se podría pensar que afecten el crecimiento fetal. Por lo que la propuesta del presente estudio es que el bajo peso fetal inducido por el hipotiroidismo se asocia con alteraciones en la concentración sérica de leptina, adiponectina y prolactina y expresión de receptores hormonales (ADIPOR1, ADIPOR2 y PRL-R) y el contenido de glucógeno en la interfase materno-fetal.

## 4. HIPÓTESIS

En conejas gestantes de 20 días:

1. El hipotiroidismo modifica los niveles séricos de adiponectina, prolactina y leptina.
2. El hipotiroidismo induce una menor expresión de receptores a adiponectina y prolactina en la interfase materno-fetal de fetos con bajo peso.
3. El hipotiroidismo disminuye el contenido de glucógeno en la interfase materno-fetal de fetos con bajo peso.

## 5. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

Determinar el efecto del hipotiroidismo sobre los niveles séricos de las hormonas, adiponectina, prolactina y leptina en conejas gestantes, la expresión de sus receptores en la interfase uterina de fetos con bajo peso y el contenido de glucógeno en el día 20 de la gestación.

### **Objetivos específicos:**

1. Cuantificar el contenido de glucógeno en la interfase materno-fetal mediante espectrofotometría en las conejas controles e hipotiroideas de 20 días de gestación.
2. Cuantificar los niveles séricos de adiponectina, prolactina y leptina mediante ELISA en conejas controles e hipotiroideas de 20 días de gestación.
3. Determinar la inmunolocalización del receptor de adiponectina 1, receptor de adiponectina 2 y receptor de prolactina en la interfase uterina de fetos con normo y bajo peso de conejas controles e hipotiroideas de 20 días de gestación mediante inmunohistoquímica
4. Cuantificar la expresión del ADIPOR1, ADIPOR2 y el PRL-R mediante Western blot.

## 6. METODOLOGÍA

**Animales.** Para llevar a cabo este estudio, se usaron doce conejas de la especie *Oryctolagus cuniculus* de la raza Chinchilla, con 6 meses de edad. Previo y durante al tratamiento se mantuvieron en condiciones estándar con ciclos de luz y oscuridad: 16 h/8 h de luz a una temperatura de  $22 \pm 2$  °C y se alojaron en jaulas individuales en el área de bioterio del Centro Tlaxcala Biología de la Conducta de la Universidad Autónoma de Tlaxcala. Los animales se dividieron en dos grupos y fueron designados como: control gestante (n=6) e hipotiroidea gestante (n=6). Para conseguir la gestación, las hembras copularon machos expertos por cuatro veces de manera continua (día 0). El hipotiroidismo fue inducido mediante la administración del fármaco metimazol sódico (Sigma) disuelto en agua potable. Se proporcionó para su ingestión vía oral, como agua de bebida a una concentración de 0.02 % (10 mg/kg) durante 30 días (días 10 no gestante y 20 días gestante). El fármaco a esta concentración reduce los niveles de T3 y T4 (Espíndola-Lozano y cols. en escritura). Al término del tratamiento los animales fueron eutanizados con pentobarbital sódico (60 mg/kg). El Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Tlaxcala aprobó este diseño experimental. Las conejas se alimentaron con dieta en pellets Cre-C (Alimentos balanceados Pénjamo SA de CV) proporcionando 120 g en conejas vírgenes y 300 g en conejas gestantes. Agua *ad libitum* fue administrada para grupo control.

**Sitios de implante y peso fetal.** Para obtener los tejidos utilizados en este estudio, la región o zona anatómica del útero con implante, (interfase uterina) fue designada como la porción de tejido donde se implantó y desarrollo el feto. Se recolectaron exclusivamente tejidos con las interfases uterinas donde se alojaron fetos. Para obtenerlos, primero se realizaron cortes transversales en cada sitio donde los fetos se encontraban albergados en su interior a lo largo de cada uno de los cuernos uterinos. Después se extirpó el saco amniótico que contenía al producto fetal y, finalmente, el feto fue extraído. Mediante una balanza Accuris se registró el peso en gramos de cada feto, clasificándolos en bajo-peso (BP; < 4.59 gr) y normo-peso (NP; >4.60 gr).

**Cuantificación de glucógeno.** Se utilizó una porción aproximada de 0.12 gr de tejido de útero con implante, el cual fue procesado en frío para su análisis. En dos tubos ependorf, pesados previamente se adicionó 300 ml de HCl e NaOH 2N respectivamente y se depositó en cada uno la porción de tejido uterino, con ayuda de un pistilo se trituro la solución junto con el tejido hasta obtener un homogenado. Posteriormente, los tubos se colocaron en baño María para su hidrólisis a 98° C durante una hora con agitación constante. Realizado lo anterior, cada uno de los tubos se centrifugaron a 3500 rpm por 10 minutos; el sobrenadante obtenido fue separado en otro tubo frío para medir la cantidad de glucosa oxidada con un kit de Glucosa PAP SL, (ELITech Clinical Systems). Para esta parte, se tomaron 500 µl de solución de trabajo del kit con 5 µl de solución estándar y 500 ul de solución de trabajo y 5 µl del sobrenadante (provenientes del NaOH y HCl) de cada una de las muestras a medir por duplicado. Tales mezclas se colocaron en tubos ependorf, y posteriormente fueron incubados a 37° C por 10 minutos temperatura ambiente. Para medir la absorbancia de cada una de las muestras se utilizó un espectrofotómetro (RIELE Photometer 5010V+) y se calculó la concentración de glucosa a través de la fórmula:  $[\text{absorbancia de la muestra}/\text{absorbancia de estándar}] \cdot [5.5 \text{ nM}] \cdot [\text{volumen estándar}] \cdot [\text{volumen total}] \cdot [\text{volumen total}/\text{volumen de la muestra}]/\text{peso del tejido} \cdot 100$ .

**Medición de hormonas en suero.** Para la determinación de leptina, adiponectina y prolactina, se extrajo muestra de sangre por punción cardíaca. La sangre se depositó en tubos (Vacutainer tapón rojo) hasta la formación del coágulo. Posteriormente, se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos. El suero obtenido se almaceno a -20°C hasta su análisis. Para determinar la concentración de hormonas en el suero de las conejas gestantes se utilizó Rabbit LEP ELISA Kit, (Código ERB0072) Fine Test, para leptina; Rabbit ADP/Acp30 Elisa Kit (Código ERB0002) Fine Test, para adiponectina y Rabbit PRL ELISA Kit (Código ERB0102) Fine test para prolactina. Las muestras fueron descongeladas y los reactivos preparados y homogeneizados antes de su análisis. Se trazó una curva estándar por cada determinación. Se utilizó una microplaca recubierta con los antígenos, (por cada hormona medida) la cual fue proporcionada por el kit. La microplaca fue sometida a lavados con solución buffer contenida en el mismo kit. Posteriormente, se colocaron cada uno de los estándar, control y muestras por duplicado. Se adicionó la muestra y el anticuerpo marcado con biotina y al blanco tampón de dilución. Después, se agregó la solución de trabajo y la placa fue recubierta y se incubó a 37° C.

La reacción se detuvo, por la adición de la solución de paro, según el gradiente de color de los estándares. Finalmente se midió la densidad óptica a 450 nm (MultiSkan FC, Thermo Scientific) y se calculó la concentración.

**Inmunohistoquímica para AdipoR1, AdipoR2 y PRL-R.** Las porciones de tejido de la interfase uterina de los fetos con normo y bajo peso de conejas controles e hipotiroideas grávidas (20 días) fueron fijados en una solución de Bouin-Duboscq por 12 h. Los tejidos fueron deshidratados con alcoholes en concentración ascendente (60-100%) e incluidos en parafina. Con un micrótopo se realizaron cortes transversales de útero a 5µm y se colocaron 6 cortes en una laminilla. Los cortes de tejido se observaron al microscopio para el posterior análisis histológico. Tres laminillas de tejido de conejas fueron utilizadas para realizar la técnica de inmunohistoquímica con el método de avidina-biotina-peroxidasa (ABC), donde los cortes, ya hidratados, se incubaron en una solución buffer de citratos (pH= 6) durante tres noches. Posteriormente, los cortes se incubaron con los anticuerpos primarios para ADIPOR1 (ab70362; 1:50 de Abcam), ADIPOR2 (ab231051; 1:100 de Abcam) y PRL-R (EPR7184(2); ab170935; 1:20 de Abcam) en una cámara húmeda a 4°C durante una noche. Seguido de ello, los cortes se incubaron con el anticuerpo secundario mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357 (1:250 de Santa Cruz, Biotechnology, Inc.) durante 1 h a temperatura ambiente. Después, los cortes se lavaron con una solución buffer de fosfatos (PBS; pH= 7.2) y se incubaron con el complejo ABC durante 1 h. Se hizo el revelado con un kit de diaminobenzidina (DAB Enhanced Liquid Substrate System (D 3939 Sigma-Aldrich, Inc) hasta localizar el marcaje. Finalmente, se utilizó la tinción de hematoxilina de Mayer para contrastar el marcaje de los núcleos inmunoreactivos. Los cortes se deshidrataron en alcoholes a concentraciones ascendentes y se cubrieron con medio de montaje rápido no acuoso Entellan (Sigma-Aldrich) y un cubreobjetos. Para determinar la inmunolocalización de ADIPOR1, ADIPOR2 y PRL-R, se observaron al microscopio de luz visible (Zeiss Axioimager 2.1) y con el programa Progress Capture5 se le tomaron microfotografías. Para ello, se tomaron fotos ubicando regiones en la interfase uterina con inmunomarcaje en la porción del tejido materno y del tejido fetal a 40x y 100x. Con las imágenes obtenidas, se realizó una semi-cuantificación de marcaje positivo según el grado de color observado en las estructuras celulares. Se consideró como criterio (+) Escaso; (++) Moderado y (+++) Abundante.

**Western Blot para AdipoR1, AdipoR2 y PRL-R.** La región de la interfase uterina también fue usada para estas técnicas. Se realizaron extractos totales del implante de 50 mg de conejas vírgenes y grávidas de 20 días, los cuales fueron macerados utilizando buffer de lisis. Posteriormente se adicionó inhibidores de proteasas y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) y se centrifugó en frío a 13,400 rpm a 4°C. Después se separó el sobrenadante y fue considerado el homogenado del tejido. Posteriormente se realizó el análisis de cuantificación de proteínas totales por el método de Bradford. Para determinar la expresión relativa de AdipoR1, AdipoR2 y PRL-R se estandarizó la técnica para determinar la cantidad en  $\mu\text{g}$  de proteína. Se desnaturizó parte de ese homogenado con sample-buffer de Laemli y fue adicionado en 10% SDS-page y electroforesis en membrana de nitrocelulosa (Bio-Rad Laboratories Headquarters, CA, USA). Una vez desnaturalizadas las proteínas se depositaron en acrilamida al 10% antes de someterse a electroforesis. Las membranas fueron teñidas con Rojo de Ponceau para evaluar las proteínas y después bloqueadas con leche en polvo sin grasa al 7%. Se incubaron toda la noche a 4°C con los anticuerpos primarios (ver sección de inmunohistoquímica) diluidos en leche al 1% con PBS- Tween al 0.2%. Después se incubó con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano: mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357 (1:250 de Santa Cruz, Biotechnology, Inc.) a temperatura ambiente por 1 hora. Para la visualización de los complejos antígeno- anticuerpo se utilizó kit de quimioluminiscencia Pierce ECL Western Blotting Substrate de Thermo Scientific. Después, la señal fue detectada y visualizada con placas fotográficas y soluciones reveladora y fijadora de marca Kodak GBX Carestream Dental). Finalmente, la cuantificación de la expresión relativa de la proteína se realizó con una densitometría utilizando el programa Image J y Excel.

**Análisis estadístico.** Se usaron pruebas de U- de Mann Whitney o t -Student, Kruskal Wallis o ANOVA de 1 vías, o ANOVA de 2 vías según fue necesario aplicando previamente pruebas de normalidad. Se utilizó el programa de análisis estadístico Prisma para Windows en su versión 5.0. Un valor de  $P < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo.



## 7. RESULTADOS

**Consumo de alimento materno y peso corporal fetal.** El consumo de alimento que fue registrado cada día fue promediado cada 7 días. De manera que se obtuvieron valores para la semana 0 (no gestación), semana 1 (días 1-7 de gestación), semana 2 (días 8-13 de gestación) y semana 3 (días 14-19 de gestación). Tanto en controles como hipotiroideas, el consumo de alimento fue mayor en las primeras 2 semanas de gestación. El hipotiroidismo redujo la cantidad de alimento ingerido, tanto en conejas vírgenes como gestantes [Figura 6A; gestación ( $F=42.4$ ;  $P<0.0001$ ); hipotiroidismo ( $F=63.7$ ;  $P<0.0001$ ); interacción ( $F=1.0$ ;  $P=0.38$ )]. La ganancia de peso considerando la semana 0 y la semana 3 mostró una tendencia a ser menor en el grupo de madres hipotiroideas ( $t=1.7$ ;  $P=0.08$ ).

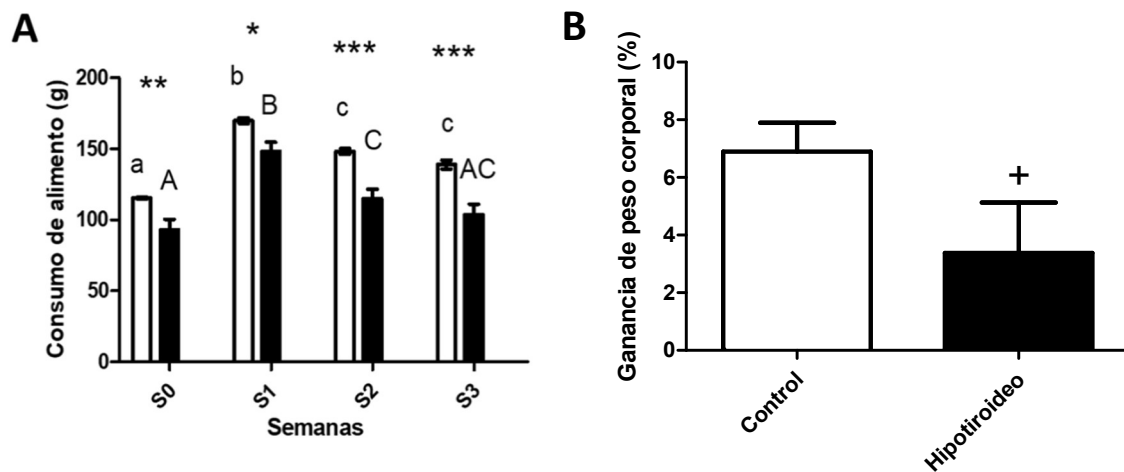
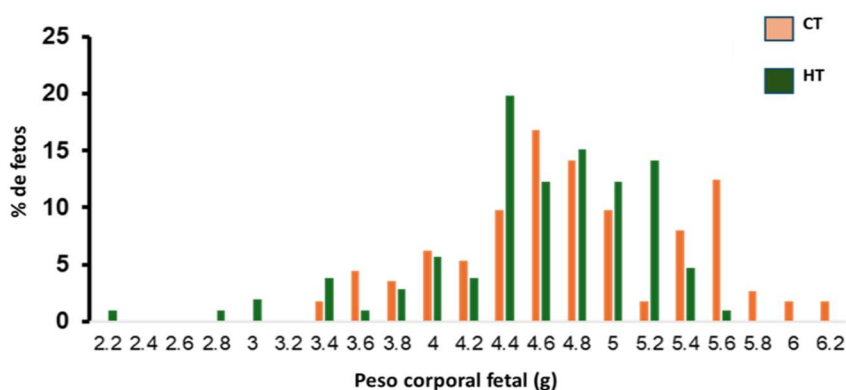


Figura 6. Consumo de alimento (A) y ganancia de peso (B) en hembras controles (barra blanca) e hipotiroideas (barra negra). Semana 0 (no gestación), semana 1 (días 1-7 de gestación), semana 2 (días 8-13 de gestación) y semana 3 (días 14-19 de gestación). Letras diferentes indican diferencias estadísticas entre grupos: controles (minúsculas) e hipotiroideos (mayúsculas). \*  $P<0.05$ ; \*\*  $P<0.001$ ; \*\*\*  $P<0.0001$ ; +  $P=0.08$ .

Tanto de las madres controles como hipotiroideas, se extrajeron sus fetos en el día 20 de gestación. El total de fetos fue organizado por grupo en un histograma obteniéndose fetos desde los 2 g hasta los 6.2 g. El rango de fetos para el grupo control fue de 3.4-6.2 g, mientras que el grupo hipotiroideo tuvo fetos de 2.2-5.6 g (Figura 7). Considerando dicho histograma, se usó un punto de corte de 4.6 g para catalogar a los fetos con normopeso (>4.6 g; NP) y bajo peso (<4.6 g; BP). Las características de los fetos de los grupos controles e hipotiroideos son mostrados en la figura 7. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de fetos delgados entre los grupos, ni en la media de peso corporal de los fetos delgados y pesados.



	CONTROL n=13	HIPOTIROIDEO n=12	ESTADÍSTICA
% de fetos delgados (<4.6g)	41.3 ± 9.5 (42/113)	43.1 ± 8.2 (43/105)	t = 0.25; df = 23 ; P = 0.80
Media del peso corporal de los fetos pesados (g)	5.0 ± 0.09 (12)	4.9 ± 0.04 (11)	t = 0.73; df = 21 ; P = 0.46
Media del peso corporal de los fetos delgados (g)	4.1 ± 0.05 (10)	4.1 ± 0.09 (12)	U = 58.0; P = 0.91

Figura 7. Distribución de pesos y características de los fetos de los grupos controles (CT) e hipotiroideos (HT).

**Glucógeno en sitios de implante.** En la interfase uterina, el contenido de glucógeno fue similar entre animales controles e hipotiroideos, independientemente del peso corporal (Figura 8) [Figura 8; peso fetal ( $F=2.0$ ;  $P=0.16$ ); hipotiroidismo ( $F=0.72$ ;  $P=0.40$ ); interacción ( $F=0.0001$ ;  $P=0.96$ )].

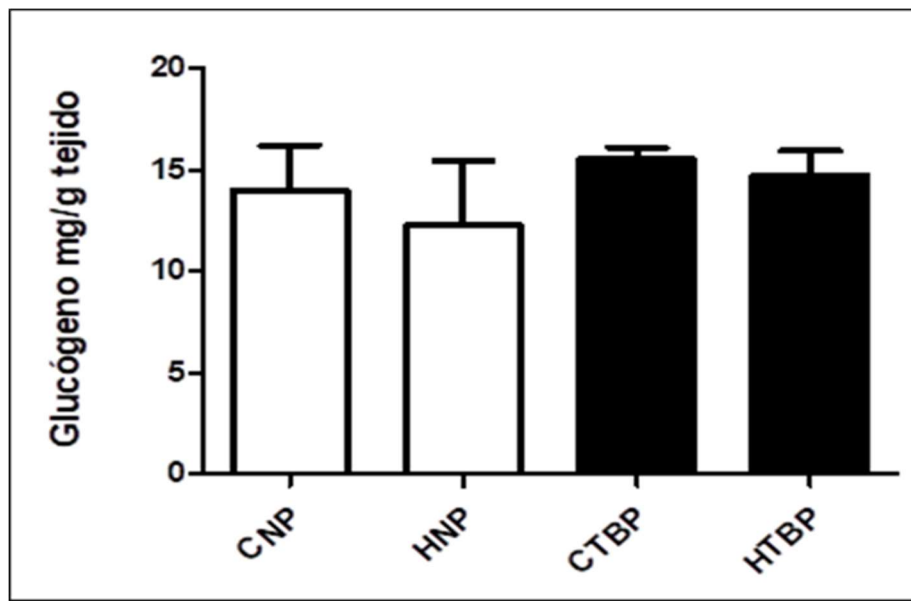
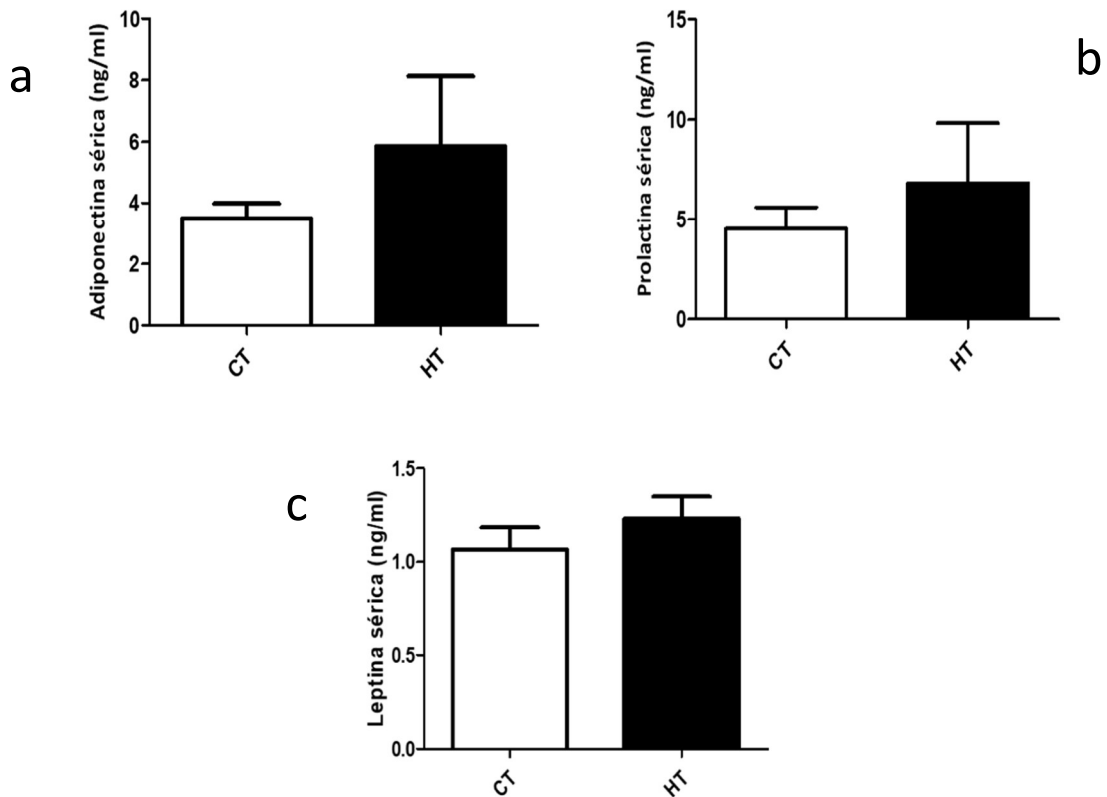


Figura 8. Contenido de glucógeno en la interfase materno fetal de fetos en conejas controles con normopeso y bajo peso de conejas con (CNP y CBP, respectivamente) e hipotiroideas (HNP y HBP, respectivamente) en el día 20 de la gestación.

**Niveles séricos de hormonas.** La cuantificación de adiponectina en suero materno de las conejas no mostró diferencias significativas entre el grupo control e hipotiroideo ( $U= 7.0$ ;  $p=1.000$ ; Fig. 9). Los niveles de prolactina en suero materno de las conejas también fueron similares entre los grupos control e hipotiroideo ( $U= 13.0$ ;  $p=0.792$ ; Fig. 9). En los niveles séricos de leptina no se encontraron diferencias entre las conejas del grupo control e hipotiroideo ( $t=1.006$ ;  $p=0.338$ ; Fig. 9).



**Figura 9.** Cuantificación de los niveles séricos adiponectina (a), prolactina (b) y leptina (c) conejas controles (CT) e hipotiroideas (HT) en el día 20 de la gestación.

### Immunolocalización de receptores de adiponectina y prolactina

**AdipoR1.** El AdipoR1 se localizó en distintas estructuras de la interfase materno-fetal de conejas controles e hipotiroideas en el día 20 de la gestación. Se encontró inmunomarcaje en células gigantes de las conejas del grupo control e hipotiroideo y endotelio de vasos sanguíneos de conejas del grupo control. En la zona de los tejidos maternos se observó en fibras musculares del miometrio, epitelios luminal y glandular en los grupos control e hipotiroideo (Fig. 10). Así también se localizó, en células inmunes residentes de la decidua (Fig. 10) en el grupo control y en fibroblastos y vasos sanguíneos deciduales del grupo hipotiroideo (Fig. 10). La semicuantificación de positividad al inmunomarcaje para el AdipoR1 se muestra en la Tabla 1.

**AdipoR2.** El AdipoR2 se detectó en distintas estructuras de la interfase materno-fetal de conejas controles e hipotiroideas en el día 20 de la gestación. Se encontró inmunomarcaje positivo en tejidos fetales tales como el sincitiotrofoblasto, espongiotrofoblasto y presencia células gigantes de las conejas del grupo control e hipotiroideo (Fig. 11). En la zona de los tejidos maternos en la decidua, se localizó en el endotelio y al interior de la luz de los vasos capilares, en los epitelios luminal y glandular de las conejas del grupo control e hipotiroideo y presencia de algunas células inmunes presentes en el grupo control (Fig. 11). En la región del miometrio, se localizó en las fibras musculares en el grupo control e hipotiroideo (Fig. 11). La semicuantificación de positividad al inmunomarcaje para el AdipoR2 se muestra en la Tabla 1.

**PRL-R.** El PRL-R se localizó en estructuras celulares de la interfase materno-fetal de conejas controles e hipotiroideas en el día 20 de la gestación. Se encontró inmunomarcaje en tejidos fetales del sincitiotrofoblasto con presencia de células gigantes en el grupo control y en el espongiotrofoblasto del grupo hipotiroideo (Fig. 12). Mientras que se localizó PRL-R en tejidos maternos como el área del estroma de los grupos controles e hipotiroideos y en epitelio glandular del grupo control y glándulas y endotelio de vasos del grupo hipotiroideo (Fig. 12). La semicuantificación de positividad al inmunomarcaje para el PRL-R se muestra en la Tabla 1. Sin embargo, al no mostrar un patrón de distribución homogéneo de inmunomarcaje entre todos los tejidos existentes y la amplia migración e invasión celular de los tejidos fetales, se realizó Western blot para garantizar el efecto del hipotiroidismo en los receptores.

### **Expresión de los receptores a adiponectina y prolactina**

Se evaluó la expresión de los receptores en extractos totales de tejido de la interfase materno-fetal de todos los grupos en estudio, donde se desarrollaron fetos con normo-peso y bajo peso provenientes de conejas controles e hipotiroideas (CNP, HNP, CBP e HBP) y también se utilizó hígado de coneja como control positivo.

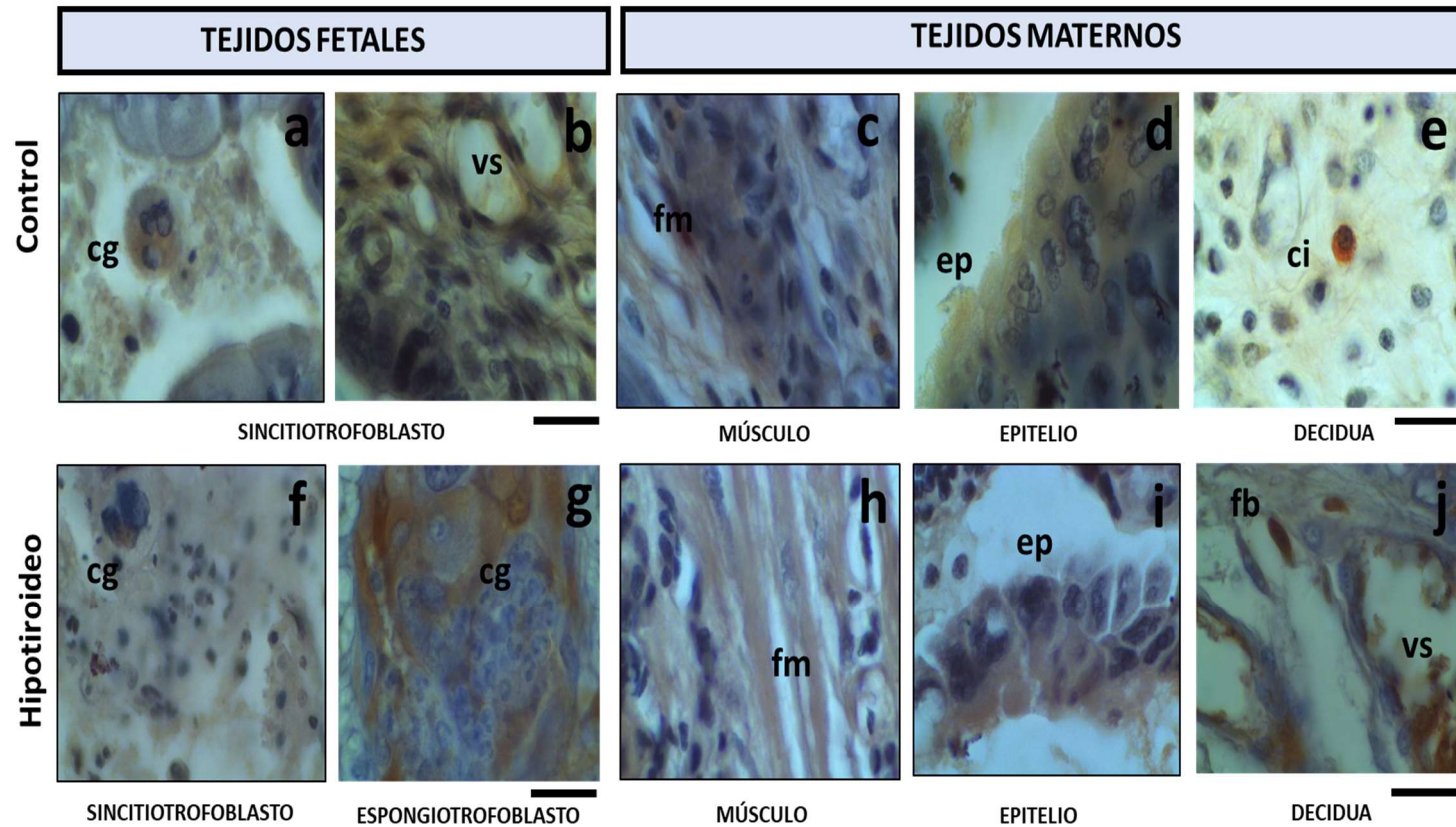
**AdipoR1.** Cuando se realizó la cuantificación del receptor 1 de adiponectina mediante western blot se encontró que el hipotiroidismo aumento su expresión en la interfase que da lugar al grupo de fetos controles bajo peso, versus el grupo control normo-peso (Fig. 13 A;  $F= 4.39$ ;

P= 0.04). Y aunque no hubo diferencias en el grupo hipotiroideo bajo-peso se observa una aparente disminución de AdipoR1.

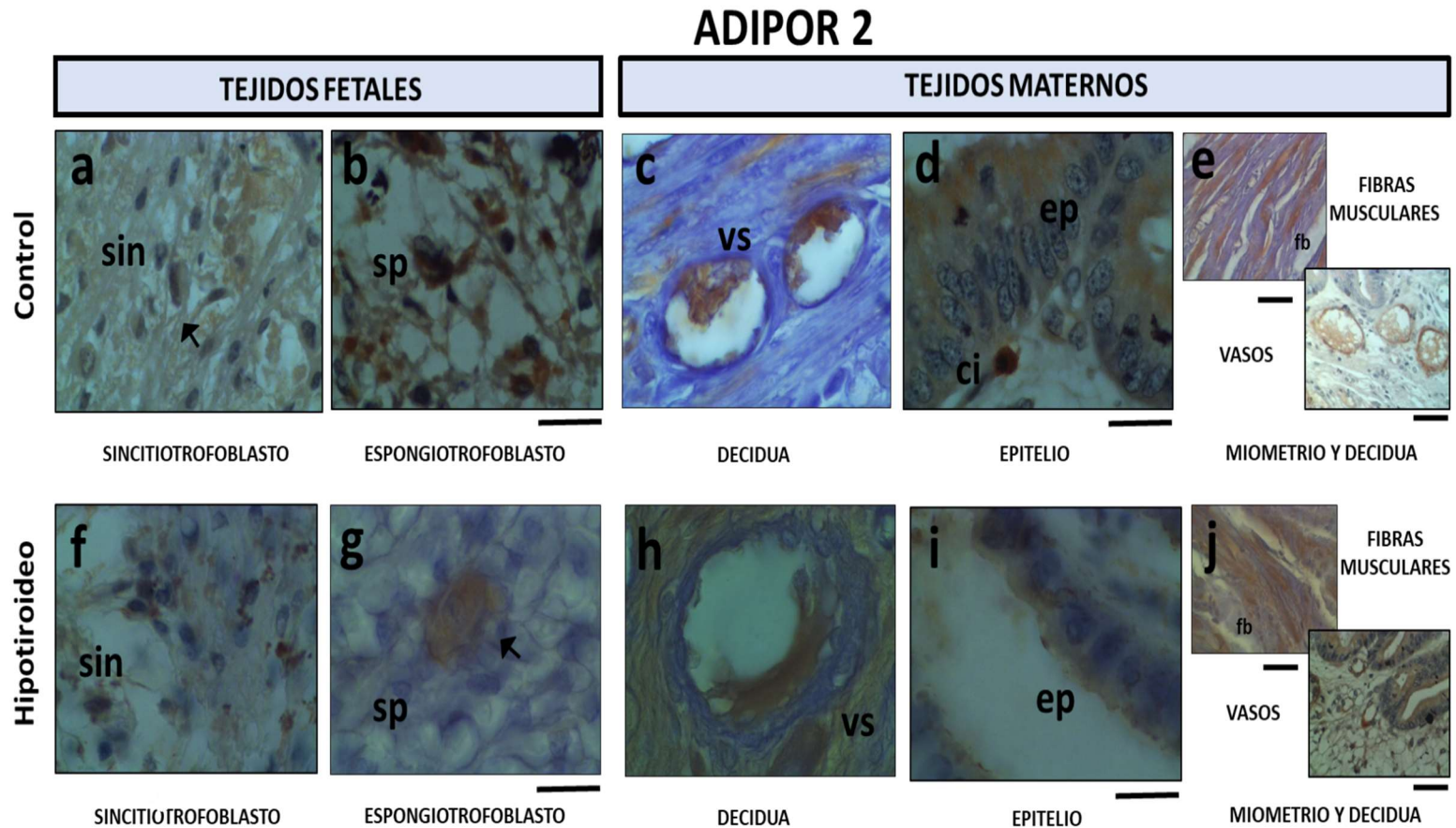
**AdipoR2.** En la interfase materno-fetal se evaluó que el hipotiroidismo no modificó la expresión de AdipoR2 en ninguno de los grupos experimentales (Fig. 13 B; F= 0.06; P=0.79).

**PRL-R.** Nuestros resultados muestran que no se modificó la expresión de PRL-R, en ninguno de los grupos experimentales (Fig. 13 C; F= 0.85; P= 0.03).

# ADIPOR1

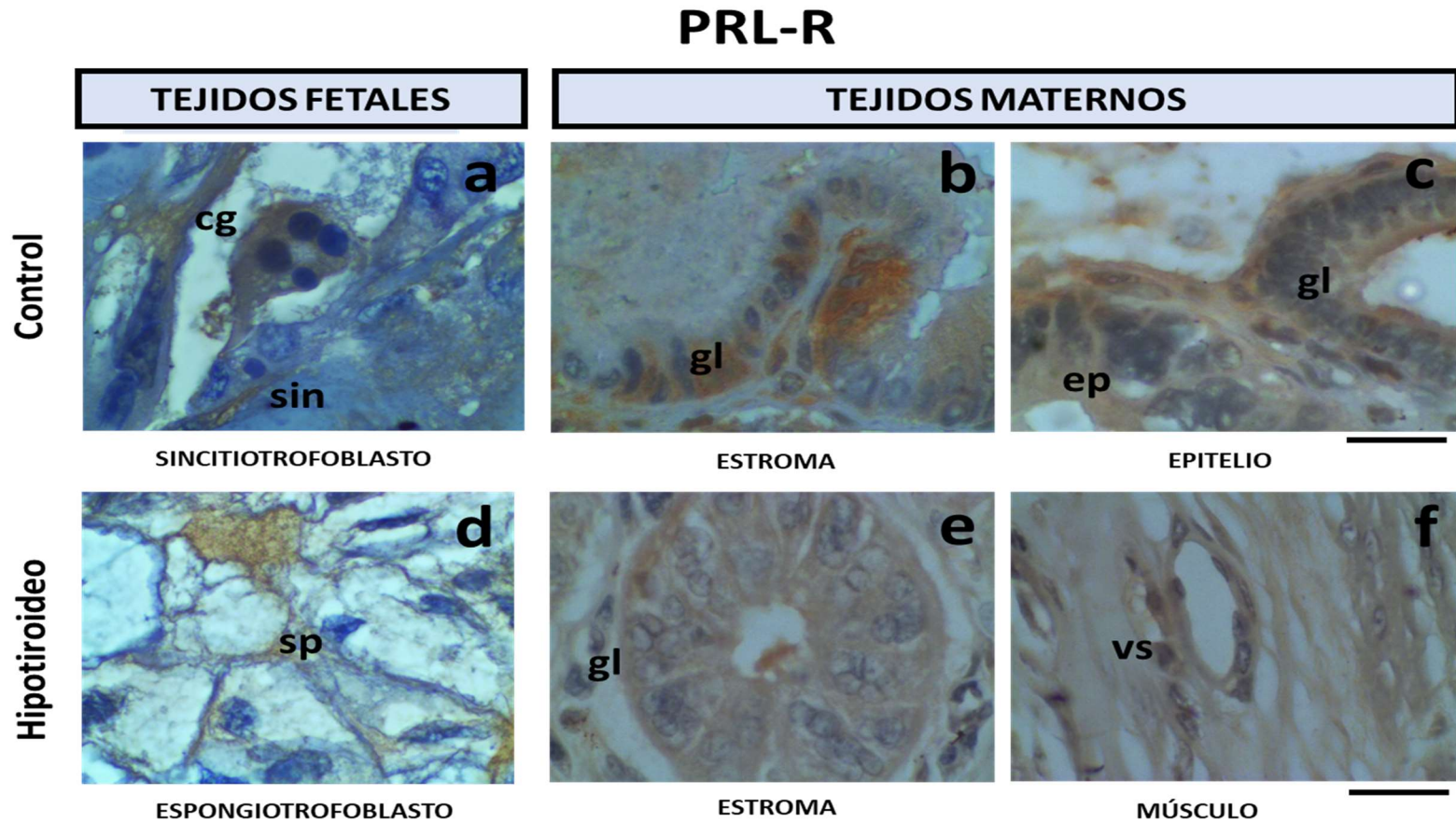


**Figura 10.** Inmunolocalización del receptor 1 de adiponectina (AdipoR1) en el útero de las conejas controles e hipotiroideas en el día 20 de la gestación. Microfotografías del grupo control y del grupo hipotiroideo en los tejidos fetales y maternos. La inmunolocalización del receptor está presente en el citoplasma de células gigantes y el endotelio de vasos sanguíneos en los tejidos fetales. En los tejidos maternos, en las fibras musculares del miometrio, en el epitelio luminal y glandular, células inmunes, fibroblastos y vasos sanguíneos del útero en el sitio de implante. cg: células gigantes; vs: vasos sanguíneos; fm: fibras musculares; ci: células inmunes; fb: fibroblastos; ep: epitelio. Barra: 20  $\mu$ m.



**Figura 11.** Inmunolocalización del receptor 2 de adiponectina (AdipoR2) en el útero de las conejas controles e hipotiroidoideas en el día 20 de la gestación. Microfotografías del grupo control y del grupo hipotiroidoideo en los tejidos fetales y maternos. La inmunolocalización del receptor está presente en sincitiotrofoblasto, espongiotrofoblasto y células gigantes (flecha negra) en el tejido fetal. En los tejidos maternos, en el endotelio capilar y al interior de los vasos, epitelio, glándulas, células inmunes, músculo liso y vasos sanguíneos del útero en el sitio de implante. sin: sincitiotrofoblasto; sp: espongiotrofoblasto; cg: células gigantes; vs: vasos sanguíneos; ep: epitelio; ci: células inmunes; fm: fibras musculares. Barra: 20  $\mu$ m y 50  $\mu$ m.

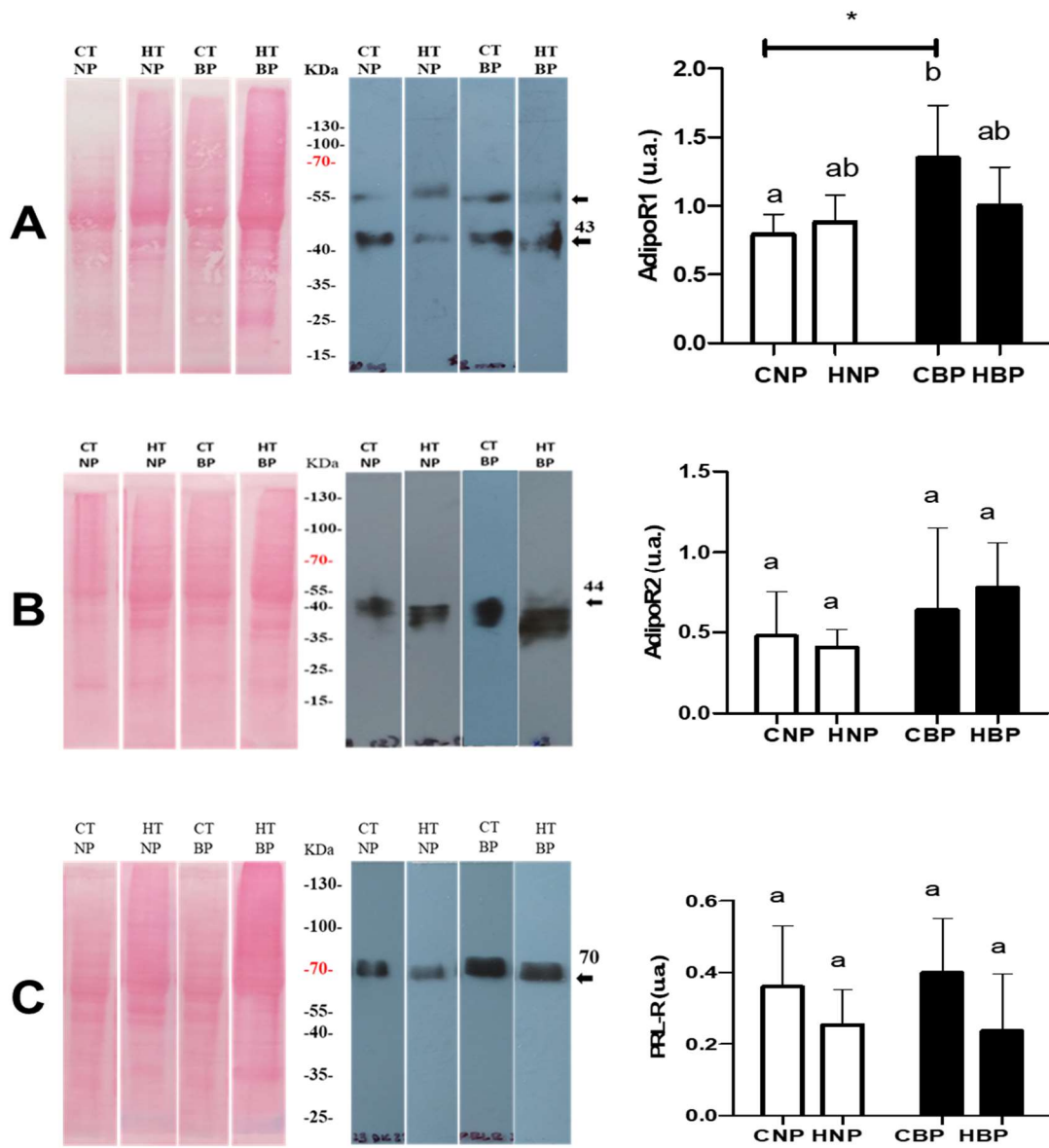




**Figura 12.** Inmunolocalización del receptor de prolactina (PRL-R) en el útero de las conejas control y hipotiroideas en el día 20 de la gestación. Microfotografías del grupo control y del grupo hipotiroideo en los tejidos fetales y maternos. La inmunolocalización del receptor está presente en células gigantes, sincitiotrofoblasto y espongiotrofoblasto en el tejido fetal. En el tejido materno en el epitelio, glándulas y vasos sanguíneos. sin: sincitiotrofoblasto; sp: espongiotrofoblastos; gl: glándulas; ep: epitelio; vs: vasos sanguíneos. Barra: 20  $\mu$ m.

	ADIPOR1		ADIPOR2		PRL-R	
	C	H	C	H	C	H
Células gigantes	++	++	+	+	No observado	No observado
Vasos sanguíneos	+	+	No observado	No observado	No observado	No observado
Sincitiotrofoblasto	No observado	No observado	+	+	+	No observado
Espongioblasto	No observado	No observado	++	No observado	No observado	+
Citotrofoblasto	No observado	No observado	No observado	+	No observado	No observado
Células inmunes	++	?	+	No observado	No observado	No observado
Endometrio	?	+	+	+	++	No observado
Miometrio	+	++	++	++	No observado	No observado
Vasos sanguíneos	?	+	++	+	No observado	++

Tabla 1. Semicuantificación de positividad al inmunomarcaje para AdipoR1, AdipoR2 y PRL-R en tejidos maternos y fetales de conejas controles e hipotiroideas.



**Figura 13.** A.B y C. Expresión de ADIPOR1, ADIPOR2 Y PRL-R en la interfase uterina de fetos con peso normal y bajo peso de conejas controles (CNP y CBP, respectivamente) e hipotiroideas (HNP e HBP, respectivamente) en el día 20 de la gestación. La primera columna muestra la membrana teñida con rojo de Ponceau con el total de las proteínas usadas con 35  $\mu$ g de proteína para ADIPOR1 y 50  $\mu$ g ADIPOR2 y PRLR, segunda columna muestra el inmunoblot con la expresión de cada proteína. La cuantificación relativa de las proteínas fue realizada cuantificando el 90% del rojo de Ponceau. Letras minúsculas diferentes indica diferencias estadísticas entre grupos: controles e hipotiroideos y se representa con asterisco \* $p \leq 0.05$ . Peso molecular de ADIPOR1: 43 KDa; ADIPOR2: 44 KDa y PRL-R: 70 KDa.

## 8. DISCUSIÓN

**Consumo de alimento y peso corporal fetal.** Las conejas que consumen metimazol suelen consumir menor cantidad de alimento debido al mal sabor del tratamiento que posee características organolépticas amargas y puede ocasionar efectos adversos como náuseas leves (Awosika y cols. 2023). Sin embargo, esta reducción en el consumo de alimento y menor ganancia de peso corporal no afecta las características morfométricas de los fetos. A pesar del presente hallazgo, en mujeres el hipotiroidismo se ha relacionado tanto con el desarrollo de fetos con bajo peso (Pande y Anjankar 2023) como con macrosomía (Andersen y cols. 2013). En estudios con modelos animales, el hipotiroidismo inducido en conejas durante 50 días de tratamiento con metimazol reduce el peso corporal de los fetos observado en el día 19 de gestación (Anaya Hernández y cols. 2016). Mientras que un tratamiento más corto (30 días) de metimazol en conejas induce mayor tamaño de los fetos (Espíndola-Lozano. Tesis de doctorado 2019).

**Glucógeno.** No se observaron cambios derivados del efecto del hipotiroidismo en el contenido de glucógeno para cada uno de los sitios de implante. Si bien es conocido que antes de la implantación y durante la gestación son necesarias reservas energéticas las cuales son provistas por la madre (Dean y cols. 2014; Hodonu y cols. 2019), nuestro resultado indica que posiblemente para esta etapa de la gestación el metabolismo de la glucosa compense de manera adecuada las demandas de glucosa de los fetos y que la actividad de las enzimas glucógeno sintasa y fosforilasa no presenten cambios en su actividad en este sitio y su posible depósito en el hígado (Chakrabarti y cols. 2007). Este hallazgo difiere de lo reportado en conejas gestantes hipotiroideas donde reportan un aumento en el contenido de glucógeno (Castillo-Román 2018. Tesis de maestría).

**Niveles hormonales.** Encontramos que el hipotiroidismo no modifica las concentraciones circulantes de leptina en las conejas gestantes. También, esto se ha reportado en nuestro grupo de trabajo en conejas vírgenes (Rodríguez-Castelán y cols. 2017). Cabe señalar, que existen discrepancias que señalan que el hipotiroidismo si modifica la leptina circulante en ratas tiroidectomizadas (Escobar-Morreale y cols. 1997). Sin embargo, en este estudio, una posible explicación es que la cantidad de leptina liberada es suficiente para mantener el peso corporal materno, además de favorecer la invasión trofoblástica a las arterias

espirales con una remodelación placentaria adecuada que facilita el aporte de nutrientes sin conllevar a una disminución en el peso fetal o RCIU (Pérez-Pérez y col. 2018). En relación a la adiponectina, el hipotiroidismo no modificó sus concentraciones en las madres gestantes, por lo tanto, se podría considerar que la adiponectina e incluso hormonas tiroideas, leptina y glucosa trabajan en conjunto para modular de manera efectiva el gasto y reservas de energía durante la gestación a través del sistema de retroalimentación cerebro-órganos periféricos (Lappas y cols 2020). Y, particularmente, la adiponectina se encuentra almacenada en el tejido adiposo y otros órganos como el páncreas, como se ha observado en conejas (Yu y cols. 2006; Rodríguez-Castélan 2014; Menchetti y cols. 2020).

**Expresión de AdipoR1.** El hipotiroidismo tuvo efecto sobre el grupo de fetos control con bajo-peso, al aumentar la expresión del AdipoR1. Con este resultado, demostramos la presencia y distribución del receptor en estructuras reproductivas de la coneja y la unidad fetoplacentaria, que podría explicar un efecto fisiológico en la disminución del metabolismo de la glucosa que es un importante metabolito para el desarrollo del feto, al modular a la baja las vías de activación de AMPK y por consiguiente una menor captación de glucosa en el sitio de implante del grupo de fetos controles que tuvieron bajo peso. En este sentido, se ha reportado, que adipocinas como adiponectina y leptina secretadas por el tejido adiposo funcionan durante el desarrollo fisiológico gestacional como moduladores metabólicos compensatorios de la sensibilidad a la insulina (Subiabre y cols. 2020). Cabe destacar, que la inmunolocalización del receptor en la vasculatura materna y fetal, coadyuvan conjuntamente en la función de las células endoteliales e impacta para la formación de nuevas redes vasculares (angiogénesis) durante el desarrollo placentario (Jain 2003). Hecho importante que favorece el crecimiento fetal, la organogénesis y ganancia de peso. También se ha hablado del papel del AdipoR1 en la restauración del endotelio de la microvasculatura humana dada su abundancia en estas estructuras, por lo que su disminución concuerda con un posible mecanismo compensatorio en los sitios de implante de los fetos con bajo peso al aumentar nuevas redes vasculares (Cohen y cols. 2022). En nuestro grupo de trabajo, también hemos mostrado la participación del receptor de estrógenos acoplado a proteína G (GPER) y el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) como mediadores de la inflamación y la angiogénesis en los sitios de implantación de embriones con bajo peso (Picazo-Pavón. Tesis de maestría). A diferencia de otros estudios que muestran el rol

de los receptores a adiponectina en la placenta, en nuestro estudio también mostramos la direccionalidad hacia el bajo peso fetal, dado que la adiponectina tiene un efecto sobre el transporte y biodisponibilidad de nutrientes como los aminoácidos y los ácidos grasos importantes para el crecimiento fetal (Rosario y cols. 2012; Aye y cols. 2013; Moyce Gruber and Dolinsky 2023). Aunado a lo anterior, el papel del receptor como promotor de la proliferación, migración celular y expresión de las MMP 2 y 9 durante la implantación del blastocisto explica el bajo peso desde etapas tempranas del desarrollo embrionario (Adu-Gyamfi y cols. 2019; Lei y cols. 2023). De manera que, un aumento del receptor de adiponectina en el microambiente fetoplacentario en nuestro modelo animal usado como control y los tratados, se indujo un incremento de la inflamación similarmente a lo que ocurre en el hipotiroidismo (Yu y cols. 2006; De Luca y cols. 2020) y algunas otras enfermedades como cáncer, diabetes y aterosclerosis (Aye y cols. 2013; Tsankof y Tziomalos 2022; Lei y cols. 2023). Nuestro resultado, difiere a lo reportado en ratas con hipotiroidismo inducido con metimazol por 42 días con la disminución de AdipoR1 en el tejido adiposo (Seifi y cols. 2013). A diferencia de lo anterior en nuestro estudio, dicho tratamiento es llevado cabo únicamente por treinta días. La inmunolocalización en células gigantes trofoblásticas tanto en tejidos control e hipotiroideos, sugiere que el AdipoR1 es importante en la implantación de los embriones y la invasión de los trofoblastos hacia las arterias maternas en la formación placentaria, dado que una menor invasión trofoblástica se asocia con RCIU (Benaitreau y cols. 2010; Dobrzyn y cols. 2018; Adu-Gyamfi y cols. 2020). En los tejidos maternos, la expresión de AdipoR1 en tejido muscular podría asociarse con la inhibición de las propiedades contráctiles del útero, hecho primordial para mantener al útero quiescente durante la implantación y placentación (Aye y cols. 2013; Vyas y cols. 2019)

**Expresión de AdipoR2.** La inmunolocalización de AdipoR2 en el espongioblasto y sincitiotrofoblasto en la interfase uterina se relaciona con lo ya reportado en ratones en la participación del receptor como estimulador en la señalización de la insulina en trofoblastos y como inhibidor de los aminoácidos suministrados al feto en crecimiento. Se ha sugerido que la adiponectina fetal es dependiente del suministro materno y se expresa en células trofoblásticas a nivel de ARNm y no es de origen fetal (Aye y cols. 2014). La localización del AdipoR2 se encontró al interior de glándulas uterinas, el endotelio de vasos y células inmunes. Ello habla

del rol de receptor en la remodelación vascular y como promotor de la inmunidad innata como se ha reportado en ratas (Parker-Duffen y col. 2014; Luo y cols. 2016) y tejidos placentarios de mujeres (Caminos y cols. 2005). Asimismo, el hallazgo de la baja expresión de macrófagos anti-inflamatorios en una etapa sensible (desarrollo placentario y crecimiento de los fetos) también ha sido demostrada en nuestro mismo grupo de investigación (Ilhuicatzí- Netzahualcóyotl. Tesis doctoral en proceso). En consecuencia, la asociación de células inmunes y adiponectina a través de AdipoR2 podrían explicar una adaptación intrauterina, ya que adiponectina promueve la proliferación y polarización de macrófagos y otras citosinas como TNF $\alpha$  e interleucina 6 (IL-6) en respuesta a la inflamación (Luo y cols. 2016). En nuestros resultados mostramos que el hipotiroidismo no modifica la expresión del receptor y tampoco a la adiponectina circulante en las madres gestantes. Se podría considerar que, a pesar de no haber cambios en el peso corporal materno, coexiste como se mencionó anteriormente una deposición y acumulación de grasa en el tejido adiposo (adiposidad). Esto por una parte demanda mayor cantidad de receptores, aunado a que AdipoR2 module otros receptores como PPAR $\alpha$ , en este tejido y tenga un posible efecto en la disminución del metabolismo lipídico en los sitios de implante (Yadav y cols. 2013; Subiabre y cols. 2020). La regulación de la hormona adiponectina por sus receptores es controversial, los estudios en humanos sugieren que sus niveles son más bajos en el hipotiroidismo vs el hipertiroidismo (Yaturu y cols. 2004; Yu y cols. 2006). Una posible explicación a esto es que las isoformas de la adiponectina (trimérica, hexámerica, y multimérica) diversifican la actividad metabólica, función y afinidad a sus receptores. Lo anterior, hace más susceptible a la adiponectina a modificaciones postraduccionales. Por lo consiguiente, se afecta la bioactividad de manera diferencial no solo de la madre gestante sino también su descendencia (Moyce Gruber y Dolinsky 2023).

**Expresión de PRL-R y prolactina.** El hipotiroidismo no modifica la expresión de PRL-R en la interfase materno fetal y sus niveles circulantes en las madres, y nuestro hallazgo concuerda con resultados obtenidos en el hipotiroidismo inducido en caninos que mencionan que no hay diferencias en la regulación de prolactina (Castillo y cols. 2010). Sin embargo, la localización del PRL-R en el sincitiotrofoblasto y el estroma epitelial corroboran lo que ha sido descrito sobre la síntesis placentaria de prolactina, que toma lugar en la gestación para adaptar la fisiología materna a los cambios metabólicos y hormonales (Rodríguez-Cortés y Mendieta

Zerón 2014; Napso y cols. 2018). La decidua es la principal fuente de prolactina del útero y en modelos de ratas hipotiroideas se ha descrito su papel en la diferenciación celular y remodelación placentaria. Se ha sugerido una relación inversa entre la ganancia de peso y la prolactina (Riddick y Maslar 1981; Nael y Woodside 2007; Lappas y cols. 2020).

En resumen, la placenta se considera una fuente de hormonas endocrinas y la inmunolocalización de los receptores AdipoR1, AdipoR2 y PRL-R, en este modelo animal es indicativo de su función metabólica para gestionar el peso fetal. Es importante mencionar que existen limitaciones en este estudio, porque en los sitios de implante de los embriones se encuentran inmersas células citotrofoblásticas invasivas de origen fetal que migran hasta los tejidos maternos, lo cual hace complicado considerar que uno u otro tejido sea exclusivo de la madre o el feto (Al Hussein y cols. 2010). Otra limitación es que los efectos del hipotiroidismo no pudieron ser observados hasta el término de la gestación, sin embargo, aquí mostramos que nuestros biomarcadores desempeñan funciones cruciales en etapas tempranas al desarrollo y crecimiento fetal. Pocos estudios han descrito el papel de las adipocinas con los cambios inflamatorios durante el embarazo, la angiogénesis y su relación con la ganancia de peso materno y los efectos en su descendencia.



## 9. CONCLUSIONES

1. El hipotiroidismo no modificó el contenido de glucógeno lo cual podría explicar la causa por la que los fetos no manifiesten el bajo peso, por un posible efecto compensatorio metabólico-hormonal, que involucra la inactivación de enzimas y rutas metabólicas en este período gestacional.
2. El hipotiroidismo no modifica las concentraciones séricas hormonales de leptina, adiponectina y prolactina en las madres. Estos resultados podrían asociarse a que el hipotiroidismo inducido no tiene efectos sobre la regulación local de sus receptores en los sitios de implante y que las hormonas regulan metabolismo energético materno para contrarrestar el estado hipometabólico derivado del hipotiroidismo.
3. El hipotiroidismo aumenta la expresión de ADIPOR1, este hallazgo se relaciona con la posible compensación metabólica en los fetos controles con bajo peso, lo cual afecta la función endotelial e irrigación vascular a través de la angiogénesis y modulación de vías metabólicas relacionadas al metabolismo de la glucosa. En contraste a su inmunolocalización en los tejidos de la coneja como el endotelio capilar y su posible papel en la remodelación de arterias, migración, invasión y proliferación trofoblástica.
4. El hipotiroidismo no modificó la expresión de los receptores a: ADIPOR2 y PRL-R, sin embargo, su inmunolocalización en este modelo animal se observa en una amplia distribución en los tejidos de la interfase materno-fetal en apoyo al desarrollo de la implantación, placentación y desarrollo fetal, cuyo papel queda pendiente por dilucidar.

## 10. PERSPECTIVAS

Dado que las hormonas tiroideas y las hormonas adiponectina, prolactina y leptina regulan el metabolismo energético y desarrollo placentario, sería conveniente indagar más sobre esta participación del PRL-R y su influencia en los mecanismos que subyacen en su regulación por las hormonas tiroideas en el ambiente intrauterino en este modelo animal ya que se tiene escasa información.

Al inicio del proyecto se planteó evaluar a la insulina y sus receptores, sin embargo, se tuvo dificultades logísticas que derivaron en la carencia de tejidos y asistencia presencial al laboratorio (pandemia), por lo cual no fue posible medir dicha hormona. La insulina nos daría una perspectiva más de su regulación por la glucosa y evaluar la sensibilidad a la insulina en el microambiente uterino. Además, los receptores a insulina muestran afinidad de unión a factores de crecimiento como lo es el factor de crecimiento insulínico (IGF) y su papel ha sido bien establecido en el metabolismo del crecimiento y desarrollo prenatal (Belfiore y cols. 2017).

Finalmente, sería importante analizar, si la expresión de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF<sub>c</sub>) en la vasculatura materna y fetal en las etapas de la implantación y placentación y con ello, evaluar la angiogénesis, crecimiento y permeabilidad vascular en este modelo de hipotiroidismo. El VEGF también puede modular al factor del crecimiento epidérmico y su receptor en la angiogénesis, el desarrollo fetal y proliferación del trofoblasto (Clemente y Bird 2022).

## 11. REFERENCIAS

- Abraham C, Kusheleva N. 2019. Management of pre-eclampsia and eclampsia: A simulation. MedEdPORTAL. 23: 15: 10832. doi: 10.15766/mep\_2374-8265.10832.
- Abuzgaia AM, Hardy DB, Arany E. 2015. Regulation of postnatal pancreatic *Pdx1* and downstream target genes after gestational exposure to protein restriction in rats. Reproduction. 149: 293-303.
- Adu-Gyamfi EA, Fondjo LA, Owiredu WKBA, Czika A, Nelson W, Lamptey J, Wang Y, Ding Y. 2020. The role of adiponectin in placentation and preeclampsia. Cell Biochem Funct. 1-12. doi: 10.1002/cbf.3458.
- Agudelo-Espitia V, Parra-Sosa BE, Restrepo-Mesa SL. 2019. Factors associated with fetal macrosomia. Rev Saude Publica. 53: 100: 1-10.
- Al Hussein NF, Odaa MM, Mohamed MA, El Wahab A, Hasan AA. 2010. Expression of adiponectin receptors in human placenta and its possible implication in Gestational Diabetes. Am J Biochem and Biotech. 6: 2: 136-140.
- Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. 2016. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. Int J Reprod Biomed. 14: 677-686.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Lauberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S. 2017. Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. American Thyroid Association. 27: 3: 315-389.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CSen, Laurberg P. 2013. Low birth weight in children born to mothers with hyperthyroidism and high birth weight in hypothyroidism, whereas preterm birth is common in both conditions: A danish national hospital register study. Eur Thyroid. 2: 2 135-144. <https://doi.org/10.1159/000350513>.
- Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. 2017. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 30: 2174-8.

- Aydogan BI, Sahin M. 2013. Adipocytokines in thyroid dysfunction. *ISRN Inflamm. Art. ID* 646271. doi:10.1155/2013/646271.
- Aye IL, Powell TL, Jansson T. 2013. Review: Adiponectin-The missing link between maternal adiposity, placental transport, and fetal growth? *Placenta*. 34: 40-45. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.024.
- Aye IL, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. 2015. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112: 41: 12858-12863. doi:10.1073/pnas.1515484112.
- Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. 2016.  $\beta$ -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 18 (1): 63-70.
- Bahar A, Akha O, Kashi Z, Vesgari Z. 2011. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism. *Caspian J Intern Med*. 2: 229-233. PMID: PMC3766941.
- Balogh O, Staub LP, Gram A. 2015. Leptin in the canine uterus and placenta: possible implications in pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 13: 13.
- Barbe A, Bongrani A, Mellouk N, Estienne A, Kurowska P, Grandhaye J, Elfassy Y, Levy R, Rak A, Froment P, Dupont J. 2019. Mechanism of adiponectin action in fertility: An overview from gametogenesis to gestation in humans and animal models in normal and pathological conditions. *Int J Mol Sci*. 20: 1526. doi:10.3390/ijms20071526.
- Bassett JH, Williams AJ, Murphy E, Boyde A, Howell PG, Swinhoe R, Archanco M, Flamant F, Samarut J, Costagliola S, Vassart G, Weiss RE, Refetoff S, Williams GR. 2008. A lack of thyroid hormones rather than excess thyrotropin causes abnormal skeletal development in hypothyroidism. *Mol Endocrinol*. 22: 2: 501-512. doi: 10.1210/me.2007-0221.
- Bauche IB, Ait El Mkadem S, Rezsóhazy R, Funahashi T, Maeda N, Miranda LM, Brichard S. M. 2006. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice. *Biochem and Biophys Res Communications*. 345: 4: 1414–1424.

- Bautista A, Rödel HG, Monclús R, Juárez-Romero M, Cruz-Sánchez E, Martínez-Gómez M, Hudson R. 2015. Intrauterine position as a predictor of postnatal growth and survival in the rabbit. *Physiol Behav.* 138: 101-106. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.10.028.
- Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, Morrione A, Vigneri R. 2017. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view. *Endocrine Revs.* 38: 5: 379-431. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00073>.
- Benaitreau D, Dos Santos E, Leneveu M, Alfaidy N, Feige J, de Mazancourt P, Pecquery R, Dieudonné M. 2010. Effects of adiponectin on human trophoblast invasion. *Endocr J.* 207: 1: 45-53.
- Bhusane K, Bhutada S, Chaudhari U, Savardekar L, Katkam R, Sachdeva G. 2016. Secrets of endometrial receptivity: some are hidden in uterine secretome. *Am J Reprod Immunol.* 75: 226-236.
- Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. 2019. Subclinical hypothyroidism. A review. *JAMA.* 322: 2: 153-160.
- Blelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, Sorenson RL. 1993. Effect of homologous placental lactogens, prolactins and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinol.* 132: 2: 879-887.
- Bolander FF, Fellows RE. 1976. The purification and characterization of rabbit placental Endocractogen. *Biochem J.* 159: 775-782.
- Bolander FF, Hurley TW, HandwerkerS, Fellows RE. Localization and specificity of subprimate placental lactogen in rabbit tissues. 1976. *Proc Natl Acad Sci.* 73: 8: 2932-2935.
- Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. 2016. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 26: 1: 25-42.
- Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. 2018. Prolactin and autoimmunity. *Front Immunol.* 9: 73.

- Breathnach FM, Donnelly K, Cooley SM, Geary M, Malone FD. 2013. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low-risk primigravid population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 53: 6: 553-560.
- Brereton MF, Vergari E, Zhang Q, Clark A. 2015. Alpha-, delta- and PP-cells: are they the architectural cornerstones of islet structure and co-ordination? *J Histochem cytochem.* 63 8: 575-591.
- Briffa, JF, McAinch AJ, Romano T, Wlodek ME, Hryciw DH. 2015. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease?. *Am J Endocrinol Metab.* 308: I: 335-350.
- Busse M, Campe KJ, Nowak D, Schumacher A, Plenagl S, Langwisch S, Tiegs G, Reinhold A, Zenclussen AC. 2019. IL-10 producing B cells rescue mouse fetuses from inflammation-driven fetal death and are able to modulate T cell immune responses. *Scientific reports.* 9: 1: 9335.
- Calvino C, Souza LL, Costa-e-Sousa RH, Almeida NA, Trevenzoli IH, Pazos-Moura CC. 2012. Hypothyroidism reduces ObRb-STAT3 leptin signalling in the hypothalamus and pituitary of rats associated with resistance to leptin acute anorectic action. *J Endocrinol.* 215: 1: 129-135. doi: 10.1530/JOE-11-0476. PMID: 22875962.
- Calvo RM, García L, Vespertinas G, Corripio R, Rubio MA, Obregon MJ. 2017. Deiodinases in human adipose tissue from obese patients. Differences by gender and anatomical depot. *JSM Thyroid Disord Manag.* 2: 1: 1009.
- Camino JE, Nogueiras R, Gallego R, Bravo S, Tovar S, García-Caballero T, Casanueva FF, Diéguez C. 2005. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 7: 4276–4286.
- Castillo V, Lalia J, Scodelaro C, Bellini MJ, Gobello C. 2010. Prolactin and Thyroid hormones in dogs. *Analecta Vet.* 30: 1: 22-24.
- Catalano PM. 2010. Trying to understand gestational diabetes. *Reproduction.* 140: 3: 365-371.

- Chakrabarti S, Guria S, Ipsita S, Das M. 2007. Thyroid dysfunction modulates glucoregulatory mechanism in rat. *Indian J Exp Biol.* 45: 549-553.
- Chandran M, Phillios SA, Ciaraldi T, Henry RR. 2003. Adiponectin: More than just another fat cell hormone?. *Diabetes care.* 26: 8: 2442-2450.
- Chen C, Chen C, Lin K. 2015. Biological functions of thyroid hormone in placenta. *Int J Mol Sci.* 16: 2: 4161-4179.
- Chen C, Xie Z, Shen Y, Xia SF. 2018. The roles of thyroid and thyroid hormone in pancreas: physiology and pathology. *Int J Endocrinol.* 2018: 1-14. ID 2861034.
- Chen Y, Wu X, Wu R. 2016. Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Sci Rep.* 6: 26174.
- Chiovato L, Magri F, Carlé A. 2019. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 36: 47-58.
- Choksi NY, Jahnke GD, Hilaire CSt, Shelby M. 2003. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. *Res B Dev Rep Toxicol.* 68: 6: 479-491.
- Choubey M, Ranjan A, Bora PS, Baltazar F, Martin LJ, Krishna A. 2019. Role of adiponectin as a modulator of testicular function during aging in mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1865: 2: 413-427. ISSN 0925-4439.
- Clemente L, Bird IM. 2022. The epidermal growth factor receptor in healthy pregnancy and preeclampsia. *J Mol Endocrinology.* 70:1.e220105. <https://doi.org/10.1530/JME-22-0105>.
- Cohen KE, Katunaric B, Schulz ME, SenthilKumar G, Young MS, Mace JE, Freed JK. 2022. Role of adiponectin receptor 1 in promoting nitric oxide-mediated flow-induced dilation in the human microvasculature. *Front Pharmacol.* 13: 875900.
- Cong L, Gasser J, Zhao J, Yang B, Li F, Zhao AZ. 2007. Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95-2. *Endocr Relat Cancer.* 14: 3: 713-720.

- Costa MA. 2015. The endocrine function of human placental: an overview. *Rep Biomed Online*. 32: 1: 14-43. doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005.
- Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. 2020. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev*. 100: 1149-1179.
- Cuman C, Menkhorst E, Winship A, Van Sinderen M, Osianlis t, Rombauts LJ, Dimitriadis E. 2014. Fetal-maternal communication: The role of Notch signalling in embryo implantation. *Reproduction*. 147: 3: 75-86.
- Da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G. 2021. Adiponectin synthesis, secretion and extravasation from circulation to interstitial space. *Physiol (Bethesda)*. 36: 3: 134-149. PMC8461789.
- De la Vieja A, Santisteban P. 2018. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Rel Can*. 25: 4: 225-245.
- De Luca R, Davis PJ, Lin H, Gionfra F, Percario ZA, Affabris E, Pedersen JZ, Marchese C, Trivedi P, Anastasiadou E, Negro R, Inserpi S. 2020. Thyroid hormones interaction with response, inflammation and non-thyroidal illness síndrome. *Front cell dev biol*. 8: 614030. doi:10.3389/fcell.2020.614030.
- Dean M, Hunt J, McDougall L, Rose J. 2014. Uterine glycogen metabolism in mink during estrus, embryonic diapause and pregnancy. *J Reprod dev*. 6:438-46.
- Delitala AP, Scuteri A, Fiorillo E, Lakatta EG, Schlessinger D, Cucca F. 2019. Role of adipokines in the association between thyroid hormone and components of the metabolic syndrome. *J Clin Med*. 8: 6: 764.
- Deshmukh V, Farishta F, Bhole M. 2018. Thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome: a cross-sectional, epidemiological, Pan-India study. *Int J Endocrinol*. 2018: 1-6. ID 2930251.
- Devaskar SU, Ganguli S, Devaskar UP, Sperling MA. 1982. Glucocorticoids and hypothyroidism modulate development of fetal lung insulin receptors. *Am J Physiol*. 242: 6: E384-391. doi: 10.1152/ajpendo.1982.242.6.E384. PMID: 6283895.



- Dobrzyn K, Smolinska N, Szeszko K, Rytelewska E, Kisielewska K, Gudelska M, Kaminski T. 2018. Adiponectin: A new regulator of female reproductive system. *Int J Endocrinol.* 2018: 1-12. ID 7965071.
- Duntas LH, Biondi B. 2013. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: The multifold role of leptin. *Thyroid.* 23: 464-653.
- Duntas LH, Orgiazzi J, Barbant G. 2011. The interface between thyroid and diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 75: 1: 1-9.
- Eng L, Lam L, 2020. Thyroid function during the fetal and neonatal periods. *NeoReviews.* 21: 1: 30-36.
- Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. 2022. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. *Diabetes Metab J.* 46: 2: 239-256. doi: 10.4093/dmj.2022.0013.
- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. 1997. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinol.* 138: 10: 4485-4488. PMID: 9322968.
- Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. 1997. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat, *endocrinology.* 138: 10: 4485-4488.
- Espíndola-Lozano M, Zepeda-Pérez D, Romano Castillo M, Méndez-Tepepa, Arroyo-Helguera O, Cuevas-Romero E. 2019. Hypothyroidism increases the size of fetuses associated with an augment of glycogen and changes in the expression of GLUT4, LDH, and PPAR $\gamma$  in the uterus of pregnant rabbits. *En escritura.*
- European Commission. 2010. Sixth report on the statistics on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the member states of the european union SEC. Report from the comisión to the council and the european parliament.
- Fischer S, Navarrete Santos A, Thieme R, Ramin N, Fischer B. Adiponectin stimulates glucose uptake in rabbit blastocysts. *Biol Reprod.* 83: 5: 859-865. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.084665>.

- Fisher B, Chavatte-Palmer P, Viebahn C, Navarrete Santos A, Duranthon V. 2012. Rabbit as a reproductive model for human health. *Reproduction*. 144: 1: 1-10.
- Fisher B, Meuser-Odenkirchen G. 1988. A 2 year follow-up of effects of biotechniques on reproduction in the domestic rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. *Lab Animals*. 22: 5-15.
- Fitzgerald SP, Bean NG, Fitzgerald SP, Falhammar H. 2022. The application of new concepts of the assessment of the thyroid state to pregnant women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13: 987397.
- Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. 2000. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest*. 105: 7: 859-861. doi: 10.1172/JCI9725.
- Fonte Ramos C, Zamoner A. 2014. Thyroid hormone and leptin in the testis. *Front Endocrinol*. 5: 198: 1-12.
- Forhead AJ, Fowden AL. 2014. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol*. 221: 3: 87-103.
- Freeman ME, Ka yicska B, Lerant A, Nagy G. 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 80: 4: 1523-1631.
- Freemark M. 2010. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 95: 5: 2054–2057. doi.org/10.1210/jc.2010-0517.
- Gallego FQ, Miranda CA, Sinzato YK, Lessi IL, Dallaqua B, Hernández-Pando R, Sousa-Rocha N, Volpato GT, Damasceno DC. 2019. Temporal analysis of distribution pattern of islet cells and antioxidant enzymes for diabetes onset in postnatal critical development window in rats. *Life sci*. 226:57-67.
- Gallego FQ, Sinzato YK, Miranda CA, Lessi IL, Dallaqua B, Volpato GT, Scarano WR, SanMartín S, Damasceno DC. 2018. Pancreatic islet response to diabetes during pregnancy in rats. *Life Sci*. 214:1-10.
- Gambino YP, Maymó JL, Pérez-Pérez A, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V, Calvo JC, Varone CL. 2010. 17Beta-estradiol enhances leptin expression in human placental cells through genomic and nongenomic actions. *Biol Reprod*. 83: 1: 42–51.

- Gierach M, Gierach J, Junik R. 2014. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynologia Polska*. 65: 1.
- Godini A, Ghasemi A, Karbalaei N, Zahediasl S. 2014. The effect of thyroidectomy and propylthiouracil-induced hypothyroidism on insulin secretion in male rats. *Horm Metab Res*. 46: 10: 710-716. doi: 10.1055/s-0034-1370962.
- Grattan DR. 2015. The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 226: T101-T122.
- Guy MM, Yves II, Charles KM, Didier MN, Sandra YM, NgoyAurelie KK, Albert MT, Tao WZ. 2017. Effect of gestational diabetes mellitus on macrosomia infants. *Int J Current Res Rev*. 9: 4 41-45.
- Handwerger S, Datta G, Richardson B, Schmidt CM, Siddiqi T, Turzai L, Anantharamaiah GM. 1999. Pre- $\beta$ -HDL stimulates placental lactogen release from human trophoblast cells. *Ame J Phys Endocrinol Metab*. 226: 2: E384-E389.
- Hemberger M, Hanna CW, Dean W. 2020. Mechanisms of early placental development in mouse and humans. *Nat Rev Genet*. **21**: 27–43.
- Hidden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. 2009. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat*. 215: 1: 60-68. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x.
- Hodonu A, Escobar M, Beach L, Hunt J, Rose J.2019. Glycogen metabolism in mink uterine epithelial cells and its regulation by estradiol, progesterone and insulin. *Theriogenology*. 130: 62-70. PMID: PMC6701937.
- Jafari-Gharabaghloou D, Vaghari-Tabari M, Oghbaei H, Lotz L, Zarezadeh R, Rastgar Rezaei Y, Ranjkesh M, Nouri M, Fattahi A, Nikanfar S, Dittrich R. 2021. Role of adipokines in embryo implantation, *Endocrine Connections*. 10: 11: 267-278.
- Jain RK. 2003. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat med*. 9: 6: 685-693.
- Jali MV, Kambar S, Jali SM, Pawar N, Nalawade P. 2017. Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 11(1): S105-S108.

- Jeckel KM, Boyarko AC, Bouma GJ, Winger QA, Anthony RV. 2018. Chorionic somatomammotropin impacts early fetal growth and placental gene expression. *J Endocrinol.* 237: 3: 301-310.
- Jin S, Sha L, Dong J, Yi J, Liu Y, Guo Z, Hu B. 2020. Effects of nutritional strategies on glucose homeostasis in gestational diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *J Diabe Res.* 2020: 1-12. ID 6062478.
- Jones HN, Jansson T, Powell TL. 2013. Full-length adiponectin attenuates insulin signaling and inhibits insulin-stimulated amino acid transport in human primary trophoblast cells. *Diabetes.* 59: 5: 1161-1170. doi: 10.2337/db09-0824.
- Kalaitzopoulos DR, Lampesis LG, Samartzis N, Kolovos G, Dedes L, Daniilidis A, Nirgianakis K, Leeners B, Goulis DG, Samartzis EP. 2021. Leptin concentrations in endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunology.* 146: 103338.
- Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovese P. 2019. Determinants of maternal insuline resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diab Res.* 2019: 1-9. ID 5320156.
- Karakoc A, Ayvaz G, Taneri F, Toruner F, Yilmaz M, Cakir N, Arslan M. 2004. The effects of hypothyroidism in rats on serum leptin concentrations and leptin mRNA levels in adipose tissue and relationship with body fat composition. *Endocr Res.* 30: 2: 247-255. doi: 10.1081/erc-120039569.
- Kent NL, Atluri SC, Cuffe JSM. 2022. Maternal hypothyroidism in rats reduces placental lactogen, lowers insulin levels, and causes glucose intolerance. *Endocrinol.* 163: 2: bqab231.
- Kent NL, Atluri SC, Cuffe JSM. 2022. Maternal hypothyroidism in rats reduces placental lactogen, lowers insulin levels, and causes glucose intolerance. *Endocrinol.* 1: 163: 2: bqab231. doi: 10.1210/endo/bqab231.
- Kiran, Z, Sheikh A., Malik S, Meraj A, Massod M, Ismail S, Rashid MO, Shaikh Q, Majeed N, Sheikh L, Islam N. 2019. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnan Childbirth.* 19: 476: 1-12.

- Knegt VE, Hedley PL, Kanters JK, Thagaard IN, Krebs L, Christiansen M, Lausten-Thomsen U. 2021. The role of leptin in fetal growth during pre-eclampsia. *Int J Mol Sci.* 22: 9: doi: 10.3390/ijms22094569.
- Kouidhi S, Clerget-Froidevaux MS. 2018. Integrating thyroid hormone signaling in hypothalamic control of metabolism: crosstalk between nuclear receptor. *Int J Mol Sci.* 19: 7. <https://doi.org/10.3390/ijms19072017>.
- Kropp PA, Dunn JC, Carboneau BA, Stoffers DA, Gannon M. 2018. Cooperative function of Pdx1 and Oc1 in multipotent pancreatic progenitors impacts postnatal islet maturation and adaptability. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 314: 308–321.
- Kumar P, Magon N. 2012. Hormones in pregnancy. *Niger Med J.* 53: 4: 179-183.
- Kumari S, Rani A, Diwan RK, Srivastava AK, Mehta V, Suri RK. 2016. Morphological and morphometric evaluation of placenta in hypothyroid mothers. *Astrocyte.* 3: 19-23.
- Lappas M, Lim R, Price S, Prendergast LA, Proietto J, Ekinci EI, Sumithran P. 2020. Exploring the relationship between maternal circulating hormones and gestational weight gain in women without Obesity: A cross-sectional study. *Int J Womens Health.* 12: 455-446.
- Larsen HL, Grapin-Botton A. 2017. The molecular and morphogenetic basis of pancreas organogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 66: 51-68.
- Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. 2023. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes dis.* 10: 4: 1525-1536.
- Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. 2023. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes and diseases.* 10: 1525-1536.
- Liu YC, Yeh CT, Lin KH. 2019. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *Int J Mol Sci.* 20: 20: 4986.
- López-Tello J, Arias-Álvarez M, González-Bulnes A, Sferuzzi-Perri AN. 2019. Models of intrauterine growth restriction and fetal programming in rabbits. *Mol Reprod Develop.* 86: 1781-1809.

- Lu RH, Zhou Y, Yuan XC, Liang XF, Fang L, Bai XL, Wang M, Zhao YH. 2015. Effects of glucose, insulin and on leptin and leptin receptor expression and the effects of leptin on activities of enzymes related to glucose metabolism in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) hepatocytes. *Fish Physiol Biochem.* 41: 4: 981-989.
- Luo N, Chung BH, Wang X, Klein RL, Tang CK, Garvey WT, Fu Y. 2013. Enhanced adiponectin actions by overexpression of adiponectin receptor 1 in macrophages. *Atherosclerosis.* 228:1: 124-135. PMID: PMC3640696.
- Luo Y, Liu M. 2016. Adiponectin: un jugador versátil de inmunidad innata. *J Mol Cell Biol.* 8: 2: 120-128.
- Lyu J, Imachi H, Yoshimoto T, Fukunaga K, Sato S, Ibata T, Kobayashi T, Dong T, Yonezaki K, Yamaji N, Kikuchi F, Iwama H, Ishikawa R, Haba R, Sugiyama Y, Zhang H, Murao K. 2018. Thyroid stimulating hormone stimulates the expression of glucose transporter 2 via its receptor in pancreatic  $\beta$  cell line, INS-1 cells. *Sci Rep.* 8:1986.
- Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. 2020. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 20: 769. doi.org/10.1186/s12884-020-03448-z.
- Mann E, Bellin MD. 2016. Secretion of insulin in response to diet and hormones. *Panc.* 2016: 1-16. DOI: 10.3998/pan.2016.3.
- Mariano VS, Boer PA, Rocha Gontijo JA. 2021. Fetal undernutrition programming sympathetic nerve activity, and arterial hypertension development. *Front Physiol.* 12: 704819.
- Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. 1991. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta endocrinol.* 125:1: 58-66.
- Mauvais-Jarvis F. 2016. Role of sex steroids in  $\beta$  cell function, growth, and survival. *Trends Endocrinol Metab.* 27: 12: 844-855.
- Maymó JL, Pérez Pérez A, Gambino Y, Calvo J, Sánchez-Margalet V, Varone CL. 2011. Review: Leptine gene expression in the placenta. Regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta.* 32: 146-153.

- Mazaki-Tovi M, Feuermann Y, Segev G, Klement E, Yas-Natan E, Farkas A, Kol A, Shamay A. 2010 Increased serum leptin and insulin concentrations in canine hypothyroidism. *Vet J.* 183: 1: 109-114. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.08.017.
- Mazaki-Tovi S, Kanety S, Pariente C Hemi R, Wisner A, Schiff E, Sivan E. 2007. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol.* 27: 2: 77-81.
- Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López MA, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortíz I. 2017. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Int Méx.* 33: 1: 91-98.
- Menchetti, L, Andoni E, Barbato O, Canali C, Quattrone A, Vigo D, Codini M, Curone G, Brecchia G. 2020. Energy homeostasis in rabbit does during pregnancy and pseudopregnancy. *Animal Reprod Sci.* 218: 106505.
- Mendes S, Timóteo-Ferreira F, Almeida H, Silva E. 2019. New Insights into the process of placentation and the role of oxidative uterine microenvironment. *Oxid Med Cell Long.* Article ID 9174521; <https://doi.org/10.1155/2019/9174521>.
- Meyer N, Woidacki K, Knöfler M, Meinhardt G, Nowak D, Velichy P, Pollheimer J, Zenclussen AC. 2017. Chymase-producing cells of the innate immune system are required for decidual vascular remodeling and fetal growth. *Sci Reports.* 7: 45106. doi: 10.1038/srep45106.
- Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, Pontecorvi A, Kulkarni RN, Giaccari A. 2019.  $\beta$ -cell fate in human insulin resistance and type 2 diabetes: a perspective on islet plasticity. *Diabetes.* 68: 6: 1121-1129.
- Milanovic V, Radovanovic A, Vasilijic S, Mrvic V, Milosevic B. 2017. Histological and immunological changes in uterus during the different reproductive stages at californian rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 23: 137-144. doi: 10.9775/kvfd.2016.16008.
- Morales-Miranda A, Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V. 2007. Steroid hormones and pancreas: a new paradigm. *Rev Invest Clin.* 59: 2: 124-129.

- Morimoto S, Cerbón MA, Alvarez-Alvarez A, Romero-Navarro G, Díaz-Sánchez V. 2001. Insulin gene expression pattern in rat pancreas during the estrous cycle. *Life Sci.* 68: 2979-2985.
- Mounce F, AL-Saeed MH. 2017. Regeneration of B-cells in islet Langerhans of diabetic pancreas of female rabbits by phytoesterol extract of *Cedratonia siliqua* fruit. *Asian J Multidis Res.* 3: 2: 1094-1102.
- Moyce Gruber BL, Dolinsky VW. 2023. The role of adiponectin during pregnancy and gestational diabetes. *Life.* 13: 2: 301. <https://doi.org/10.3390/life13020301>.
- Moyce Gruber BL, Dolinsky VW. 2023. The role of adiponectin during pregnancy and gestational diabetes. *Life.* 13: 2: 301.
- Moyce Gruber BL, Dolinsky VW. 2023. The role of adiponectin during pregnancy and gestational diabetes. *Life.* 13: 2: 301. <https://doi.org/10.3390/life13020301>.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 94: 2: 355-382. PMID: 24692351. PMCID: PMC4044302.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. 2006. Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine Reviews.* 27: 2: 141–169.
- Mustad VA, Huynh DTT, López-Pedrosa JM, Campoy C, Rueda R. 2020. The role of dietary carbohydrates in gestational diabetes. *Nutrients.* 12: 2: 385.
- Naef L, Woodside B. 2007. Prolactin/leptin interactions in the control of food intake in rats, *Endocrinol.* 148: 12: 5977–5983.
- Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, N A, Perri S. 2018. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Front Physiol.* 9: 1091.
- Nattero-Chávez L, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. 2019. Systemic endocrinopathies (thyroid conditions and diabetes): impact on postnatal life of the offspring. *Fertil Steril.* 111: 6: 1076-1091.



- Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Ghartey FN, Awe MA. 2017. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *Plos one*. 12: 7: e0181613.
- Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, Bianco A, Daniele A. 2014. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *BioMed Res Inter*. Article ID 658913.
- Nilsson M, Fagman H. 2017. Development of the thyroid gland. *Development*. 144: 2123-2140.
- O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. 1993 Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc*. 68: 9: 860-866.
- Ochoa Bernal MA, Fazleabas AT. 2020. Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *Int Mol J Sci*. 21: 6: 1973. doi:10.3390/ijms21061973.
- Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB y Maruo T. 2004. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 5213–5221.
- Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Bozkaya H. 2005. The association of birthweight with maternal and cord serum and amniotic fluid growth hormone and insulin levels, and with neonatal and maternal factors in pregnant women who delivered at term. *J Perinat Med*. 33: 2: 149–155.
- Pande A, Anjankar A. 2023. A narrative review on the effect of maternal hypothyroidism on fetal development. *Cureus*. 15: 2. doi:10.7759/cureus.34824.
- Parchami A, Dehkordi RAF. 2012. Sex differences in thyroid gland structure of rabbits. *Europ J Appl Sci*. 4:6:245-248.
- Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Zuriaga MA, MacLauchlan S, Aprahamian TR, Walsh K. 2014. Divergent roles for adiponectin receptor 1 (AdipoR1) and AdipoR2 in

- mediating revascularization and metabolic dysfunction in vivo. *J Biol Chem.* 6: 289: 23: 16200-16213. PMID: PMC4047390.
- Pascual A, Aranda A. 2013. Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochem Biophys Acta.* 1830: 7: 3908-3916.
- Paz-Filho G, Delabasi T, Erol HK, Wong M, Linicio J. 2009. Congenital deficiency and thyroid function. *Thyroid Res.* 11. doi.org/10.1186/1756-6614-2-11.
- Pérez- Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymo J, Guadiz P, Dueñas JL, Fernández-Sánchez M, Varone C, Sánchez-Margalet V. 2018. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 22: 2: 716-727.
- Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Guadix P, Dueñas JL, Sánchez-Margalet V. 2020. Leptin and nutrition in gestational diabetes. *Nutrients.* En prensa.
- Perichart-Perera O, Muñoz-Manrique C, Reyes-López A, Tolentino-Dolores M, Espino y Sosa S, Ramírez-González MC. 2017. Metabolic markers during pregnancy and their association with maternal and newborn weight status. *PLoS One.* 27: 12: 7: e0180874.
- Petersen MC, Shulman GI. 2018. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 98: 4: 2133-2223.
- Picazo Pavón Ana María. Efecto del hipotiroidismo en la expresión de GPR30 en útero gestante de la coneja. Maestría en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala. En proceso.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. 2018. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 19: 3342: 2-21.
- Ramin N, Thieme R, Fischer S, Schindler M, Schmidt T, Fischer B, Navarrete Santos A. 2010. Maternal diabetes impairs gastrulation and insulin and IGF-I receptor expression in rabbit blastocysts. *Endocrinol.* 151: 9: 4158–4167.
- Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, Vonnahme KA, Luther JS, Buchanan DS, Hafez SA, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. 2010. Utero-placental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol.* 54: 2-3: 355-366.

- Riddick DH, Maslar IA. 1981. The transport of prolactin by human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 52: 2: 220–224.
- Roa I, Smok SC, Prieto GR. 2012. Placenta: anatomía e histología comparada. *Int J Morphol.* 30: 4: 1490-1496.
- Roberts G, Tunster S. 2020. Characterising the dynamics of placental glycogen stores in the mouse. *Placenta.* 99: 131-140.
- Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. 2016. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experim Mol Med.* 48: 219.
- Rodríguez-Castelán J, Martínez-Gómez M, Castelán F, Cuevas E. 2015a. Hypothyroidism affects vascularization and promotes immune cells infiltration into pancreatic islets of female rabbits. *Int J Endocrinol.* 2015: 1-8. ID 917806.
- Rodríguez-Castelán J, Méndez-Tepepa M, Carrillo-Portillo Y, Anaya-Hernández A, Rodríguez-Antolín J, Zambrano E, Castelán F, Cuevas-Romero E. 2017. Hypothyroidism reduces the size of ovarian follicles and promotes hypertrophy of periovarian fat with infiltration of macrophages in adult rabbits. *Biomed Res Int. Art.* 2017: 1-11. ID 3795950.
- Rodríguez-Castelán J, Moral-Morales A, Piña-Medina AG, Zepeda-Pérez D, Castillo-Romano M, Méndez-Tepepa M, Espindola-Lozano M, Camacho-Arroyo I, Cuevas-Romero E. 2019. Hypothyroidism induces uterine hiperplasia and inflammation related to sex hormone receptors expression in virgin rabbits. *Life Sci.* 230: 111-120.
- Rodríguez-Castelán J, Nicolás L, Morimoto S, Cuevas E. 2015b. The Langerhans islet of female rabbits are differentially affected by hypothyroidism depending on the islet size. *Endocrine.* 48: 3: 811-817
- Rodríguez-Castelán J, Zepeda-Pérez D, Rojas-Juárez R, Aceves C, Castelán F, Cuevas-Romero E. Short-time hypothyroidism induces pancreatic islet neogenesis in female rabbits, possible association with local hypoestrogenism. En proceso.

- Rodríguez-Cortés YM, Mendieta Zerón H. 2014. La placenta como órgano endocrino compartido y su acción en el embarazo normoevolutivo. *Revista de medicina e investigación*. 2: 1: 28-34. doi:10.1016/S2214-3106(15)30025-X.
- Sahay RK, Nagesh VS. 2016. Hypothyroidism in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab*. 16: 3: 364-370.
- Schanton, M, Maymó, J. L., Pérez-Pérez, A., Sánchez-Margalet, V., & Varone, C. L. (2018). Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta. *Reproduction*, 155(1), R1-R12. Retrieved Jul 13, 2023, from <https://doi.org/10.1530/REP-17-0512>
- Schindler M, Pendzialek M, Grybel KJ. 2017. Adiponectin stimulates lipid metabolism via AMPK in rabbit blastocysts. *Hum Reprod*. 32: 7: 1382-1392.
- Schulz LC, Widmaier EP. 2004. The effect of leptin on mouse trophoblast cell invasion. *Biol reprod*. 71: 6: 1963-1967.
- Schumacher A, Zenclussen AC. 2019. Human chorionic gonadotropin-mediated immune responses that facilitate embryo implantation and placentation. *Front Immunol*. 10: 2896.
- Secretaría de Salud México. 2016. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social. 1-69. [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx).
- Seifi S, Nazifi S, Tabandeh MR, Saeb M. 2013. AdipoR1 and AdipoR2 gene expression are regulated by thyroid hormones in adipose tissue. *Mol Cell Biochem*. 377: 1-2: 55-63. doi: 10.1007/s11010-013-1570-5.
- Shahbazian H, Shahbazian N, Baniani MR, Yazdanpanah L. 2013. Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes. *Park J Med Sci*. 29: 2: 638-641.
- Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. 2016. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur J Intern Med*. 35: 106-110.

- Shawber CJ, Lin L, Gnarr M, Sauer MV, Papaioannou VE, Kitajewski JK, Douglas NC. 2015. Vascular Notch proteins and Notch signaling in the peri-implantation mouse uterus. *Vascular Cell*. 7: 9.
- Shields BM, Knight BA, Hill A, Hattersley AT, Vaidya B. 2011. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 96: 6: E934-E938. doi:10.1210/jc.2010-2814.
- Shrestha M, Wermelin S, Stener-Victorin E, Wernstedt Asterholm I, Benrick A. 2022. Adiponectin deficiency alters placenta function but does not affect fetal growth in mice. *Int J Mol Sci*. 23: 9. 4939. <https://doi.org/10.3390/ijms23094939>.
- Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ozegowska E. 2020. Placental lactogen as a marker of maternal obesity, diabetes, and fetal growth abnormalities: current knowledge and clinical perspectives. *J Clin Med*. 9: 4: 1142.
- Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. 2015. Placental angiogenic and hormonal factors are affected by thyroid hormones in rats. *Pathol Res Pract*. 211: 3: 226–234.
- Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. 2018. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod*. 99: 5: 907-921.
- Silva JF, Serakides R. 2016. Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents. *Cell Adh Migr*. 10: 1-2: 88-110. doi:10.1080/19336918.2015.1120397.
- Silva JF, Vidigal PN, Galvão DD, Boeloni JN, Nunes PP, Ocarino NM, Nascimento EF, Serakides R. 2012. Fetal growth restriction in hypothyroidism is associated with changes in proliferative activity, apoptosis and vascularisation of the placenta. *Reprod Fertil Dev*. 24: 923-931.
- Simmons DG, Cross JC. 2007. Diverse subtypes and development origins of trophoblast giant cells in the mouse placenta. *Develop Biol*. 304: 2: 567-578.
- Sirohi T, Singh H. 2018. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hiperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care*. 7: 6: 1279-1282.

- Sirohi T, Singh H. 2018. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care*. 7: 6: 1279-1282.
- Soares MJ, Varberg KM, Iqbal K. 2018. Hemochorial placentation: development, function, and adaptations. *Biol Reprod*. 99: 1: 196–211. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioy049>.
- Sorenson RL, Brelje TC. 1997. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: beta-cell growth, enhanced insulin secretion and the role of lactogenic hormones. *Horm Metab Res*. 29 (6):301-7.
- Soto JR, Verbeke SM. 2015. Thyroid dysfunction and heart. *Rev Med Clin Condes*. 26: 2: 186-197.
- Sreelatha S, Kamala R, Nadagoudar S, Shruthi A, Bharathi A. 2018. A clinical review obstetric and perinatal outcome in thyroid disorders. *Int J Endocrinol Metab*. 6: 4: 266-282. doi: 10.15406/emij.2018.06.00188.
- Srinivasan G, Parida S, Pavithra S, Panigrahi M, Sahoo M, Singh TU, Madhu CL, Manickam K, Shyamkumar TS, Kumar D, Mishra SK. 2021. Leptin receptor stimulation in late pregnant mouse uterine tissue inhibits spontaneous contractions by increasing NO and cGMP. *Cytokine*. 137: 155341.
- Street ME, Seghini P, Ziveri MA, Fieni S, Volta C, Neri TM, Bernasconi S. 2006. Interleukin-6 and insulin-like growth factor system relationships and differences in the human placenta and fetus from the 35th week of gestation. *Growth Hormone & IGF Research*, 16:5-6:, 365–372. doi:10.1016/j.gHIR.2006.09.007.
- Su RW, Fazleabas AT. 2015. Implantation and Establishment of Pregnancy in Human and Nonhuman Primates. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 216: 189–213.
- Subiabre M, Villalobos-Labra R, Silva L, Fuentes G, Toledo F, Sobrevia L. 2020. Role of insulin, adenosine, and adipokine receptors in the foetoplacental vascular dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Mol Basis of Disease*. 1866: 2: 165370.
- Szinnai G. 2014. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Endocr Dev*. 26: 60-78.

- Tan TO, Cheng YW, Caughey AB. 2006. Are women who are treated for hypothyroidism at risk for pregnancy complications? *Ame J Obstet Gynecol.* 194: 1-3.
- Tiong TS, Stevenson JL, Herington AC. 1992. Regulation of prolactin receptor gene expression by thyroid hormone status in the rat. *J Mol Endocrinol.* 8: 1: 63-72.
- Toshimasa Y, Kadowaki T. 2013. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell Metabolism.* 17: 2: 185-196.
- Tsankof A, Tziomalos K. 2022. Adiponectin: A player in the pathogenesis of hormone-dependent cancers. *Front Endocrinol.* 13: 1018515. doi.org/10.3389/fendo.2022.1018515.
- Tzeng SJ, Linzer DI. 1997. Prolactin receptor expression in the developing mouse embryo. *Mol Reprod Dev.* 48: 1: 45-52. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199709).
- Valleau JC, Sullivan EL. 2014. The impact of leptin on perinatal development and psychopathology. *J Chem Neuroanat.* 0: 221-232.
- Van Der Spek AH, Fliers E, Boelen A. 2017. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 15: 458: 29-38.
- Véliz OF, Núñez SA, Selman AA. 2018. Acretismo placentario: Un diagnóstico emergente. Abordaje quirúrgico no conservador. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 83: 5: 513-526.
- Vivas CA, Cardenas S, Cardozo SM, Carvajal-Canizales K, Cifuentes JC. 2009. Hipotiroidismo y riesgo de aborto. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 60: 2: 179-186.
- Voltolini C, Petraglia F. 2014. Neuroendocrinology of pregnancy and parturition. *Handb Clin Neurol.* 124: 17-36.
- Vrijkotte TGM, Hruddy EJ, Twickler MB. 2017. Early maternal thyroid function during gestation is associated with fetal growth, particularly in male newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 102: 3: 1059-1066.
- Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. 2014. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res.* 4: 9: 147-153.

- Vyas V, Guerra DD, Bok R, Powell T, Jansson T, Hurt KJ. 2019. Adiponectin links maternal metabolism to uterine contractility. *FASEB J.* 33: 12: 14588-14601. doi:10.1096/fj.201901646R.
- Wilcox G. 2005. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 26: 2: 19-39.
- Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, Cygankiewicz AI, Jacenik D, Piechota-Polańczyk A, Stec-Michalska K, Krajewska WM, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. 2017. G Protein-coupled receptor 30 (GPR30). Expression pattern in inflammatory bowel disease patients suggests its key role in the inflammatory process. A preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis.* 26: 1: 29-35.
- Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. 2013. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta.* 417: 80-84.
- Yang S, Shi FT, Leung PCK, Huang HF, Fan J. 2016. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 11: 4237-4243.
- Yaturu S, Prado S, Grimes SR. 2004. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem.* 93: 491-496.
- Yu H, Yang Y, Zhang M, Lu H, Zhang J, Wang H, Cianflone K. 2006. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab.* 3: 13: 1-8.
- Zeng F, Liu F, Li S. 2017. Metabolic adaptations in pregnancy: a review. *Ann Nutr Metab.* 70: 59-65.
- Zhang H, Zhang J, Pope CF, Crawford LA, Vasavada R, Jagasia SM, Gannon M. 2010. Gestational diabetes mellitus resulting from impaired  $\beta$ -cell compensation in the absence of FOXM1, a novel downstream effector of placental lactogen. *Diabetes.* 59: 1: 143-152.
- Zhou J, Dong X, Liu Y, Jia Y, Wang Y, Zhou J, Jiang Z, Chen K. 2020. Gestational hypothyroidism elicits more pronounced lipid dysregulation in mice than pre-pregnant hypothyroidism. *Endocr J.* 67: 6: 593-605.



## 12. GLOSARIO DE TÉRMINOS

**AdipoR1:** Receptor de adiponectina 1

**AdipoR2:** Receptor de adiponectina 2

**GLUT 4:** Transportador de glucosa 4

**HGC:** Hormona gonadotropina coriónica humana

**IFG:** Factor de crecimiento insulínico

**VEGF:** Facto de crecimiento vascular endotelial

**PGF:** Factor de crecimiento placentario

**PRLR:** Receptor de prolactina