



**UNIVERSIDAD SAN SEBASTIÁN
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA
SEDE VALDIVIA**

**BIOMARCADORES CARDIOMETABÓLICOS EN LA POBLACIÓN DE
LA VISITA DE SELECCIÓN DE RIO-STUDY:**

**Análisis transversal del rol de los parámetros bioquímicos, las
isoformas de adiponectina y la expresión de miR-21 en el riesgo
cardiovascular.**

**Memoria de Título para optar al título de Tecnóloga Médica mención
Laboratorio Clínico, Hematología y Banco de Sangre.**

**Profesor tutor: Dra. Viviana Sandoval Sandoval
Profesor co-tutor: Dr. Sergio Martínez Huenchullán
Estudiante: Nicole Cares Fleury**

© Nicole Cares Fleury.

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Valdivia, Chile

2025

Hoja de calificación

En _____, el _____ de _____ de _____ los abajo firmantes dejan

constancia que el (la) _____

de la carrera de _____

ha aprobado la tesis para optar al título académico de

con nota de _____.

Profesor Evaluador

Profesor Evaluador

Profesor Evaluador

A mis padres Ginette y Norman.

Por alentarme a seguir mis sueños y su apoyo incondicional para lograrlos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a mis tutores, Viviana Sandoval y Sergio Martínez, por confiar en mi trabajo, creer en mis capacidades y potenciarlas, fomentando mi aprendizaje en un ambiente seguro, haciendo grato este proceso.

Un sincero agradecimiento a quienes contribuyeron con el desarrollo de este estudio en el Laboratorio de Bioquímica Clínica, a mis profesoras Yanara Pavez y Paola Rubilar, por compartir sus conocimientos y guiarme con comprensión y paciencia, enseñándome a ver el error como parte del proceso de aprendizaje. A Esteban Astudillo por su gran disposición y colaboración dentro del Laboratorio. Al profesor Javier Rosas por permitir el procesamiento de muestras durante su horario académico.

Quisiera agradecer a la profesora Teresa Ross, Amanda Bentes y Jessica Molina, por compartir su conocimiento y por su apoyo en el procesamiento de muestras. Al profesor Rodrigo Maldonado por guiarme en el laboratorio de Biología Molecular y por su confianza al permitir el desarrollo de mis actividades de manera independiente.

Una sincera gratitud a la profesora Marta Rebolledo, quien influyó profundamente en mi decisión de seguir perfeccionándome académicamente en esta área de la Tecnología Médica.

Me gustaría expresar el mayor de los agradecimientos a mi amigo Gabriel Segovia, quien me brindó su ayuda con el uso de herramientas Microsoft Office, para el análisis de datos y detalles estructurales de este escrito.

Me gustaría agradecer a la Universidad San Sebastián, Sede Valdivia y al Centro de Estudios Científicos, por permitir el desarrollo de las actividades asociadas al desarrollo de este estudio dentro de sus instalaciones.

Tabla de contenido

Derechos de autor	ii
Hoja de calificación	iii
Dedicatoria	iv
AGRADECIMIENTOS	v
I.-Introducción	1
II.-Marco teórico	2
Antecedentes de la investigación	2
III.-Pregunta de Investigación	10
IV.-Objetivo General/Objetivos Específicos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	11
IV.-Metodología.....	11
Tipo de estudio	11
Comité de ética/Consentimiento informado:	12
Parámetros antropométricos:	12
IMC:	13
BIA:	13
Índice cintura cadera:	13
Parámetros bioquímicos:	13
Isoformas de adiponectina:	14
MicroRNA-21:	14
Extracción RNA:	14
RT-qPCR:	16
Curva de Melting y Cycle Threshold	17
Análisis estadísticos:	17
VI.-Resultados	18

VII.-Discusión.....	22
VIII.-Conclusión.....	25
IX.-Referencias	26
X.-Anexos.....	33
Anexo 1: Consentimiento informado.	33

Índice de Tablas

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES.....	18
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LOS PARTICIPANTES	19
TABLA 3. CUANTIFICACIÓN DE ISOFORMAS DE ADIPONECTINA SÉRICA DE LOS PARTICIPANTES	20
TABLA 4. DETECCIÓN DE miR-21 SÉRICO DE LOS PARTICIPANTES, SEGÚN PERFIL CARDIOVASCULAR.....	20

Índice de Figuras

FIGURA 1. CURVA DE MELTING DE qPCR DE POOL DE MUESTRAS GRUPO I, II Y III, POR TRIPLICADO.	21
FIGURA 2. UMBRAL DE CICLO DE qPCR DE POOL DE MUESTRAS GRUPO I, II Y III, POR TRIPLICADO	21

Resumen

La incidencia de sobrepeso y obesidad a nivel mundial ha incrementado significativamente en las últimas décadas, constituyéndose como el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en la población que la padece. La última Encuesta Nacional de Salud realizada en nuestro país, registró una prevalencia de un 33,8% de sobrepeso y un 32,3% de obesidad, en la Región de los Ríos. Razón por la cual, este estudio tuvo como objetivo caracterizar el riesgo cardiometabólico de adultos con sobrepeso u obesidad de la ciudad de Valdivia, evaluados durante la visita de selección de RIO-Study. Métodos: Se reclutaron 112 participantes, a los que se les realizaron mediciones antropométricas y extracción de muestras de sangre después de 10-12 horas de ayuno, en un tubo con gel separador y activador de la coagulación, luego fueron centrifugadas a 3500 rpm por 15 minutos y se alicuotó en criotubos, donde el primero se utilizó para analizar parámetros bioquímicos como: Glucosa, Creatinina, Urea, Ácido Úrico, Bilirrubina Directa y Total, Proteínas Totales, Albúmina, Fosfatasa Alcalina, GGT, AST y ALT; el segundo para analizar isoformas de Adiponectina y el tercero para analizar expresión de miR-21. Se utilizó el Análisis de Impedancia Bioeléctrica, cálculo de Índice de Masa Corporal (IMC) e Índice de Cintura Cadera, para estimar la composición corporal de los participantes; sistema fotométrico con longitudes de onda entre 340-700 nm para la medición de la absorbancia de los parámetros bioquímicos; Western blot para la medición y diferenciación de isoformas de adiponectina, y RT-qPCR para la medición de las concentraciones de miR-21. Nuestros resultados evidenciaron niveles séricos disminuidos de creatinina, niveles de ácido úrico indicadores de riesgo cardiometabólico, concentraciones reducidas de isoformas de adiponectina de mayores pesos moleculares y niveles aumentados de miR-21. Se observó una correlación evidente entre estos biomarcadores, el IMC y el incremento del riesgo cardiometabólico. Conclusión: los hallazgos obtenidos en este estudio concuerdan con los resultados de otras investigaciones, lo que establece un precedente para un futuro uso de este panel de biomarcadores como predictores de riesgo cardiometabólico en poblaciones con obesidad y sobrepeso.

Palabras clave: Riesgo cardiometabólico, Perfil bioquímico, Adiponectina, miR-21, IMC.

Abstract

The global incidence of overweight and obesity has increased significantly in recent decades, becoming the primary risk factor for the development of cardiometabolic diseases in affected populations. The latest National Health Survey conducted in our country reported a prevalence of 33.8% overweight and 32.3% obesity in the Los Ríos Region. Therefore, this study aimed to characterize the cardiometabolic risk of overweight and obese adults from the city of Valdivia, as evaluated during the screening visit of the RIO-Study. A total of 112 participants were recruited. Anthropometric measurements and blood samples were collected after 10–12 hours of fasting. Blood samples were drawn into tubes containing a clot activator and gel separator, centrifuged at 3500 rpm for 15 minutes, and aliquoted into cryotubes. The first aliquot was used to analyze biochemical parameters such as glucose, creatinine, urea, uric acid, direct and total bilirubin, total proteins, albumin, alkaline phosphatase, GGT, AST, and ALT. The second aliquot was used to analyze adiponectin isoforms, and the third to assess miR-21 expression. Body composition was estimated using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), Body Mass Index (BMI), and Waist-to-Hip Ratio (WHR). A photometric system with wavelengths between 340 and 700 nm was used to measure the absorbance of biochemical parameters. Western blotting was employed to detect and differentiate adiponectin isoforms, and RT-qPCR was used to quantify miR-21 concentrations. Our results showed decreased serum creatinine levels, uric acid levels indicative of cardiometabolic risk, reduced concentrations of high molecular weight (HMW) adiponectin isoforms, and increased miR-21 levels. A clear correlation was observed between these biomarkers, BMI, and increased cardiometabolic risk. In conclusion, the findings of this study are consistent with previous research and establish a precedent for the future use of this biomarker panel as a predictor of cardiometabolic risk in overweight and obese populations.

Keywords: Cardiometabolic risk, Biochemical profile, Adiponectin, miR-21, BMI

I.-Introducción

Las enfermedades cardiometabólicas representan una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial, siendo responsables de un elevado porcentaje de muertes atribuibles a afecciones como la enfermedad isquémica cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y dislipidemias. En Chile, estas patologías ocupan una posición alarmante dentro de las estadísticas nacionales de salud, reflejando una alta carga sanitaria tanto a nivel país como regional, en especial en la Región de Los Ríos. Dentro de los factores de riesgo más relevantes asociados a estas enfermedades, se destacan el sobrepeso, la obesidad y la resistencia a la insulina, condiciones que se relacionan estrechamente con procesos de inflamación crónica de bajo grado y alteraciones metabólicas profundas.

En este contexto, la evaluación temprana del riesgo cardiometabólico cobra especial relevancia, no solo a través de parámetros bioquímicos clásicos como la glucosa, creatinina, urea, ácido úrico, bilirrubinas, proteínas totales, albúmina y enzimas hepáticas, sino también mediante el análisis de biomarcadores emergentes. Entre estos últimos, las isoformas de adiponectina —una adipocina con reconocidas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes— y la expresión del microRNA-21 (miR-21), han demostrado tener un rol clave en la modulación del metabolismo y la progresión de enfermedades metabólicas, constituyéndose en potenciales indicadores de disfunción cardiometabólica.

A pesar del conocimiento creciente sobre estos marcadores, en Chile persiste una escasa caracterización integrada del riesgo cardiometabólico que combine indicadores bioquímicos tradicionales con marcadores proteicos y moleculares de forma conjunta en adultos con sobrepeso u obesidad, dentro de un contexto real de reclutamiento para ensayos clínicos.

En este marco, el presente estudio tiene como objetivo caracterizar el riesgo cardiometabólico de adultos con sobrepeso u obesidad de la ciudad de Valdivia, evaluados durante la visita de selección del RIO-Study. Para ello, se integran datos antropométricos, bioquímicos, proteicos y genómicos con el fin de explorar asociaciones entre los perfiles clásicos de riesgo y la expresión de biomarcadores emergentes.

II.-Marco teórico

Antecedentes de la investigación

Las enfermedades cardiometabólicas comprenden un grupo de afecciones originadas por la desregulación en rutas metabólicas esenciales del organismo, dentro de las cuales están incluidas patologías como la Diabetes Mellitus tipo II (DMII), las dislipidemias, la Hipertensión Arterial (HTA) y la Enfermedad Isquémica del corazón, siendo esta última la principal causa de defunción a escala mundial, responsable de un 13% de las muertes en el año 2021, según indica la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2024). Esta tendencia no es diferente en Chile, donde las enfermedades del sistema circulatorio se posicionaron con un 23,1% a nivel país y en la Región de Los Ríos con un 21,8%, como la segunda causa de decesos en el año 2021, según los Indicadores Básicos de Salud Chile (IBS), elaborado por el Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS, 2021) del Ministerio de Salud (MINSAL). Según este reporte, las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas, representaron un 3,9% de mortalidad tanto a nivel nacional, como en la Región de Los Ríos. La prevalencia de estas enfermedades crónicas ha incrementado significativamente en las últimas décadas, convirtiéndose en la principal causa de morbilidad a nivel mundial (Villota et al., 2024). Las enfermedades cardiometabólicas se originan por factores de riesgo en común como lo son el sobrepeso, obesidad, dislipidemias, Resistencia a la Insulina (RI), las cuales, a su vez, se relacionan con la inflamación crónica de bajo grado y al desarrollo de Síndrome Metabólico (SMT), lo cual contribuye a un estado proinflamatorio que conduce al deterioro de la salud metabólica y disfunción endotelial (Ntzouvani, 2016).

La obesidad, especialmente la de tipo abdominal, constituye el principal factor predisponente para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, debido a sus efectos aterogénicos mediados por el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la inflamación sistémica (Grundy et al., 2005). A nivel mundial las tasas de sobrepeso y obesidad registraron cifras de un 43% y 16% respectivamente (OMS, 2025). Mientras que, en Chile un 40,2% de la población presenta sobrepeso, un 31,4% obesidad y un 3,4% obesidad mórbida, y que, por otra parte, la Región de Los Ríos

presenta un 33,8% de sobrepeso y 32,3% de obesidad, según el informe de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) realizada entre los años 2016 y 2017 (MINSAL, 2018). Por lo anterior, resulta indispensable abordar preventiva y precozmente esta problemática con el fin de reducir la incidencia de las enfermedades metabólicas y cardiometabólicas.

En este contexto, tanto la prevención como el diagnóstico y seguimiento de estas patologías pueden realizarse con exámenes bioquímicos de rutina, frecuentemente solicitados en la práctica clínica, dado que permiten tener una visión general de salud, posicionando al Perfil Bioquímico como la herramienta fundamental para la evaluación del estado metabólico. Incluye parámetros como, Glucosa; la concentración de glucosa en sangre se denomina glucemia plasmática y sus niveles pueden alterarse en presencia de trastornos del metabolismo de los carbohidratos, por lo que la Asociación Americana de la Diabetes (ADA, 2025) estableció tres rangos de referencia, donde los niveles normales varían entre 70-99 mg/dL, niveles entre 100-125 mg/dL indican glucemia alterada en ayunas y ≥ 126 mg/dL son diagnósticos de diabetes. Numerosos estudios han asociado el estado hiperglucémico, inclusive en el rango no diabético con un mayor riesgo de Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica (ECVA), debido a su rol en el proceso aterosclerótico (Nahmias et al., 2020), una elevación de los mediadores inflamatorios, aumentando la mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares (ECV) y de complicaciones de enfermedades cerebrales como el Ictus Isquémico (Tahir et al., 2021).

En adición a lo anterior, se evalúan parámetros renales como: Creatinina; es un producto de desecho que se forma en el músculo por la degradación de la fosfo-creatina, en cantidad proporcional a la masa y función muscular; es retirada del plasma por filtración glomerular y sus valores de referencia en suero/plasma para hombres son ≤ 1.2 mg/dL y para mujeres ≤ 1.0 mg/dL (Valtek diagnostics, 2024). Es un marcador de la función renal y es considerada como un indicador independiente de riesgo cardiovascular (RCV) (Casiglia et al., 2023), también es utilizada para predecir la Lesión Renal Aguda (LRA), debido a su bajo costo y puede utilizarse ampliamente en la práctica clínica, a diferencia de otros biomarcadores de enfermedad renal (Hou et al., 2022); Urea; es un producto del metabolismo proteico sintetizado en el hígado y excretada a través de la orina, por lo que es utilizado para

evaluar el estado nutricional y la función renal (Hong et al., 2023). Sus valores de referencia en suero/plasma varían entre 10-50 mg/dL y los niveles de Nitrógeno Ureico en Sangre (BUN) entre 4.5-22.7 mg/dL (Valtek diagnostics, 2024). Aunque en la antigüedad se consideraba a esta molécula relativamente inerte, actualmente existe evidencia de su implicación en varias alteraciones bioquímicas, relacionándose con la producción de radicales libres, inflamación sistémica, calcificación vascular, RI (Brookes y Power, 2022), dado que los niveles circulantes afectan la función de las células beta pancreáticas, produciendo una deficiencia en la producción de insulina, convirtiéndose en un marcador de enfermedades metabólicas como la DMII, enfermedad en la cual se han relacionado los niveles de BUN con un punto de inflexión en niveles de 5 mmol/L (14.04 mg/dL) mayor prevalencia de mortalidad por ECV y de mortalidad por todas las causas (ACM), además, diversos estudios lo han posicionado como predictor de Síndrome Coronario Agudo (SCA) (H. Liu et al., 2024); Ácido Úrico; es el producto final del metabolismo de purinas, su síntesis se realiza de forma endógena y puede aumentar de forma exógena por la ingesta de alimentos grasos, alcohol, carnes rojas, entre otros; siendo excretada a través de la orina (Lee et al., 2020). Sus rangos de referencia en suero para hombres varían entre 3.4-7 mg/dL y para mujeres entre 2.4-5.7 mg/dL (Valtek diagnostics, 2024). La hiperuricemia es un prerrequisito para el desarrollo de gota y un factor de riesgo independiente para la SMt, ECV y HTA, aumentando estas dos últimas por el incremento de cada 1 mg/dL de los niveles de Ácido Úrico Sérico (AUS) (Lee et al., 2020), además el estudio URRAH estableció puntos de corte de AUS $\geq 4,7$ mg/dL como predictor de ACM y $\geq 5,6$ mg/dL para morbilidad cardiovascular (CVM), muy por debajo de los que definen hiperuricemia y con una capacidad de predecir el riesgo desde las primeras etapas del daño cardiometabólico (Mengozi et al., 2023).

Por otro lado, el perfil hepático también es valorado para complementar la visión de la función metabólica de la persona. Este incluye parámetros como, Bilirrubina Directa y Total; la bilirrubina es producto de la degradación de la hemoglobina de hematíes envejecidos, por acción enzimática se metaboliza en biliverdina y a su vez esta es reducida a bilirrubina indirecta o no conjugada, la cual es insoluble y circula en el torrente sanguíneo unida a la albúmina, para ser transportada al hígado donde ocurre la glucuronidación, transformándose en

Bilirrubina Directa (BD) o conjugada, que es hidrosoluble, pudiendo ser excretada por vía biliar o renal, tras su recirculación enterohepática, la medición de ambas se denomina Bilirrubina Total (BT) (Guerra-Ruiz et al., 2021) y sus valores de referencia varían entre 0-0.3 mg/dL (Valtek diagnostics, 2024) y entre 0.1-1.2 mg/dL (Valtek diagnostics, 2024), respectivamente, aunque algunos autores han aplicado valores de corte clínicamente relevantes estableciendo como nivel normal bajo <0.58 mg/dL, normal alto entre 0.58-0.99 mg/dL y ligeramente elevado ≥ 1 mg/dL para establecer asociaciones fisiopatológicas y su riesgo (Seyed Khoei et al., 2022), otros autores han solicitado establecer rangos independientes para hombres y mujeres, dado que presentan concentraciones fisiológicas distintas (Vítek y Tiribelli, 2021). Dado que los niveles de bilirrubina pueden elevarse por diferentes causas, no es un indicador sensible ni específico de daño o disfunción hepática, pese a esto, la hiperbilirrubinemia sigue siendo un marcador clásico de alteraciones del sistema hepatobiliar (Guerra-Ruiz et al., 2021). Actualmente, se le ha otorgado un rol endocrino y algunos autores la han reconocido como una hormona (Vítek et al., 2023), regulando funciones en el organismo y ejerciendo un rol protector cuando se encuentra en concentraciones ligeramente elevadas ya que se comporta como un antioxidante intrínseco. Esto provoca aumentos de la biodisponibilidad de Óxido Nítrico (ON), reduciendo la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) (Creeden et al., 2021), asociándose con la disminución de enfermedades metabólicas mediadas por el estrés oxidativo, como aterosclerosis, HTA, SMt, DMII y la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA), reduciendo la acumulación de grasa en el hígado y tejido adiposo, al unirse con Receptor Alfa Activado por el Proliferador de Peroxisomas (PPAR α) (Vítek y Tiribelli, 2021). Por otra parte, niveles <0.50 mg/dL es un predictor independiente de eventos cardiovasculares graves, una incidencia mayor de infarto al miocardio y muerte, mientras que niveles < 0.35 mg/dL, podrían predecir lesiones en la sustancia blanca cerebral en sujetos sanos (Creeden et al., 2021); Proteínas Totales y Albúmina; las proteínas totales (PT) comprenden los niveles de albúmina (ALB) y globulinas, su valores de referencia varían entre 6-8 g/dL y 3.5 a 5.0 g/dL, respectivamente, mientras que la porción restante corresponde a los niveles de globulinas, en conjunto cumplen varias funciones orgánicas a nivel del sistema inmune, renal y hepático, equilibrio de pH, presión coloidosmótica, transportador y regulador de diversos metabolitos (Zeng et al., 2024), además, reflejan el estado nutricional, siendo ALB un

marcador altamente sensible para esta evaluación, asimismo puede utilizarse como indicador de la respuesta inflamatoria (Liu et al., 2021), dado que posee una actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiplaquetaria y anticoagulante, sin embargo, estados inflamatorios persistentes pueden causar hipoalbuminemia, concomitante a ello aumento de estrés oxidativo, disfunción endotelial, agregación plaquetaria y coágulos, por lo que existe una asociación negativa entre los niveles de ALB y el riesgo progresivo de padecer eventos cardiovasculares tempranos, su recurrencia, discapacidad y muerte (Bucci et al., 2024), por lo que es considerado como un potente predictor de RCV (Manolis et al., 2022). Por otra parte, un estudio describió fuertes asociaciones entre los niveles elevados de PT y globulinas con la RI, planteando la posibilidad de utilizar sus mediciones como posibles marcadores (Zeng et al., 2024); Fosfatasa Alcalina; son enzimas clasificadas según el tejido en el que se expresa, existiendo al menos cuatro isoformas, la intestinal, de células germinales, la placentaria y la de hígado/hueso/riñón o no específica de tejido (TNSALF), siendo esta última la que presenta mayor actividad del total sérico, por la cual la Fosfatasa Alcalina (FA/ALP) es ampliamente utilizada como un marcador de enfermedad hepatobiliar y ósea (Son et al., 2021). Sus valores de referencia para hombres varían entre 53-128 U/L y para mujeres varían entre 42-98 U/L (Valtek diagnostics, 2024). Se ha demostrado que niveles aumentados de FA, están vinculados con enfermedades cardiometabólicas como SMt, dada su asociación positiva con altos niveles de marcadores inflamatorios y posteriormente con RI (Son et al., 2021), mientras que en otros estudios, se le ha asociado con mayor riesgo diabetes de nueva aparición en personas hipertensas, mayor riesgo de disfunción endotelial, calcificación vascular, por tanto también de eventos cardiovasculares y muerte (Zhang et al., 2020), en otras investigaciones se concluyó que personas obesas presentan niveles de FA elevados, debido que el gen codificante de TNSALF se expresa en el tejido adiposo y adipocitos, además, presenta una relación inversa con la adiponectina (Son et al., 2021). En complemento, la disminución de los niveles séricos de esta, son considerados un factor de riesgo para el desarrollo de DMII (Noroozi Karimabad et al., 2022); Gamma-Glutamil transferasa (GGT), es una enzima presente en la superficie externa de diversas células, incluyendo las del sistema hepatobiliar, está implicada en el transporte del glutatión, poderoso antioxidante intracelular y es utilizada en conjunto con otras enzimas hepáticas, como indicador de trastornos hepáticos y/o consumo de alcohol, dado que su

expresión se ve influenciada por el estrés oxidativo, liberándose en respuesta del estrés celular (Rafaqat et al., 2023). Sus valores de referencia para hombres varían entre 10-45 U/L y para mujeres varían entre 7-32 U/L (Valtek diagnostics, 2024). Niveles elevados de GGT se asocian a estrés oxidativo, por lo que algunos estudios la han posicionado como un factor de riesgo para el desarrollo de DMII (Noroozi Karimabad et al., 2022) y con mayor riesgo de ECV (Wang et al., 2025); Aspartato aminotransferasa (AST/GOT) es una enzima presente en células del hígado, corazón, riñón y músculos, por lo que es un indicador inespecífico de daño y suele evaluarse en conjunto con Alanino aminotransferasa (ALT/GPT), enzima que se encuentra principalmente en los hepatocitos, por lo que es un indicador de daño o enfermedad hepática (Rafaqat et al., 2023). Sus valores de referencia son ≤ 34 U/L (Valtek diagnostics, 2023) y ≤ 36 U/L (Valtek diagnostics, 2023), respectivamente. Estudios previos han relacionado los niveles elevados de ALT como un factor de riesgo DMII, especialmente en personas de origen asiático (Rafaqat et al., 2023), mientras que otros autores informan una correlación positiva entre esta enzima y ECVA en personas de esta misma población, por otra parte, se ha documentado que una relación ALT/AST más alta, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar EHGNA (Wang et al., 2025).

Sin embargo, los parámetros bioquímicos anteriormente descritos, no son la única metodología que podemos utilizar dentro del laboratorio para determinar el estado de la salud metabólica de los individuos; dado que ésta se ha asociado a una desregulación en la secreción de citocinas conocidas como adipocinas, implicadas tanto en procesos proinflamatorios, siendo mediadoras de enfermedades cardiometabólicas, como en procesos antiinflamatorios, disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación sistémica de bajo grado (Chapman-Lopez et al., 2023), resulta importante abordar el análisis de estas moléculas bioactivas, ya que son secretadas por diferentes órganos en respuesta a diversos estímulos y tienen como finalidad mantener la homeostasis metabólica y cardiovascular por medio de la comunicación interorgánica (Jin et al., 2024). El tejido adiposo secreta adipocinas que regulan el metabolismo de la glucosa y lípidos, una de ellas es la adiponectina, que si bien, es reconocida por sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes y vasoprotectores (Begum et al., 2023), una producción y/o función aberrante de ella, puede disminuir los niveles plasmáticos, reduciendo o anulando sus efectos

benéficos, contribuyendo al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas asociadas a la obesidad (Jin et al., 2024). Los niveles de adiponectina normales varían entre 2-20 $\mu\text{g/mL}$ y están regulados principalmente por su expresión y unión a receptores específicos AdipoR1 y AdipoR2, distribuidos en diversos tejidos como el músculo esquelético, hígado y sistema cardiovascular, sin embargo, el tejido adiposo blanco localizado a nivel subcutáneo sigue siendo su mayor precursor, aumentando sus niveles, mientras que, el desplazamiento de lípidos al compartimiento graso visceral, como ocurre en la obesidad, produce hipoadiponectinemia, encontrándose inversamente correlacionados (Begum et al., 2023).

En base a lo anterior, la adiponectina consta de tres isoformas: de alto peso molecular (HMW), peso molecular medio (MMW) y bajo peso molecular (LMW), siendo la primera la más activa biológicamente (Cano-Montoya et al., 2025) respecto a la sensibilidad a la insulina, por lo que se ha propuesto que no solo deben ser evaluados los niveles de adiponectina total (AT), sino que también, las concentraciones de cada isoforma y la relación de cada una de ellas con los niveles totales de adiponectina, para utilizarse como biomarcadores, que han resultado ser útiles para la predicción de ciertas patologías, como la DMII, donde la relación HMW/AT se asoció significativa y negativamente con esta patología, siendo menor en quienes la padecen, mientras que la relación LMW/AT se asoció positivamente a la misma, siendo mayor en sujetos diabéticos, relacionándose de esta manera ambas, con la RI y DMII, a diferencia de la relación MMW/AT, según los resultados de un estudio previo (Iwata et al., 2018). Por estas razones, en este estudio se cuantificarán y diferenciarán los niveles de las isoformas de adiponectina HMW (300 kDa), MMW (136 kDa) y LMW (67 kDa) (Waki et al., 2003) mediante Western Blot, lo que permitirá su correlación con los resultados de los análisis bioquímicos y las mediciones antropométricas.

Para realizar un análisis más exhaustivo del estado metabólico de los individuos, es posible utilizar biomarcadores moleculares que podrían reducir las limitaciones de los ya existentes, relacionadas con su sensibilidad y especificidad (Holland et al., 2023). Los microRNA (miRNA o miR), son pequeños RNA no codificantes (21-25 nucleótidos) que modulan la expresión génica, mediante su unión a la región no traducida (UTR) del ARN mensajero (ARNm) diana, promoviendo la degradación o inhibiendo la traducción de este (UTR3'), así como, estimulando su

transcripción y traducción (UTR5') (Dai et al., 2020), por lo que se encuentran implicados en la regulación de múltiples procesos celulares como la diferenciación, proliferación, desarrollo y apoptosis (Motshwari et al., 2023), siendo mediadores claves en la fisiopatología de diversas enfermedades cardiometabólicas (Ginckels y Holvoet, 2022). Bajo este contexto, de los innumerables miRNA existentes, el microRNA-21 (miR-21), ha sido objeto de múltiples estudios, debido a su relación con la obesidad y las alteraciones metabólicas derivadas de esta, a través de la regulación de genes y procesos como el pardeamiento del tejido adiposo, angiogénesis, apoptosis y adipogénesis, por lo que, sus niveles se encuentran elevados en el tejido adiposo subcutáneo y se correlaciona con el IMC (Lhamyani et al., 2021), en concordancia, un estudio en pacientes que viven con obesidad, con obesidad y DMII, y con obesidad, DMII y signos de infiltración de hígado graso, encontró los niveles de miR-21 aumentados y niveles de adiponectina disminuidos a medida que el perfil metabólico empeoraba, en donde ambos parámetros presentaron una correlación negativa a medida que la enfermedad fue progresando (Pan et al., 2021).

MiR-21 es sintetizado en el núcleo celular, tras un complejo proceso de biogénesis (Fouad et al., 2020), donde el precursor miRNA-21 (pre-miRNA), da origen a dos miRNA maduros, conocidos como hsa-miR-21-5p (miR-21-5p) y hsa-miR-21-3p (miR-21-3p), del brazo 5p y 3p, respectivamente, que posteriormente son transferidos al citoplasma, cumpliendo funciones metabólicas importantes al actuar sobre diferentes ARNm diana (Dai et al., 2020), donde cada una de ellas, puede ser alterada por la modulación de diferentes miR, contribuyendo así a la homeostasis metabólica a través de una compleja red de interacciones (Dai et al., 2020) intra y extracelulares, circulando a nivel sanguíneo en forma de exosomas (exomiRs) y otras vesículas extracelulares (Hochreuter et al., 2022) cuya composición y actividad biológica, depende de las células que las secretan (Dai et al., 2020), estos miR-21 circulantes son detectables en diversos fluidos biológicos habitualmente utilizados en la práctica clínica, como plasma, orina y líquido cefalorraquídeo, lo que hace posible su aplicación como biomarcadores metabólicos (Fouad et al., 2020).

A pesar de la creciente prevalencia de enfermedades cardiometabólicas en Chile y a nivel global, hasta nuestro conocimiento, existe una limitada caracterización integrada del riesgo cardiometabólico en poblaciones locales como la de Valdivia,

utilizando no solo parámetros bioquímicos convencionales, sino también biomarcadores emergentes de tipo proteómico (isoformas de adiponectina) y genómico (miR-21). Particularmente, no se ha explorado suficientemente la asociación entre estas moléculas bioactivas y los perfiles clásicos de riesgo metabólico en personas con sobrepeso u obesidad sin diagnóstico previo de enfermedad. Además, la isoforma HMW de adiponectina —reconocida por su mayor actividad biológica— no ha sido detectada previamente en esta población mediante métodos accesibles, lo que limita la comprensión de su relevancia clínica local. De igual forma, la expresión de miR-21 como potencial marcador precoz de disfunción cardiometabólica aún no ha sido evaluada en contextos reales de selección de participantes para estudios clínicos. Este trabajo aborda dichas brechas mediante un análisis transversal exhaustivo basado en muestras del RIO-Study, proponiendo una aproximación integrativa que combina antropometría, bioquímica clínica, análisis proteico y expresión génica para el entendimiento del riesgo cardiometabólico en sujetos aparentemente sanos, pero metabólicamente vulnerables.

III.-Pregunta de Investigación

¿Cuál es el comportamiento de los parámetros bioquímicos clásicos, las isoformas séricas de adiponectina, la expresión de miR-21, y el riesgo cardiometabólico en adultos con sobrepeso u obesidad de la ciudad de Valdivia evaluados durante la visita de selección de RIO-Study?

IV.-Objetivo General/Objetivos Específicos

Objetivo general

Caracterizar el riesgo cardiometabólico en adultos con sobrepeso u obesidad de Valdivia, integrando parámetros bioquímicos, isoformas de adiponectina y expresión de miR-21 evaluados en la visita de selección del RIO-Study.

Objetivos específicos

- I. Procesar muestras serológicas obtenidas de adultos con sobrepeso u obesidad de la ciudad de Valdivia, en la visita de selección de RIO-Study, para obtener las concentraciones séricas de los parámetros bioquímicos, isoformas de adiponectina y miR-21.
- II. Registrar, validar y analizar los resultados de las mediciones del perfil bioquímico, isoformas de adiponectina y miR-21.
- III. Establecer una asociación entre el estado metabólico de los adultos con sobrepeso u obesidad de la ciudad de Valdivia, evaluados durante la visita de selección de RIO-Study, y su riesgo cardiometabólico.

IV.-Metodología

Tipo de estudio

Estudio transversal se deriva de la visita de selección de participantes de una reclutados para la realización de un ensayo clínico controlado aleatorizado (RCT) triple ciego, cruzado con dos brazos denominado: “Respuesta a una Intervención con ácidos grasos Omega-3 sobre el perfil lipídico e inflamatorio en individuos con sobrepeso e hipertrigliceridemia en Valdivia, Chile (Estudio RIO)”.

La muestra de este estudio es de 112 participantes, fueron reclutados a través de las diferentes redes sociales, página web oficial del estudio y prensa local, los criterios de inclusión fueron: hombres y mujeres con una edad entre 18 y 65 años, Índice de Masa Corporal (IMC) entre 25 a 34,9 kg/m² y un nivel de triglicéridos entre 100-199 mg/dL ($\geq 1,13$ -2,25 mmol/L), siendo excluidos quienes no se encontraban dentro de estos rangos de selección y quienes consumían otro suplemento de Omega-3, presentaban incapacidad de otorgar consentimiento informado, una presión arterial $>140/90$ mmHg, y/o presentaban un cambio de $\pm 10\%$ del peso corporal en los últimos 3 meses, enfermedades metabólicas y crónicas como: dislipidemias (colesterol total ≥ 200 mg/dL o 5,17 mmol/L), diabetes tipo I y II (glucosa en ayunas >126 mg/dL), antecedentes de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular, cáncer, hemofilia, anemia, hipertiroidismo o

enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimialgia y otras enfermedades del tejido conectivo; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, alergia o intolerancia al gluten, proteína de leche y/o lactosa o algún otro componente de las cápsulas; uso de medicamentos que afectan el metabolismo lipídico (fibratos), trombosis o inflamación; terapia de reemplazo hormonal, donación de sangre dos meses previos o durante el estudio, consumo excesivo de alcohol (>40 gramos al día) o cualquier droga. Cabe destacar que se admitió a aquellos participantes que consumían dosis estables de medicamentos para la presión arterial, de tiroxina, estatinas y/o anticonceptivos consumidos en los últimos 3 meses previos al estudio.

Las muestras fueron obtenidas en la visita de selección (SCR), mediante punción venosa de la fosa antecubital, bajo condiciones de ayuno entre 10 a 12 horas y sin haber realizado ejercicio excesivo ni beber alcohol el día anterior, según las indicaciones previas a la toma de muestra. La extracción de sangre consistió en la obtención de un tubo al vacío de 5 mL (Tubos BD Vacutainer® SST™ II Advance, ref: 367986) con gel separador y activador de la coagulación, el cual fue centrifugado a temperatura ambiente (18-25°C) por 15 minutos a 3500 rpm (300 g), luego de haber transcurrido entre 30 a 60 minutos desde su recolección y confirmando su total coagulación; posteriormente se alicuotó un total de 2 mL del suero obtenido, en 4 criotubos (Microcontenedores BD Microtainer serum, ref: 365967) con 0,5 mL cada uno, los cuales fueron conservados a -20° y -80° para su distribución al laboratorio Laboclin-Uach, biobanco para la extracción de microRNA y los análisis de los parámetros del Perfil Bioquímico, en el laboratorio de Bioquímica clínica-USS.

Comité de ética/Consentimiento informado:

El estudio RIO se lleva a cabo bajo los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil, 2013) y la declaración de Singapur. Su protocolo se encuentra aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Los Ríos y de la Universidad San Sebastián (CEC). Todos los participantes dieron su consentimiento informado mediante firma digital, previa inscripción al estudio.

Parámetros antropométricos:

IMC:

Se obtuvo tras la medición del peso del participante, en posición erguida sobre una báscula calibrada, descalzo, con ropa holgada y cómoda; y la medición de la altura utilizando un tallímetro calibrado. El cálculo del IMC se realizó dividiendo la relación entre el peso en kilogramos, por la estatura en metros cuadrados (m^2).

BIA:

El Análisis de Impedancia Bioeléctrica (BIA) se realizó con el equipo rice lake modelo X contact 350 (D100-3), el cual proporcionó mediciones de masa grasa y magra, siendo acompañado de la medición de altura con un tallímetro calibrado y de la circunferencia de cintura (CC) con una cinta métrica por encima de la cresta ilíaca. Además, se utilizó un cuestionario de frecuencia de alimentos (FFQ) para la medición de la ingesta de alimentos de los participantes, ajustado y validado para la población chilena.

Índice cintura cadera:

El índice cintura cadera (ICC) se obtuvo dividiendo la relación entre el perímetro de cintura, medido con cinta métrica sobre la cresta ilíaca, por el perímetro de cadera, medido alrededor de los glúteos a nivel de extensión máxima, ambos valores en centímetros.

Parámetros bioquímicos:

La concentración sérica de los parámetros del Perfil Bioquímico fueron medidas en el equipo Mindray Chemistry Analyzer BS-200 - Valtek, el cual cuenta con un sistema fotométrico con longitudes de onda entre 340-700 nm, que mide la absorbancia de la mezcla de la reacción entre la muestra y los reactivos (Shenzhen Mindray Bio medical Electronics Co., Ltd., 2006), utilizando los siguientes métodos: Glucosa (GOD-PAP, ref: 200150, Valtek), Creatinina (Enzimático, ref: 200095, Valtek), Urea (Ureasa UV, ref: 200230, Valtek), Ácido Úrico (UOD-PAP, ref: 200010, Valtek), Bilirrubina Total y Directa (Diazo ácido, ref: TBI0102/DBI0102, Valtek), Proteína Total (Biuret, ref: 200180, Valtek), Albúmina (BCG, ref: 200020, Valtek), Fosfatasa Alcalina (cinético IFCC, ref: 200120, Valtek), GGT (SZASZ, ref: 200140, Valtek), GOT/AST (IFCC, ref: 105-000815-00, Mindray) y GPT/ALT (IFCC, ref: 200250, Valtek).

Isoformas de adiponectina:

La medición de la adiponectina circulante y sus isoformas fueron medidas mediante la técnica Western blot, utilizando el siguiente protocolo: se preparó una solución para cada muestra con 0,5 µL de suero, 2,5 µL Buffer de carga (6x) y 12 µL Tris Buffered Saline with Tween 1x (TBST) para luego cargarlas en un gel prefabricado de poliacrilamida al 4-15%, con gradiente, y de 15 µL (Mini-PROTEAN® TGX Stain-Free™, Bio-Rad®, número de catálogo 4568086); posteriormente las proteínas fueron separadas mediante electroforesis (PowerPac™ Basic) entre 80 a 120 voltios (V), durante 50 minutos aproximadamente, para luego ser transferidas en una membrana de nitrocelulosa de 0,2 µm (Trans-Blot® Turbo™ Transfer pack, Bio-Rad®, número de catálogo 1704159) en un dispositivo de transferencia rápida y semiseco (Trans-Blot® Turbo™ Transfer System, Bio-Rad®). La membrana fue teñida con Rojo Ponceau, para cuantificar la carga total de proteína, utilizando un fotodocumentador (Clinx Science Instruments). El bloqueo de la membrana se realizó con albúmina de suero bovino al 3% diluida con TBST 1x, durante una hora y luego fue lavada 3 veces en TBST 1x, durante 5 minutos e incubada con un anticuerpo primario anti-adiponectina humana (dilución 1:1000, anticuerpo monoclonal de conejo, Cell Signaling®, número de catálogo 2789), durante toda la noche a 4°C. Transcurrido este tiempo, la membrana fue lavada nuevamente con TBST 1x, para realizar la incubación con el anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa (dilución 1:2500, IgG anti-conejo, Cell Signaling®, número de catálogo 7074) durante 60 minutos a temperatura ambiente y luego lavada con TBST 1x, para finalmente ser relevada con un sustrato quimioluminiscente (Clarity™ Western ECL Substrate, Bio-Rad®, número de catálogo 170-5061) para luego ser fotodocumentado. La intensidad de las bandas fue cuantificada con el software ImageJ.

MicroRNA-21:

Extracción RNA:

La extracción de RNA de las muestras serológicas de los participantes se realizó utilizando el kit Quick-RNA™ Miniprep Plus (Zymo Research, número de

catálogo R1057), siguiendo el siguiente protocolo: Para preparar la muestra se completaron todos los volúmenes de cada tubo de muestra de suero hasta 500 μL con Storage Buffer, incubando a 25°C por 30 minutos en agitador térmico (Multi-Therm Heat-Shake, Benchmark), luego se agregaron 500 μL de reactivo DNA/RNA Shield™ y 20 μL de reactivo Proteinasa K, centrifugando a 16300G por 2 minutos. Se extrajo el sobrenadante (500 μL) hacia un nuevo tubo, adicionando el mismo volumen de isopropanol, mezclando y transfiriendo la mezcla a una columna Zymo-Spin™ IIICG1, para luego centrifugar a 16000G por 30 segundos y desechar el contenido de la columna, repitiendo estos últimos pasos. Para su purificación, se realizó un pretratamiento con DNase I, agregando 400 μL RNA wash Buffer, centrifugando y desechando el contenido; además se preparó en un tubo libre de nucleasas una mezcla con 5 μL DNase I y 75 μL de DNA Digestion Buffer, por cada muestra, para luego alicuotar 80 μL de esta a cada tubo de suero, incubando a temperatura ambiente 15 minutos en agitador térmico. Después se añadieron 400 μL de reactivo RNA prep Buffer y 700 μL de reactivo RNA Wash Buffer, centrifugando y desechando entre ambos pasos, para luego agregar 400 μL de reactivo RNA Wash Buffer y centrifugar por 1 minuto. Terminado este paso, se transfirió la columna a un tubo libre de nucleasas, se agregaron 20 μL de reactivo DNase/RNase free water, incubándose por 2 minutos a 25°C, para finalmente realizar una centrifugación por 1 minuto.

Las concentraciones de ARN obtenidos tras la extracción se cuantificaron mediante espectrofotometría con NanoDrop™ 2000 (ThermoScientific), utilizando el reactivo DNase/RNase free water como blanco.

Se aisló miR-21 de muestras de 12 participantes, seleccionados y agrupados según su riesgo cardiovascular, tomando en cuenta la circunferencia de cintura y el valor de triglicéridos analizados en la etapa del año 2024 del estudio, donde aquellos participantes con mayores índices de estos parámetros son quienes presentan un RCV más elevado. Para cada grupo se realizó un pool con muestras de 4 participantes, donde el Grupo I corresponde al perfil con mayor RCV, Grupo II a un perfil intermedio y el Grupo III a un perfil más saludable. Las muestras se analizaron por triplicado y los análisis estadísticos se realizaron en base a los dos valores obtenidos más parecidos.

RT-qPCR:

Para la obtención del cDNA se prepararon tres pools de sueros, añadiendo 2 µL de 4 muestras serológicas distintas a cada uno de ellos, obteniendo un total de 8 µL por pool como templado para la reacción, se adicionó 1,6 µL de Steem Loop primer 1 µM (5-CACCGTTCCCCGTCGGTG TCAACA-3, dilución 1:100, Integrated DNA Technologies) y 0,4 µL de agua libre de nucleasas, incubando la mezcla durante 30 minutos a 16°C en termociclador (Swift™ MaxPro, Esco Technologies).

Para la retrotranscripción (RT), se realiza una reacción con 4 µL de Reaction buffer 5x (Lot: 01254927, thermo Scientific), 1 µL de RiboLock RNase inhibitor (Lot: 01305702, Thermo Scientific), 2 µL de dNTPs mix 1 µM (Lot: 2570887, Thermo Scientific, dilución 1:10.000) y 1 µL de RevertAid Reverse Transcriptase 200 U/µL (Lot: 01305714, Thermo Scientific), para cada muestra. Posteriormente se mezclan ambas soluciones (20 µL) y se incuban 30 minutos a 25°C, seguido de 1 hora a 42°C y 5 minutos a 70°C en termociclador.

Para la Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR) se realiza un Máster Mix (MM) con 7,5 µL de SsoAdvanced Universal SYBR® Green Supermix (número de catálogo #1725270, Bio-Rad), 0,6 µL de Primer Forward (5-CCCGCCTAGCTTATCAGACTG-3, dilución 1:10, Integrated DNA Technologies) y Primer Reverse (5-GCCGTCGGTGTCAACATCA-3, dilución 1:10, Integrated DNA Technologies), para cada reacción y se añaden 8,4 µL de esta a cada tubo, a los cuales se les agregó previamente 4,6 µL de agua libre de nucleasas, posteriormente, se añade 2 µL del templado obtenido en las reacciones anteriores, utilizando el analizador rotatorio en tiempo real (RG-6000, Corbett Research) y las condiciones de ciclado de la PCR fueron 95°C durante 3 minutos, seguido de 40 ciclos a 95°C durante 20 segundos, 57°C durante 15 segundos y 72°C durante 15 segundos.

Para garantizar la precisión de los productos obtenidos con qPCR, se realizó electroforesis de las muestras, añadiendo 3 µL de Buffer de carga 6x DNA Loading DYE (Lot: 00049090, Fermentas) a los 15 µL obtenidos en la reacción de qPCR, cargando las muestras en un gel de poliacrilamida al 12%, utilizando 5 µL de DNA Ladder Hig Range (Lot: 0500 MassRuler™, dilución 1:2) como marcador de peso molecular. Las muestras fueron corridas a 35 mA por 40-60 minutos.

Curva de Melting y Cycle Threshold

El análisis de la curva de melting se utilizó para verificar la especificidad de los productos amplificados durante la reacción de qPCR. Esta curva permite identificar la temperatura de disociación (T_m) de los productos de amplificación, distinguiendo entre amplificaciones específicas y productos inespecíficos o dímeros de cebadores. En este estudio, los productos específicos de miR-21 se identificaron por presentar un peak de disociación característico en el rango de 75–80 °C, mientras que aquellos con T_m superiores indicaron la posible presencia de productos inespecíficos.

El Cycle Threshold (Ct) corresponde al número de ciclos necesarios para que la señal de fluorescencia supere el umbral de detección del equipo, y es inversamente proporcional a la cantidad de copias del microRNA objetivo presente en la muestra. Valores de Ct más bajos indican una mayor expresión relativa del miR-21. Las muestras fueron analizadas por triplicado y se consideraron para el análisis estadístico los dos valores más cercanos. La comparación de Ct entre grupos permitió estimar diferencias relativas en la expresión de miR-21, asociadas al perfil de riesgo cardiometabólico de los participantes.

Análisis estadísticos:

Las variables cuantitativas se expresarán en media o mediana, y desviación estándar o rango intercuartílico según corresponda (distribución normal o no paramétrica). Mientras que las variables cualitativas se resumirán en frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar los parámetros bioquímicos de los participantes de la visita de selección, se aplicarán pruebas de comparación de medias para muestras independientes. Las variables continuas, tales como Glucosa, Creatinina, Urea, Ácido Úrico, Bilirrubina Directa y Total, Proteínas Totales, Albúmina, Fosfatasa Alcalina, GGT, GOT y GPT. Para estos casos, se utilizará la prueba t de Student para muestras independientes. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como umbral de significancia estadística.

VI.-Resultados

Se reclutaron 112 participantes en la visita de selección, de los cuales 43 eran hombres (38.4%) y 69 mujeres (61,6%), con una edad promedio de 41 años. Dentro de los parámetros antropométricos, el IMC se encuentra dentro del rango clasificado como obesidad, con una media de 31 kg/m²; la circunferencia de cintura y el índice cintura cadera se encuentran sobre los valores de referencia, estando ambas más elevadas en la población masculina, presentando además una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre ambos sexos.

Tabla 1

Características generales de los participantes

Parámetro	n = 112
Sexo (M/F)	43/69
Edad (años)	41 [18-64]
Peso (kg)	84 [49-123]
Estatura (cm)	164 [144-186]
Índice de masa corporal (kg/m ²)	31 [22-46]
Circunferencia de cintura (cm)	95 [70-125]
Circunferencia de cintura (M/F) (*)	101 [78-125] / 92 [70-119]
Circunferencia de cadera (cm)	108 [92-194]
Circunferencia de cadera (M/F)	109 [94-194] /107 [90-143]
Índice cintura cadera	0.88 [0.49-1.07]
Índice cintura cadera (M/F) (*)	0.93 [0.83-1.07] /0.85 [0.72-1]

Nota: Los datos presentados en esta tabla son de elaboración propia.

(*) valor $p < 0,05$. Lista de abreviaturas: M/F: Masculino/Femenino.

De los 112 participantes seleccionados se procesaron los parámetros bioquímicos de 109 participantes, debido a un volumen escaso de la alícuota de la muestra de suero, asimismo solo se realizaron 106 mediciones de Glucosa, 108 mediciones de Creatinina, AUS, BD, BT, PT y FA, 107 mediciones de AST y ALT. De los 12 parámetros analizados solo los niveles de creatinina sérica se encuentran disminuidos respecto a sus valores de referencia, tanto en la media poblacional, como por distinción de sexo. Por otra parte, los parámetros de creatinina, urea, ácido

úrico, bilirrubina directa, albúmina y GGT, presentan un nivel de significancia <0,05 al compararse entre ambos sexos, siendo la creatinina el más significativo de todos.

Tabla 2

Características bioquímicas de los participantes

Parámetro Bioquímico	Valor de Referencia (M/F)	Total participantes (109)		Hombres (42)		Mujeres (67)		Valor P (M/F)
		$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
Glucosa	70-99 (mg/dL)	92,62	12,76	95,08	10,81	91,18	13,63	0,13
Creatinina (*)	≤1.2/≤1.0 (mg/dL)	0,51	0,20	0,65	0,21	0,42	0,12	9,87 ⁽⁻¹¹⁾
Urea	10-50 (mg/dL)	30,18	8,69	33,95	9,53	27,82	7,25	2,40 ⁽⁻⁴⁾
Ácido Úrico	3.4-7/ 2.4-5.7 (mg/dL)	5,19	1,40	6,07	1,47	4,66	1,05	6,87 ⁽⁻⁰⁸⁾
Bilirrubina Directa	0-0.3 (mg/dL)	0,16	0,06	0,19	0,08	0,15	0,05	4,24 ⁽⁻⁴⁾
Bilirrubina Total	0.1-1.2 (mg/dL)	0,51	0,29	0,60	0,38	0,46	0,21	0,01
Proteínas Totales	6-8 (g/dL)	7,25	0,71	7,30	0,82	7,21	0,64	0,54
Albúmina	3.5-5 (g/dL)	4,29	0,33	4,43	0,29	4,20	0,33	2,78 ⁽⁻⁴⁾
Fosfatasa Alcalina	53-128/42-98 (UI/L)	72,35	19,98	75,54	18,98	70,40	20,47	0,20
GGT	10-45/7-32 (UI/L)	31,27	21,57	38,20	26,88	26,92	16,22	7,31 ⁽⁻³⁾
AST/GOT	≤34 (UI/L)	21,98	9,97	24,95	12,12	20,21	8,02	0,02
ALT/GPT	≤36 (UI/L)	18,82	9,93	20,80	8,24	17,64	10,69	0,11

Nota: Los datos presentados en esta tabla son de elaboración propia.

(*) niveles alterados, según los valores de referencia. Lista de abreviaturas: M/F: Masculino/Femenino.

Se procesaron las muestras de los 112 participantes y se obtuvieron las mediciones de solo dos isoformas de adiponectina, LMW y MMW, ya que HMW fue indetectable por nuestros métodos. Los resultados informaron que en la población total de participantes la isoforma LMW se encuentra en mayor concentración respecto a la isoforma MMW, con una media de 0,53 µg/mL y 0,08 µg/mL respectivamente. Ambas isoformas se encuentran en mayor concentración en la población femenina respecto a la masculina, donde solo MMW presenta un nivel de

significancia <0,05 entre ambos sexos. El análisis de ambas isoformas tanto en el total de la población, como por distinción de sexo, presentan un nivel de significancia <0,05, mientras que el ratio MMW/LMW se encuentra disminuido tanto en la población total como por distinción de sexo.

Tabla 3

Cuantificación de Isoformas de adiponectina sérica de los participantes

Adiponectina (intensidad banda/intensidad Ponceau)	Total participantes (112)		Hombres (43)		Mujeres (69)		Valor P M/F
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
LMW	0,53	0,49	0,39	0,24	0,62	0,58	0,01
MMW	0,08	0,07	0,05	0,04	0,10	0,08	1,85 ⁽⁻⁰⁵⁾
Valor P LMW MMW	1,37 ⁽⁻¹⁸⁾		2,53 ⁽⁻¹⁴⁾		1,20 ⁽⁻¹¹⁾		-
Ratio MMW/LMW	0,15		0,12		0,16		-

Nota: Los datos presentados en esta tabla son de elaboración propia.

Lista de abreviaturas: LMW: Low Molecular Weigh, MMW: Medium Molecular Weigh.

Respecto al microRNA-21, el grupo III fue el que presentó menor Umbral de Ciclo, mientras que el grupo I fue el que presentó un mayor peak en la Curva de Melting, además, tras el análisis estadístico entre los grupos, el valor p entre los grupos I y III fue <0,05.

Tabla 4

Detección de miR-21 sérico de los participantes, según perfil cardiovascular

Grupos	Ct $\bar{x}$	SD	Valor p
I	33,29	0,18	0,02 (Grupo I-II)
II	30,84	0,50	0,05 (Grupo II-III)
III	28,58	0,52	6,69 ⁽⁻³⁾ (Grupo I-III)

Nota: Los datos presentados en esta tabla son de elaboración propia.

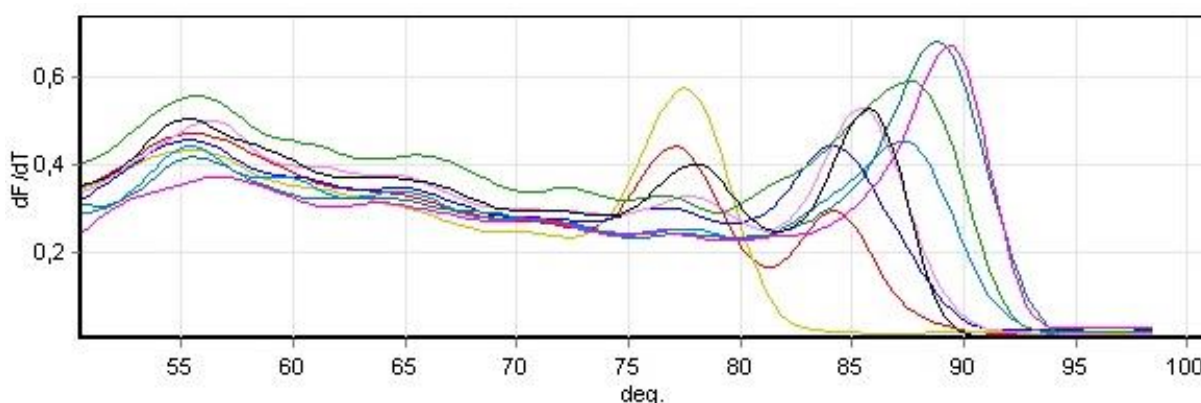
Lista de abreviaturas: Ct: Cycle Threshold, Grupo I: perfil con mayor riesgo cardiovascular,

Grupo II: perfil de riesgo cardiovascular intermedio y Grupo III: perfil con menor riesgo cardiovascular.

Los resultados de la qPCR se encuentran graficados en la Figura 1 y Figura 2, donde se observa la amplificación de miR-21, junto a la amplificación de un producto inespecífico y que aquellas muestras amplificadas entre los 75 y 80°C, son aquellas que presentan mayor Ct.

Figura 1

Curva de melting de qPCR de pool de muestras grupo I, II y III, por triplicado



Nota: Cada peak corresponde a la temperatura de fusión (T_m) de un producto específico. Podemos observar peak entre los 75-80°C, temperatura a la cual se amplifica miR-21, y peak entre los 80-90°C, lo que indica que se amplificaron productos inespecíficos. Lista de abreviaturas: dF/dT: Fluorescencia/Temperatura, deg.: temperatura.

Figura 2

Umbral de ciclo de qPCR de pool de muestras grupo I, II y III, por triplicado



Nota: El umbral de ciclo (Ct) es definido como el número de ciclos necesarios para que la fluorescencia sea mayor que el mínimo de detección, siendo inversamente proporcional al número de copias de DNA.

Lista de abreviaturas: Threshold: Umbral.

VII.-Discusión

El objetivo de esta investigación fue caracterizar el riesgo cardiometabólico de adultos con sobrepeso u obesidad de la ciudad de Valdivia, evaluados durante la visita de selección de RIO-Study, mediante el análisis integrado de parámetros bioquímicos, la cuantificación de isoformas de adiponectina y de miR-21, con el fin de establecer posibles asociaciones entre marcadores metabólicos clásicos y moléculas bioactivas involucradas en procesos clave del riesgo cardiometabólico, donde observamos que los hombres presentaron mayor circunferencia de cintura e índice cintura cadera, con una significancia $<0,05$ respecto a las mujeres; que los niveles séricos de creatinina presentan una media disminuida respecto a sus valores de referencia, con un nivel de significancia $<0,05$ entre ambos sexos; que la isoforma LMW de adiponectina se encuentra en mayor concentración respecto a la isoforma MMW, estando ambas más elevadas en mujeres, donde MMW presenta un nivel de significancia $<0,05$ entre ambos sexos y el ratio MMW/LMW se encuentra disminuido; y que las concentraciones de miR-21 entre los grupos I y III presenta una significancia $<0,05$.

La media de la población estudiada presenta obesidad ($\text{IMC} > 30$), donde ambos sexos presentaron una CC que sobrepasa los parámetros establecidos para la población chilena (MINSAL, 2018) y evidencia que los hombres presentaron mayor grasa abdominal que las mujeres. Pese a esto, la mayoría de los parámetros bioquímicos se encuentran dentro de los valores de referencia, lo que es esperable, ya que en el estudio RIO no fueron incluidos participantes con enfermedades metabólicas ni crónicas. Los niveles de creatinina sérica se encuentran disminuidos sin distinción de sexo, posiblemente debido al grado de obesidad que presentan los participantes, dado que la creatinina se ve afectada por factores como la masa muscular y la dieta (Hou et al., 2022). Los niveles de ácido úrico en hombres presentan una media de 6,07 mg/dL, lo que es un indicador de riesgo cardiometabólico, según el punto de corte de $\text{AUS} \geq 4,7$ mg/dL informado anteriormente (Mengozi et al., 2023).

Es sabido que los niveles de adiponectina disminuyen en condiciones de obesidad (Begum et al., 2023), lo que es concordante con nuestros resultados. Además, observamos que la isoforma LMW se encuentra en mayor concentración

que MMW, entre el total de participantes, lo que podría indicar cierta incapacidad para formar multímeros más grandes, influyendo en la actividad biológica de la adiponectina (Waki et al., 2003), siendo la isoforma HMW la más activa (Cano-Montoya et al., 2025). Se ha informado que LMW y MMW pueden atravesar la barrera hematoencefálica e interactuar con el hipotálamo, suprimiendo el metabolismo energético y promoviendo el apetito (Iwata et al., 2018) lo que podría indicar un ciclo de retroalimentación positiva con un incremento del tejido adiposo. Los niveles de LMW y MMW se encuentran más elevados en mujeres que en hombres, lo que concuerda con el dimorfismo sexual que existe entre las concentraciones de adiponectina total y la distribución de sus multímeros, aunque algunos autores informan que son los niveles de HMW y LMW los que están aumentados en mujeres (Waki et al., 2003). Por otra parte, un estudio evidencio que existe una disminución de los niveles de adiponectina en mujeres hispanas y en mujeres negras (Otu & Otu, 2021). Se ha propuesto anteriormente la evaluación de la relación entre la AT y sus isoformas, debido que LMW/AT ha resultado ser predictor de RI y DMII (Iwata et al., 2018), mientras que otros autores proponen que pudiese ser un biomarcador de alto riesgo cardiovascular (Son et al., 2020) sin embargo, en esta oportunidad no fue posible evaluar dicha relación, ya que los niveles de HMW no fueron detectados por nuestros métodos.

Los niveles de miR-21 se encuentran elevados en personas obesas, aumentando la proliferación de los adipocitos, lo que puede aumentar la probabilidad de desarrollar RI o HTA y en personas diabéticas, está involucrado en la progresión patológica de la obesidad (Holland et al., 2023) Un estudio en pacientes obesos con DM y signos de infiltración de hígado graso, encontró una correlación negativa entre los niveles de miR-21 y adiponectina (Pan et al., 2021), lo que concuerda con los resultados que obtuvimos, donde los participantes con mayor cantidad de miR-21 circulante corresponde al grupo de mayor riesgo cardiometabólico e hipoadiponectinemia.

Nuestro estudio presenta varias fortalezas, dentro de las cuales destacamos que es pionero en caracterizar a la población valdiviana con la finalidad de conocer su perfil cardiometabólico, a través del análisis integrado de parámetros antropométricos, bioquímicos, proteico y génico. Se utilizó la técnica gold standar para la medición de microRNA, RT-qPCR. Además, el sexo de los participantes está distribuido de proporcionadamente y tienen un rango etario variable, haciendo más

representativa la muestra. También presenta debilidades, donde la principal consta de la característica del estudio, ya que al ser transversal nos permitió analizar los datos de la población únicamente al momento de la selección, por lo que sería importante incluir la verificación de estas mediciones tras la respuesta a la intervención con ácidos grasos Omega-3, e incluir en ella una metodología más sensible que permita la medición de todas las formas de adiponectina como un Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas (ELISA), que permita detectar pequeñas cantidades de HMW, si es que las hubiese. Por otra parte, tanto mediciones bioquímicas como de adiponectina, no fueron procesadas por duplicado, debido a la escasa cantidad de muestra serológica disponible.

VIII.-Conclusión

Esta investigación evidenció que la población estudiada presenta obesidad y una circunferencia de cintura superior a los valores establecidos para la población chilena, lo cual se reconoce como un factor de riesgo cardiometabólico. De manera concomitante, se observaron niveles séricos disminuidos de creatinina y niveles de ácido úrico sérico indicadores de riesgo cardiometabólico. Asimismo, se detectaron niveles reducidos de adiponectina sérica de mayores pesos moleculares y un aumento en la expresión de miR-21, hallazgos que refuerzan el perfil de riesgo observado. En conjunto, estos resultados permiten caracterizar un estado de riesgo cardiometabólico en la población analizada, el cual, podría ser considerado como un reflejo preliminar del estado de salud cardiometabólica de la población valdiviana. No obstante, se deben considerar ciertas limitaciones, especialmente en relación con las diferencias etarias entre los participantes del estudio RIO y la población general de Valdivia, la cual experimenta un envejecimiento progresivo. Por tanto, se sugiere realizar estudios futuros que incluyan seguimiento de las personas a modo de verificar si los factores descritos acá guardan causalidad con el riesgo cardiometabólico.

IX.-Referencias

- Begum, M., Choubey, M., Tirumalasetty, M. B., Arbee, S., Mohib, M. M., Wahiduzzaman, M., Mamun, M. A., Uddin, M. B. y Mohiuddin, M. S. (2023). Adiponectin: A Promising Target for the Treatment of Diabetes and Its Complications. *Life*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/life13112213>
- Brookes, E. M. y Power, D. A. (2022). Elevated serum urea-to-creatinine ratio is associated with adverse inpatient clinical outcomes in non-end stage chronic kidney disease. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25254-7>
- Bucci, T., Pastori, D., Pignatelli, P., Ntaios, G., Abdul-Rahim, A. H., Violi, F. y Lip, G. Y. H. (2024). Albumin Levels and Risk of Early Cardiovascular Complications after Ischemic Stroke: A Propensity-Matched Analysis of a Global Federated Health Network. *Stroke*, 55(3), 604-612. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044248>
- Cano-Montoya, J., Bentes, A., Pavez, Y., Rubilar, P., Lavozy, C., Ehrenfeld, P., Sandoval, V. y Martínez-Huenchullán, S. (2025). Metabolic Response After a Single Maximal Exercise Session in Physically Inactive Young Adults (EASY Study): Relevancy of Adiponectin Isoforms. *Biomolecules*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/biom15030314>
- Casiglia, E., Tikhonoff, V., Virdis, A., Grassi, G., Angeli, F., Barbagallo, C. M., Bombelli, M., Cicero, A. F. G., Cirillo, M., Cirillo, P., Dell'Oro, R., D'Elia, L., Desideri, G., Ferri, C., Galletti, F., Gesualdo, L., Giannattasio, C., Iaccarino, G., Lippa, L., ... Borghi, C. (2023). Serum uric acid/serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *Journal of Hypertension*, 41(1), 180-186. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003319>
- Chapman-Lopez, T. J., Taylor, J. K., Torres, R., Wilburn, D., Funderburk, L. K., Allison, D. C. y Forsse, J. S. (2023). The Effects of Acute Bouts of Aerobic Exercise on Adipokine Concentrations in Individuals with Moderate Stages of Chronic Kidney Disease. *Physiologia*, 3(4), 522-530. <https://doi.org/10.3390/physiologia3040038>

- Comité de Práctica Profesional de la Asociación Americana de Diabetes. (2025). Diagnóstico y clasificación de la diabetes: *Estándares de atención en diabetes-2025*. *Diabetes Care*, 48(1), 27-49. <https://translate.google.com/website?sl=en&tl=es&hl=es&client=srp&u=https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Creeden, J. F., Gordon, D. M., Stec, D. E., y Hinds, T. D. (2021). Bilirubin as a metabolic hormone: The physiological relevance of low levels. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 320(2), 191-207. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00405.2020>
- Dai, B., Wang, F., Nie, X., Du, H., Zhao, Y., Yin, Z., Li, H., Fan, J., Wen, Z., Wang, D. W. y Chen, C. (2020). The Cell Type-Specific Functions of miR-21 in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Genetics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.563166>
- Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS) Ministerio de Salud. Defunciones por grandes grupos de causas año 2021. Informesdeis. Consultado el 13 de abril de 2025, de https://informesdeis.minsal.cl/SASVisualAnalytics/?reportUri=%2Freports%2Freports%2Fe9928c9c-d555-40dc-b9e6-14497037c21a§ionIndex=0&sso_guest=true&sas-welcome=false
- Fouad, M., Salem, I., Elhefnawy, K., Raafat, N. y Faisal, A. (2020). MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Indian Journal of Nephrology*, 30(1), 21-25. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_80_19
- Ginckels, P. y Holvoet, P. (2022). Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Diseases and Cancer: Role of Non-coding RNAs. *The Yale journal of biology and medicine*, 95(1), 129-152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35370493/>
- Guerra-Ruiz, A. R., Crespo, J., López Martínez, R. M., Iruzubieta, P., Casals Mercadal, G., Lalana Garcés, M., Lavin Gomez, B. A. y Morales Ruiz, M. (2021). Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(3), 362-372. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0016>
- Grundy, S., Cleeman, J., Daniels, S., Donato, K., Eckel, R., Franklin, B., Gordon, D., Krauss, R., Savage, P., Smith, S., Spertus, J. y Costa, F. (2005). Diagnosis

- and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 112(17), 2735-2752. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.169404>
- Hochreuter, M. Y., Dall, M., Treebak, J. T. y Barrès, R. (2022). MicroRNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Progress and perspectives. *Molecular Metabolism* 65. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101581>
- Holland, A., Enrick, M., Diaz, A. y Yin, L. (2023). Is miR-21 A Therapeutic Target in Cardiovascular Disease?. *International Journal of Drug Discovery and Pharmacology*, 2(1), 26-36. <https://doi.org/10.53941/ijddp.0201003>
- Hong, C., Zhu, H., Zhou, X., Zhai, X., Li, S., Ma, W., Liu, K., Shirai, K., Sheerah, H. A. y Cao, J. (2023). Association of Blood Urea Nitrogen with Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in USA Adults: Results from NHANES 1999–2006. *Nutrients*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/nu15020461>
- Hou, J., Shang, L., Huang, S., Ao, Y., Yao, J. y Wu, Z. (2022). Postoperative Serum Creatinine Serves as a Prognostic Predictor of Cardiac Surgery Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.740425>
- Iwata, M., Hara, K., Kamura, Y., Honoki, H., Fujisaka, S., Ishiki, M., Usui, I., Yagi, K., Fukushima, Y., Takano, A., Kato, H., Murakami, S., Higuchi, K., Kobashi, C., Fukuda, K., Koshimizu, Y. y Tobe, K. (2018). Ratio of low molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value is associated with type 2 diabetes through its relation to increasing insulin resistance. *PLoS ONE*, 13(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192609>
- Jin, L., Diaz-Canestro, C., Wang, Y., Tse, M. A. y Xu, A. (2024). Exerkines and cardiometabolic benefits of exercise: from bench to clinic. *EMBO Molecular Medicine* 16(3), 432–444. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00027-z>
- Lee, S. J., Oh, B. K. y Sung, K. C. (2020). Uric acid and cardiometabolic diseases. *Clinical Hypertension*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00146-y>
- Lhamyani, S., Gentile, A. M., Giráldez-Pérez, R. M., Feijóo-Cuaresma, M., Romero-Zerbo, S. Y., Clemente-Postigo, M., Zayed, H., Olivera, W. O., Bermúdez-Silva, F. J., Salas, J., Gómez, C. L., Hmadcha, A., Hajji, N., Oliveira, G., Tinahones, F. J. y El Bekay, R. (2021). miR-21 mimic blocks obesity in mice: A novel therapeutic option. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 26, 401-416. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.06.019>

- Liu, H., Xin, X., Gan, J. y Huang, J. (2024). The long-term effects of blood urea nitrogen levels on cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03928-6>
- Liu, X. Y., Zhang, X., Ruan, G. T., Zhang, K. P., Tang, M., Zhang, Q., Song, M. M., Zhang, X. W., Ge, Y. Z., Yang, M., Xu, H. X., Song, C. H. y Shi, H. P. (2021). One-year mortality in patients with cancer cachexia: Association with albumin and total protein. *Cancer Management and Research*, 13, 6775-6783. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S318728>
- Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., Mikhailidis, D. P. y Manolis, A. S. (2022). Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*, 102, 24-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.004>
- Motshwari, D. D., Matshazi, D. M., Erasmus, R. T., Kengne, A. P., Matsha, T. E. y George, C. (2023). MicroRNAs Associated with Chronic Kidney Disease in the General Population and High-Risk Subgroups—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021792>
- Mengozi, A., Pugliese, N. R., Desideri, G., Masi, S., Angeli, F., Barbagallo, C. M., Bombelli, M., Cappelli, F., Casiglia, E., Cianci, R., Ciccarelli, M., Cicero, A. F. G., Cirillo, M., Cirillo, P., Dell'Oro, R., D'Elia, L., Ferri, C., Galletti, F., Gesualdo, L., . . . Virdis, A. (2023). Serum Uric Acid Predicts All-Cause and Cardiovascular Mortality Independently of Hypertriglyceridemia in Cardiometabolic Patients without Established CV Disease: A Sub-Analysis of the URic acid Right for heArt Health (URRAH) Study. *Metabolites*, 13(2), 244. <https://doi.org/10.3390/metabo13020244>
- Ministerio de Salud. (2018). *Encuesta Nacional de Salud 2016-2017*. https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/Informe_estado_nutricional_ENS2016_2017.pdf
- Nahmias, A., Stahel, P., Xiao, C. y Lewis, G. F. (2020). Glycemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Exploring the Gap Between Risk Marker and Risk Factor. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00100>

- Noroozi Karimabad, M., Khalili, P., Ayoobi, F., Esmaeili-Nadimi, A., La Vecchia, C. y jamali, Z. (2022). Serum liver enzymes and diabetes from the Rafsanjan cohort study. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01042-2>
- Ntzouvani, A., Fragopoulou, E., Panagiotakos, D., Pitsavos, C. y Antonopoulou, S. (2016). Reduced circulating adiponectin levels are associated with the metabolic syndrome independently of obesity, lipid indices and serum insulin levels: a cross-sectional study. *Lipids In Health And Disease*, 15(140), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0311-7>
- Organización Mundial de la Salud. (2024). *Las diez causas principales de defunción*. Organización Mundial de la Salud. Consultado el 19 de mayo de 2025, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Organización Mundial de la Salud. (2025). *Obesidad y sobrepeso*. Organización Mundial de la Salud. Consultado el 13 de abril de 2025, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Otu, L. I. y Otu, A. (2021). Adiponectin and the Control of Metabolic Dysfunction: Is Exercise the Magic Bullet?, *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.651732>
- Pan, J. A., Lin, H., Yu, J. Y., Zhang, H. L., Zhang, J. F., Wang, C. Q. y Gu, J. (2021). MiR-21-3p Inhibits Adipose Browning by Targeting FGFR1 and Aggravates Atrial Fibrosis in Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/9987219>
- Rafaqat, S., Sattar, A., Khalid, A. y Rafaqat, S. (2023). Role of liver parameters in diabetes mellitus - A narrative review. *Endocrine Regulations*, 57(1), 200-220. <https://doi.org/10.2478/enr-2023-0024>
- Seyed Khoei, N., Wagner, K. H., Sedlmeier, A. M., Gunter, M. J., Murphy, N. y Freisling, H. (2022). Bilirubin as an indicator of cardiometabolic health: a cross-sectional analysis in the UK Biobank. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01484-x>
- Son, D. H., Ha, H. S. y Lee, Y. J. (2021). Association of serum alkaline phosphatase with the tg/hdl ratio and tyg index in korean adults. *Biomolecules*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/biom11060882>

- Shenzhen Mindray Bio medical Electronics Co., Ltd. (2006). *BS-200 Analizador Bioquímico Manual de Operación*. http://frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/automated_analyzer/user_manuals/Mindray_BS-200_-_User_manual.pdf
- Tahir, A., Martinez, P., Ahmad, F., Fisher-Hoch, S., McCormick, J., Gay, J., Mirza, S. y Chaudhary, S. (2021). An evaluation of lipid profile and pro-inflammatory cytokines as determinants of cardiovascular disease in those with diabetes: a study on a Mexican American cohort. *Scientific Reports*, 11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81730-6>
- Valtek diagnostics. (2024). *Ácido Úrico (UOD-PAP)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/Acido-urico-UOD-PAP-1.pdf>
- Valtek diagnostics. (2023). *ALAT/ALT/GPT (IFCC)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/GPT.pdf>
- Valtek diagnostics. (2023). *ASAT/AST/GOT (IFCC)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/GOT.pdf>
- Valtek diagnostics. (2024). *Bilirrubina Directa (Diazo Ácido)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/BILI-DIR-PARA-BS-1.pdf>
- Valtek diagnostics. (2024) *Bilirrubina Total (DSA)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/BILI-TOTAL-PARA-BS-1.pdf>
- Valtek diagnostics. (2024). *Creatinina (Enzimática)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/Creatinina-Enzimatica-1.pdf>
- Valtek diagnostics. (2024). *Fosfatasa Alcalina (IFCC)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/Fosfatasa-Alcalina-IFCC-para-BS-1.pdf>
- Valtek diagnostics. (2024). *Urea UV (Ureasa)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/Urea-UV-liquida-1.pdf>
- Valtek diagnostics. (2024). *γ-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (Szasz)*. <https://valtek.cl/wp-content/uploads/2024/11/GGT-liquida-1.pdf>
- Villota, P., Moreano, A. y Tufiño, A. (2024). Enfermedades cardiometabólicas. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades*, 5(5) 1-9. <https://doi.org/10.56712/latam.v5i5.2609>

- Vitek, L., Hinds, T. D., Stec, D. E. y Tiribelli, C. (2023). The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends in Molecular Medicine* 29(4), 315-328. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.01.007>
- Vítek, L. y Tiribelli, C. (2021). Bilirubin: The yellow hormone?. *Journal of Hepatology* 75(6), 1485-1490. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.010>
- Waki, H., Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Uchida, S., Kita, S., Hara, K., Hada, Y., Vasseur, F., Froguel, P., Kimura, S., Nagai, R. y Kadowaki, T. (2003). Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40352-40363. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300365200>
- Wang, Y., Zhang, Z., Ren, W., Shi, L., Zhai, T. y Huang, J. (2025). Liver function differences in atherosclerotic cardiovascular disease: a multi-ethnic dual-cohort retrospective study. *Frontiers in Endocrinology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1558872>
- Zeng, R. X., Xu, J. P., Zhang, Y. Z., Tan, J. W., Kong, Y. J., Zhang, M. Z. y Guo, L. H. (2024). Associations of total protein, albumin, and globulin with insulin resistance: an NHANES study. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1393137>
- Zhang, Y., Zhou, C., Li, J., Zhang, Y., Xie, D., Liang, M., Wang, B., Song, Y., Wang, X., Huo, Y., Hou, F. F., Xu, X. y Qin, X. (2020). Serum alkaline phosphatase levels and the risk of new-onset diabetes in hypertensive adults. *Cardiovascular Diabetology*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01161-x>

X.-Anexos

Anexo 1: Consentimiento informado.



Información para el participante y formulario de consentimiento informado



El presente documento consta de 8 páginas, asegúrese de leerlo completo, ya que es un Consentimiento informado, el cual tiene como propósito entregarle toda la información relacionada con la eventual participación en esta investigación titulada:

Response to an Intervention with Omega-3 fatty acids on lipid and inflammatory profile in overweight and hypertriglyceridemic individuals in Valdivia, Chile (RIO - Study)/

Respuesta a una intervención con ácidos grasos Omega-3 en el perfil lipídico e inflamatorio en individuos con sobrepeso e hipertrigliceridemia en Valdivia, Chile (RIO - Study)

Dicha investigación es liderada por la Dra Viviana Paz Sandoval Sandoval (mail: viviana.sandoval@uss.cl/ cel: +56 9 2702 8967). De la Facultad de Ciencias Para el Cuidado de la Salud, de la Escuela de Nutrición y Dietética, sede Valdivia. Y financiada por la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) por medio de un Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT de iniciación) N°11241108.

Esta investigación tiene por objetivo determinar la efectividad de los ácidos grasos omega-3 en dosis nutricionales para disminuir los niveles de triglicéridos en ayunas (antes de comer) y postprandial (después de comer), cambios en la expresión de genes diana en el metabolismo lipídico, biomarcadores de inflamación de bajo grado y propiedades aterogénicas de las VLDL en individuos con sobrepeso e hipertrigliceridemia en la población de Valdivia, Chile.

Los criterios de inclusión para participar son los siguientes:

- Adultos entre 18 y 65 años, tanto hombres como mujeres.
- Índice de masa corporal (IMC) entre 25-29,9 kg/m².
- Triglicéridos en ayunas entre 100-199 mg/dL (>1,13-2,25 mmol/l).

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- Incapacidad para otorgar consentimiento informado.
- Si consume otro suplemento de Omega-3 (debe cesar su consumo al menos 10 semanas).
- IMC <25 y >30 kg/m², o cambio de peso de $\pm 10\%$ del peso corporal en los últimos tres meses.
- Triglicéridos > 200 mg/dL (2.3 mmol/L).
- Presión arterial > 140/90 mmHg.
- Enfermedades metabólicas /crónicas no controladas (se considerará parámetros referenciales de la enfermedad en cuestión).
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Alergia o intolerancia al gluten, proteína de leche y/o lactosa, o cualquier ingrediente de las cápsulas (omega-3, aceite de ácido oleico).
- Uso de medicamentos que afecten el metabolismo lipídico: específicamente los fibratos (Las estatinas serán permitidas solo si lleva más de 3 meses en antigüedad en su tratamiento)
- Donación de sangre dos meses antes o durante el período de estudio.
- Consumo excesivo de alcohol (>40 gramos por día / 3 latas de cerveza por día)
- Toma de anticoagulantes



DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y PARTICIPACIÓN:

En la siguiente figura puede encontrar todo el detalle del flujo del estudio. Donde Intervención A o B, corresponderá a Omega-3 o Aceite de girasol alto en ácido oleico (HOSO), pero ni usted ni la profesional que le realizará la visita, sabrá cual es cual. La idea de esto es mantener la imparcialidad del estudio y evitar resultados sesgados o intencionados. Ambos suplementos son seguros, y si bien estamos buscando ver los efectos del Omega-3, es importante tener un control como HOSO, el cual ha sido seleccionado porque muchos otros estudios de condiciones similares a RIO-Study, lo utilizan como un control.

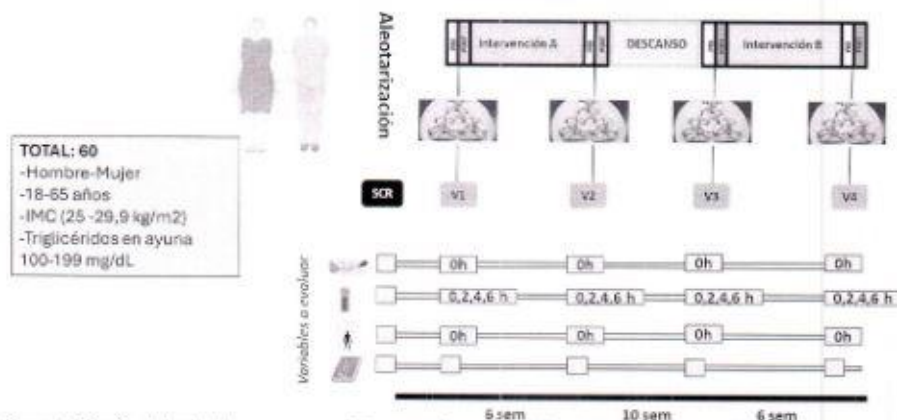


Figura 1: Diseño del estudio, con sus variables a evaluar, duración y tipo de intervención.

*Es importante destacar que todas las visitas serán en días y horario previamente coordinado, según su disponibilidad, en común acuerdo con el equipo investigador. El estudio completo tiene una **duración de 22 semanas**, desde el momento que es participantes seleccionado (Visita 1). El detalle del estudio, de cada visita y su respectivo procedimiento se detalla a continuación:

Primero lo invitaremos a una **Visita de Selección (SCR)**, la **Universidad San Sebastián, Sede Valdivia**, para corroborar que cumpla con los criterios de inclusión. En esta visita mediremos presión arterial, extraeremos 5 ml de sangre en ayunas, además corroboraremos peso y talla y mediremos circunferencia de cintura/cadera y completaremos formulario de salud (45 minutos aproximadamente)

Si cumple con todos los criterios de inclusión lo invitaremos a **4 visitas presenciales** (espaciadas en casi 6 meses) en la misma Universidad San Sebastián, Sede Valdivia. Donde deberá pasar al menos 6:30 horas en el establecimiento.

En cada una de las visitas, consumirá un desayuno alto en grasas, con la idea de generar un alza en sus niveles de grasa circulante, este desayuno consta; 3 rebanadas de pan blanco de molde (90g), y mantequilla entera (60g) y mermelada de frambuesa (20g).

-Debe presentarse con al menos 8-12 horas de ayuno tanto a la Visita de Selección como a las Visitas de la 1 a la 4.

[Firma manuscrita]





El detalle de cada visita lo encuentra a continuación:

Visita 1:

Mediremos presión arterial (5 minutos), extraeremos sangre en ayunas (20 minutos) y después del desayuno a las 2, 4, 6 horas (El desayuno debe ser consumido en un tiempo no mayor a 20 minutos y con lo único que lo puede acompañar es con 1 litro de agua, durante el día). El volumen total de sangre por visita será de 63 ml de sangre aproximadamente.

Además, mediremos su composición corporal; peso/talla/circunferencia de cintura y cadera y con bioimpedanciómetro-máquina que mide en detalle su composición corporal: grasa/músculo (25 minutos) y rellenaremos todos los cuestionarios pertinentes a la visita sobre su alimentación como: Encuesta de Tendencia de Consumo Cuantificado y Entrevista donde se le consultará sobre su estado de salud general, antecedentes clínicos, horarios de alimentación, actividad física/ CRF (45 minutos).

Se le entregarán las cápsulas de intervención A o B, según grupo que le corresponda de acuerdo a la aleatorización* del estudio. Ni el profesional que está haciendo la visita ni usted sabrá si A o B, corresponderá consumir Omega-3 u HOSO. La distribución estará a cargo de la Investigadora principal, quien resguardará este punto, para asegurar la calidad de estudio.

Debe tomar 1 cápsula por día, durante 6 semanas.

Visita 2:

Mediremos presión arterial (5 minutos), extraeremos sangre en ayunas (20 minutos) y después del desayuno a las 2, 4, 6 horas (El desayuno debe ser consumido en un tiempo no mayor a 20 minutos y con lo único que lo puede acompañar es con 1 litro de agua, durante el día). El volumen total de sangre por visita será de 63 ml de sangre aproximadamente.

Además, mediremos su composición corporal; peso/talla/circunferencia de cintura y cadera con bioimpedanciómetro-máquina que mide en detalle su composición corporal: grasa/músculo (25 minutos) y rellenaremos todos los cuestionarios pertinentes a la visita sobre su alimentación como: Encuesta de Tendencia de Consumo Cuantificado y Entrevista donde se le consultará sobre su estado de salud general, antecedentes clínicos, horarios de alimentación, actividad física/ CRF (45 minutos). Aquí no recibirá NO recibirá cápsulas, porque empezas su período de descanso de 10 semanas (sin cápsulas).

**Debe traer la caja con las cápsulas que le sobraron de la visita 1.*

Visita 3:

Mediremos presión arterial (5 minutos), extraeremos sangre en ayunas (20 minutos) y después del desayuno a las 2, 4, 6 horas (El desayuno debe ser consumido en un tiempo no mayor a 20 minutos y con lo único que lo puede acompañar es con 1 litro de agua, durante el día). El volumen total de sangre por visita será de 63 ml de sangre aproximadamente.

Además, mediremos su composición corporal; peso/talla/circunferencia de cintura y cadera, con bioimpedanciómetro-máquina que mide en detalle su composición corporal: grasa/músculo (25 minutos) y rellenaremos todos los cuestionarios pertinentes a la visita sobre su alimentación como: Encuesta de Tendencia de Consumo Cuantificado y Entrevista donde se le consultará sobre su estado de salud general, antecedentes clínicos, horarios de alimentación, actividad física/ CRF (45 minutos). Se le entregarán las cápsulas de intervención A o B, según grupo que le corresponda de acuerdo a la aleatorización* del estudio. Este debe ser distinto al que le tocó en la primera visita, si ahí le correspondió A, ahora le tocará B. Ni el profesional que está haciendo la visita ni usted sabrá si A o B, corresponderá consumir Omega-3 u HOSO.

**La aleatorización es un proceso utilizado en estudios científicos donde los participantes son asignados al azar a diferentes grupos de tratamiento o control, lo que ayuda a garantizar que los grupos sean comparables y que los resultados del estudio sean imparciales y confiables.*

Página 3 de 8

La distribución estará a cargo de la Investigadora principal, quien resguardará este punto, para asegurar la calidad de estudio.

Debe tomar 1 cápsula por día, durante 6 semanas.

Visita 4:

Mediremos presión arterial (5 minutos), extraeremos sangre en ayunas (20 minutos) y después del desayuno a las 2, 4, 6 horas (El desayuno debe ser consumido en un tiempo no mayor a 20 minutos y con lo único que lo puede acompañar es con 1 litro de agua, durante el día). El volumen total de sangre por visita será de 63 ml de sangre aproximadamente.

Además, mediremos tu composición corporal; peso/talla/circunferencia de cintura y cadera, con bioimpedanciómetro-máquina que mide en detalle su composición corporal: grasa/músculo (25 minutos) y rellenaremos todos los cuestionarios pertinentes a la visita como sobre su alimentación: Encuesta de Tendencia de Consumo Cuantificado y entrevista donde se le consultará sobre su estado de salud general, antecedentes clínicos, horarios de alimentación, actividad física/ CRF (45 minutos). Aquí no recibirá NO recibirá cápsulas, ya que es su última visita durante del estudio.

**Debe traer la caja con las cápsulas que le sobraron de la visita 3.*

BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN:

- Mejora de la comprensión de los efectos del consumo de omega-3 en la población chilena, lo que puede conducir a una mejor salud cardiovascular y cognitiva en un contexto local.
- Contribución al avance de la investigación científica en el campo de la nutrición y la salud en Chile, lo que puede generar conocimientos útiles para abordar problemas de salud específicos en la población.
- Posibilidad de identificar subgrupos de la población chilena que puedan beneficiarse especialmente del consumo de omega-3, lo que podría informar estrategias de salud pública dirigidas y personalizadas.
- Fortalecimiento de la colaboración entre instituciones de investigación y organizaciones de salud en Chile, promoviendo el intercambio de conocimientos y la cooperación en proyectos futuros.

BENEFICIOS POTENCIALES PARA EL PARTICIPANTE:

- Recibirán completamente gratuita las cápsulas de intervención durante el estudio.
- Tendrán 4 evaluaciones nutricionales con bioimpedanciómetro durante la duración del estudio (Visita 1, Visita 2, Visita 3, Visita 4), las cuales serán interpretadas por el/la nutricionista al finalizar el estudio, para analizar evolución.
- Los participantes recibirán sus análisis de sangre al empezar y al terminar el estudio.
- Al terminar el estudio, cada participante tendrá una consulta nutricional personalizada con un profesional nutricionista.
- Durante las visitas – y en caso de que pueda hacer teletrabajo- un entorno cómodo durante la espera postprandial, para que puedan hacer teletrabajo si lo desean.
- Almuerzo al finalizar las 6 horas del estudio.
- Desayunos al menos 1 vez por semestre donde serán invitados a conocer el estado del estudio del que están participando.



Página 4 de 8

- Durante la espera postprandial (después del desayuno) tendrán de manera voluntaria talleres recreacionales tales como: manualidades, estimulación cognitiva, vocalización. Además de operativos de salud, como audiometrias, limpieza de oído y revisiones oftalmológicas, conducidas por Vinculación con el medio.

USOS POTENCIALES DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN:

- Informar políticas de salud pública relacionadas con la nutrición y la prevención de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, basadas en evidencia científica local.
- Desarrollar programas de intervención nutricional específicos para la población chilena, teniendo en cuenta sus necesidades y preferencias dietéticas, y promoviendo estilos de vida más saludables.
- Educar a profesionales de la salud, incluyendo médicos, nutricionistas sobre los beneficios potenciales del consumo de omega-3 y cómo integrar estos conocimientos en la práctica clínica.
- Estimular la investigación adicional sobre los mecanismos de acción de los ácidos grasos omega-3 y su papel en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades, lo que podría llevar a avances adicionales en el campo de la nutrición y la salud.

MEDIDAS PARA GARANTIZAR ACCESO A INFORMACIÓN RELEVANTE RESULTANTE DE LA INVESTIGACIÓN

- Los participantes serán informados sobre los avances/resultados del estudio a través de seminarios, además y recibirán los posibles artículos de RIO- Study por correo electrónico o en copias impresas si lo desean. Esto les permitirá conocer los hallazgos del estudio en el que participaron.
- Cada seminario será realizado en la Escuela Leonardo Da Vinci y/o Universidad San Sebastián, donde aparte de hablar de avances, habrá una temática de Alimentación Saludable y Nutrición, y será abierto a la Comunidad.
- La página www.rio-study.com, estará actualizada y contará con un apartado PRENSA/NOTICIAS, donde los participantes podrán irse actualizando del estado del estudio, y de lo que va resultando relevante.
- Además, pueden contactarse directamente con info@rio-study.com, en caso de dudas, comentarios, consultas.

RIESGOS POTENCIALES

La extracción de sangre puede conllevar riesgos menores, como molestias o dolor en el sitio de la punción, hematomas leves o raras complicaciones como infección o reacción alérgica al material utilizado, además de los riesgos menores asociados con el ayuno durante 6 horas, como fatiga e irritabilidad, los participantes en el estudio postprandial pueden experimentar malestar potencial o síntomas gastrointestinales después de consumir el desayuno alto en grasas, incluyendo hinchazón, náuseas o indigestión. Sin embargo, gracias al trabajo colaborativo con el Centro Comunitario de Salud Familiar Barrios Bajos, el equipo RIO estará disponible para prestar asistencia para cualquier efecto adverso con ayuda del equipo de profesionales. El equipo de investigación lo monitoreará de cerca y brindará el apoyo y cuidado adecuados durante toda la duración del estudio.

-Además de la toma de suplementos, aunque sean altamente seguros pudiera traer algunos riesgos señalados a continuación






	Omega-3	HOSO
Reacciones alérgicas	Posibilidad de desencadenar reacciones alérgicas en personas alérgicas al pescado y/o algas.	Posibilidad de desencadenar reacciones alérgicas en personas alérgicas al girasol.
Molestias gastrointestinales	Algunas personas pueden experimentar molestias digestivas como náuseas, diarrea o malestar estomacal al consumir omega-3	Algunas personas pueden experimentar molestias digestivas como náuseas, diarrea o malestar estomacal al consumir aceite de girasol alto en ácido oleico.
Interacciones medicamentos	Posibles interacciones con medicamentos, especialmente anticoagulantes, que podrían aumentar el riesgo de sangrado.	Posibles interacciones con medicamentos que podrían ser afectados por la ingestión de aceite de girasol alto en ácido oleico.
Contaminación	Riesgo de contaminación con metales pesados o productos químicos industriales en productos de omega-3, especialmente si provienen de fuentes marinas	Riesgo de contaminación con residuos de pesticidas del aceite de girasol.
Medidas	En este estudio para mitigar estos posibles riesgos, tenemos medidas tales como la fuente del omega-3 es de alga y no de pescado aminorando las posibles reacciones alérgicas, pero además serán excluidos igualmente los alérgicos a algún ingrediente de las cápsulas. Como así también las personas que tomen anticoagulante, serán excluidas del estudio. Respecto a los contaminantes marinos, la empresa que proveerá las cápsulas, declara que no tiene contaminantes marinos	Uno de los criterios de exclusión es ser alérgico al girasol, por lo que quedarían descartados para ser parte del estudio. Respecto a los medicamentos anticoagulantes, son considerados un criterio de inclusión, respecto a la contaminación, la fabricación de este control está siendo considerada libre de pesticidas (IFI-está encargada de esta producción, la cual seguirá los mismos estándares de calidad que la cápsula de omega-3)

En caso de que se presente cualquier evento adverso no previsible, el equipo de RIO-study notificará de inmediato al personal médico del CECOSF para que realicen una evaluación inmediata del participante afectado.

En conclusión, se espera que en RIO-Study se aborden y subsanen todos los posibles riesgos controlables del consumo de Omega-3 y HOSO.

MEDIDAS DE PROTECCIÓN DE LA PRIVACIDAD/ CONFIDENCIALIDAD/CANTIDAD DE TIEMPO EN QUE SE MANTENDRÁN GUARDADOS LOS DATOS:

Al ser un estudio doble ciego que otorga identificación anónima, el tratamiento de datos sensible cumple con el respeto de los participantes, ya que no se expondrá ninguna información personal. Los datos y/o información, serán almacenados en manera impresa y/o digital. Todo lo impreso será guardado en un archivador con llave y sin la posibilidad de ser conectado con nombres, ya que es anónimo desde la visita de selección. Además, todo lo digital o digitalizado, será almacenado en una nube workspace de Google, la cual es de pago con certificación de seguridad y se ingresa solo con clave de la cual solo tendrá acceso el equipo de RIO-Study y que la investigadora principal irá actualizando mensualmente.

Toda esta información será planteada como bases de datos, los cuales insistimos no habrá ninguna posibilidad de conectarlo con nombres personales debido a la anonimización, esta base de datos será la utilizada para hacer los análisis del estudio, los cuales darán resultados que serán probablemente presentados en conferencias científicas, seminarios y publicados en revistas científicas. Estos datos serán almacenados hasta el 2030, 5 años después terminado el estudio. Después de esta fecha será todo destruido y/o eliminado.

DERECHOS DEL USUARIO:

Si usted requiere cualquier otra información sobre su participación o si tiene alguna duda al respecto, puede contactar a la investigadora responsable

Viviana Paz Sandoval Sandoval

+56 9 2702 8967

viviana.sandoval@uss.cl

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad San Sebastián N°42-24, cuyo presidente es el Dr. Bernardo Aguilera. Y en caso de dudas sobre sus derechos como participante en esta investigación, puede contactarlo al correo electrónico: cec@uss.cl.

Este proyecto también ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Los Ríos, Comité de referencia de los establecimientos de salud de la comuna de Valdivia y de la Región de Los Ríos. Este Comité está acreditado y tiene como función resguardar los derechos de las personas como sujetos de investigación. Si usted desea averiguar más sobre este comité, contacte al c.e. cecslr@redsalud.gob.cl, al teléfono 632281784 o en Edificio Prales, Vicente Pérez Rosales 560, oficina 307, 3° Piso, Valdivia, Chile.

Finalmente, y luego de haber recibido y comprendido toda la información de este documento, indique su decisión a continuación, y recuerde que su participación es completamente voluntaria y que puede abandonar la investigación, en cualquier momento sin dar ninguna razón ni recibir consecuencias negativas para usted ni para nadie.

→ A CONTINUACIÓN, INDIQUE CON UNA X SU INTERÉS EN PARTICIPAR O NO EN ESTA INVESTIGACIÓN.

☐	SÍ, ACEPTO PARTICIPAR
☐	NO, NO ACEPTO PARTICIPAR



→RESPECTO A USAR MUESTRAS EN INVESTIGACIONES FUTURAS:

Está interesado en leer el documento sobre posible uso de sus muestras para objetivos no descritos aquí:
como por ejemplo analizar otros marcadores de inflamación en suero:

☐	SÍ, ME INTERESA
☐	NO, NO ME INTERESA

Datos del participante y del investigador principal

Nombre participante: _____

Rut del participante: _____

Teléfono: _____

Correo electrónico: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Investigadora principal: Dra Viviana Paz Sandoval Sandoval

Teléfono: +56 9 2702 8967

Correo electrónico: viviana.sandoval@uss.cl

Firma: _____

Fecha: _____



Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado.

____ (iniciales del investigador/asistente).