



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

BÚSQUEDA DE MARCADORES PRECOCES DEL
NEURODESARROLLO EN HIJOS/AS DE MADRES CON
DIABETES GESTACIONAL / GD-BRAIN

D. Pedro Saura Garre
2023



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
TESIS DOCTORAL

BÚSQUEDA DE MARCADORES PRECOCES DEL
NEURODESARROLLO EN HIJOS/AS DE MADRES CON DIABETES
GESTACIONAL / GD-BRAIN

Autor: D. Pedro Saura Garre

Director/es: D.^a Concepción López Soler

D.^a Elvira Larqué Daza

D.^a Cristina Campoy Folgoso



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Pedro Saura Garre

doctorando del Programa de Doctorado en

Psicología

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

BÚSQUEDA DE MARCADORES PRECOCES DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS/AS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL / GD-BRAIN

y dirigida por,

D./Dña. Concepción López Soler

D./Dña. Elvira Larqué Daza

D./Dña. Cristina Campoy Folgoso

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 13 de septiembre de 2023

SAURA GARRE

PEDRO - 23062908A

Fdo.: Pedro Saura Garre

Firmado digitalmente por SAURA
GARRE PEDRO - 23062908A
Fecha: 2023.09.13 21:45:31 +02'00'

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Concepción López Soler, Profesora Titular de Universidad del Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos en el Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos ,
AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Búsqueda de Marcadores Precoces del Neurodesarrollo en Hijos/as de Madres con Diabetes Gestacional / GD-Brain", realizada por D. Pedro Saura Garre, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de Septiembre de 2023

LOPEZ SOLER
CONCEPCION
REMEDIOS -
22450746D

Firmado digitalmente por
LOPEZ SOLER CONCEPCION
REMEDIOS - 22450746D
Fecha: 2023.09.14 17:03:27
+02'00'



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Elvira Larqué Daza, Catedrática de Universidad del Área de Fisiología Animal en el Departamento de Fisiología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Búsqueda de Marcadores Precoces del Neurodesarrollo en Hijos/as de Madres con Diabetes Gestacional / GD-Brain", realizada por D. Pedro Saura Garre, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 14 de Septiembre de 2023

LARQUE
DAZA
ELVIRA -
52518805F

Firmado
digitalmente por
LARQUE DAZA
ELVIRA -
52518805F
Fecha: 2023.09.14
10:29:57 +02'00'



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. CRISTINA CAMPOY FOLGOSO, Profesora Titular de Universidad del Área de PEDIATRÍA en el Departamento de PEDIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Búsqueda de Marcadores Precoces del Neurodesarrollo en Hijos/as de Madres con Diabetes Gestacional / GD-Brain", realizada por D. Pedro Saura Garre, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de Septiembre de 2023

CAMPOY
FOLGOSO
CRISTINA -
24171284D

Firmado digitalmente
por CAMPOY FOLGOSO
CRISTINA - 24171284D
Fecha: 2023.09.25
13:19:22 +02'00'

Esta memoria de tesis doctoral forma parte del Proyecto de Investigación de Excelencia Coordinado (Ref. SAF2015-69265-C2-1-R) titulado: " BÚSQUEDA DE MARCADORES PRECOCES DEL NEURODESARROLLO EN HIJOS DE MADRES CON DIABETES GESTACIONAL"; Acrónimo: GD-BRAIN, subvencionado por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO), El proyecto ha sido Coordinado por la Dra. Elvira Larqué Daza y realizado por los Investigadores Principales Dra. Elvira Larqué Daza por la Universidad de Murcia, y Dra. Cristina Campoy Folgoso por la Universidad de Granada.

La cohorte inicial al nacimiento en Murcia se realizó mediante el proyecto "Transferencia de ácidos grasos en embarazadas con diabetes gestacional y beneficios en el neonato" financiado por la empresa Hero SL (2008-2013) con la Dra. Elvira Larqué Daza como Investigador principal. La cohorte inicial al nacimiento en Granada fue financiada con el Proyecto de Investigación de Excelencia (Ref. POG-CTS-02341), coordinado por la Prof. Cristina Campoy Folgoso, titulado:"Papel de la Nutrición y la Genética materna sobre la Programación del Desarrollo del Tejido Adiposo Fetal. Búsqueda de Marcadores de Riesgo de Obesidad en Etapas Precoces de la Vida"; Acrónimo: PREOBE ("Programación Precoz de la Obesidad"), subvencionado por la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa, de la Junta de Andalucía, y registrado en www.ClinicalTrials.gov con el número de identificación (NCT01634464).

Agradecimientos

Es imposible no empezar agradeciendo enormemente a todas aquellas personas que de un modo u otro han hecho posible que esta tesis salga adelante. Son muchísimas, tantas... que se corre el riesgo de poder dejar alguna fuera.

Empezar como no con mis directoras. A ti Concha, por confiar en mí desde el inicio, y por todas y cada una de las oportunidades que me has brindado durante todo este recorrido en el que he pasado de alumno a profesional. Mi yo psicólogo no sería quien es sin ti. Dije una vez hace ya casi 10 años, que cada uno elige a sus maestros; y que la capacidad de entrega desinteresada hacía los demás, con la ilusión de alguien que empieza aunque lleve toda una vida de dedicación, eran sin duda las cualidades de la maestra que elegía. Puedo decir todo este tiempo después, que aún hoy día me sigues sorprendiendo.

A ti Elvira, porque sin tu guía, apoyo y soporte continuo, hubiera sido imposible conseguirlo. Gracias por aguantar a este neófito de la biología y la nutrición y gracias por la paciencia y dedicación, que has mostrado durante todo el proceso, especialmente en esos momentos de dudas, donde el final quizás no estaba tan claro. Gracias por todo lo que he aprendido y por toda tu dedicación, en todo momento. No pude tener más suerte de que me permitieras ser tu alumno, porque no se me ocurre una mejor directora de tesis que tú para guiar.

Como no también a Cristina, por todas tus aportaciones y guías a pesar de la distancia, por darme la oportunidad de participar de este proyecto, de aprender de aquel equipo tan magnífico de Granada; y por todo ese conocimiento que ha permitido que esta empresa haya llegado hasta aquí.

Gracias a todo el equipo de Murcia, a María mi gemela en esto de la evaluación y trabajo de campo. Sin tu trabajo durante todos estos años, hubiera sido imposible. A Antonio, por todas tus guías, enseñanzas y disponibilidad para cualquier tema. A Luis por las facilidades y oportunidades de aprendizaje del EEG y a Victoria por formarme y guiarme en este mundo tan apasionante. Unas gracias que se extienden al resto del laboratorio.

Gracias también al equipo de Granada y en especial, a Paco Pepe, porque sin tu formación hubiera sido imposible poder abarcar todo el proyecto, así como por el asesoramiento siempre que ha sido necesario. También a Andrés, que me ha brindado todo un nuevo mundo de análisis estadísticos que llevo ya para siempre conmigo. Y como no... a Mireia, esa incansable trabajadora; la conexión Murcia-Granada que ha permitido coordinar y sacar adelante todo este gran volumen de trabajo

Gracias también a todos los integrantes del Hospital Virgen Universitario Virgen de la Arrixaca, a todos los alumnos de prácticas que me han ayudado en

un momento u otro, y en especial a Silvia, por su ayuda durante la mayor parte del proceso de evaluación, por su apoyo en los momentos más complicados, y por esos ratos compartidos que siempre me acompañarán. También a Melanie, ya que sin su ayuda durante la fase final todo hubiera sido más difícil, gracias por tu entrega y trabajo en los momentos en los que quizás, yo ya podía menos.

Gracias a mis compañeros de trabajo durante todo este tiempo en Quiero Crecer, Antonia, Mara, Visi, Mavi, Ana, Benja, Bea, Irene, Julia, José Luis, Silvia, Celia e Isabel, gracias por vuestro acompañamiento, comprensión, y todas las muestras de aliento y afecto a lo largo de todo este proceso.

Gracias también a mis amigos, a mis conocidos, vecinos... que siempre se interesaron por mí y por este trabajo, y que siempre me animaron a seguir adelante.

Por último y no por casualidad, quiero dar las gracias a mi familia, extensa y no tan extensa, por vuestro apoyo siempre. Mamá, Papá, sin todo vuestro trabajo, dedicación, sin esa confianza en mi ciega, nada de esto hubiera sido posible. Gracias por todas esas palabras de aliento, por esas preguntas llenas de dudas sobre qué es lo que estaba haciendo y porque eso duraba tanto, y también por preocuparse por mí, y quererme por encima de todo. Mariano muchas gracias también por ser ese hermano que ha estado ahí para escucharme y preocuparse, gracias por hacer de hermano mayor en algún momento que otro y por desear siempre lo mejor para mí.

Queda un último miembro de la familia, esa familia que se elige. Gracias a ti Inma, mi vida. Llegaste a ella cuando todo esto ya había empezado, pero estoy seguro de que no hay persona que haya entendido mejor todo lo que ha supuesto y significado este proceso. Gracias por ser mi compañera de vida en todas y cada una de las facetas de la misma, también en esta que ha ocupado tanto de nuestro tiempo. Gracias por tu comprensión, apoyo y ayuda al explicarme todas esas cosas que quedaban lejanas en mi formación. Gracias por siempre.

*“Muchas de las cosas que nosotros necesitamos pueden esperar,
los niños no pueden, ahora es el momento...
a él nosotros no podemos contestarle mañana, su nombre es hoy”*

Gabriela Mistral, 2017

*“Todas las personas mayores fueron al principio niños,
aunque pocas de ellas lo recuerdan”*

Antoine de Saint-Exupéry, 1943

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Concepto de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).....	1
2. Prevalencia de DMG.....	2
3. Repercusión de la DMG en la Salud del niño	4
4. Aspectos Básicos del Neurodesarrollo	8
4.1. Desarrollo cerebral temprano	10
4.2. Factores Ambientales y Neurodesarrollo	12
4.2.1. Estrés Prenatal y Experiencias Vitales Adversas	13
4.2.2. Nutrición y Neurodesarrollo Infantil.....	14
5. Relación de la DMG con el Neurodesarrollo.....	16
5.1. DMG y Dificultades del Aprendizaje y del Desarrollo Intelectual.	19
5.1.1. Habilidades Cognitivas	20
5.1.2. Lenguaje.....	29
5.1.3. Desarrollo Motor	31
5.1.4. Discapacidad Intelectual.....	33
5.2. La DMG y su Relación con los Trastornos Emocionales y del Comportamiento.....	36
5.2.1. Relación de la DMG con el TDAH	43
6. Relación de la DMG con el Desarrollo Neurofisiológico.....	50
7. Importancia del Aporte de Ácidos Grasos Polinsaturados de Cadena Larga (LC-PUFA) en la DMG.....	53
7.1. DHA en el Embarazo y Lactancia y Efectos en el Neurodesarrollo.....	55
7.2. Estado Materno y Fetal de Ácidos Grasos en la DMG	58
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
III. MATERIAL Y MÉTODOS	69
1. Diseño del Estudio.....	69
2. Sujetos.....	69
3. Protocolo Experimental.....	71
4. Materiales Utilizados.....	73
4.1. Cuestionarios Sociodemográficos y de Salud	73
4.2. Evaluación del Factor G en los Madres.....	74
4.3. Evaluación Antropométrica y Medida de Tensión arterial.	75
4.4. Evaluación Dietética de los Niños	76

4.5.	Evaluación de la Actividad Física de los Niños.	78
4.5.1.	Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C).....	78
4.5.2.	Fels Physical Activity Questionnaire for Children (FELS)	78
4.5.3.	Uso de Acelerómetros para la Medición de la Actividad y Sueño.	79
4.6.	Instrumentos para medir el Neurodesarrollo	80
4.6.1.	Child Behavior Checklist (CBCL)	80
4.6.2.	Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ)	82
4.6.3.	Test de Inteligencia de Kaufman (K-BIT).....	83
4.6.4.	Batería de Evaluación Neuropsicológica Computarizada Infantil (BENCI)	85
4.6.5.	Emotionality Activity and Sociability Temperament Survey (EAS)	88
4.6.6.	Temperament in Middle Childhood Questionnaire (TMCQ).....	89
4.7.	Análisis de Biomarcadores.....	91
4.7.1.	Análisis del Perfil de Ácidos Grasos de la Mucosa Oral a los 8 años 91	
4.7.2.	Análisis por Metabolómica de los ácidos grasos de los fosfolípidos (PL) de la sangre del cordón umbilical al nacimiento.....	93
5.	Análisis Estadístico.....	94
IV.	RESULTADOS.....	99
1.	Datos Sociodemográficos.....	99
2.	Evaluación Dietética de los Niños.....	102
3.	Actividad Física de los Niños.....	104
4.	Efectos de la DMG en el Neurodesarrollo de los Hijos.	106
4.1.	Evaluación del Comportamiento de los Niños Mediante Cuestionario CBCL.	106
4.2.	Evaluación de Conductas ante el Sueño de los Niños mediante Cuestionario PSQ.	108
4.3.	Evaluación del Cociente Intelectual mediante Test K-BIT.....	110
4.4.	Evaluación del Neurodesarrollo mediante la Aplicación de la Batería Neuropsicológica BENCI.....	111
4.5.	Efectos en el Temperamento en Hijos de Madres con DMG.....	113
4.6.	Análisis de Regresión Logística	115
5.	Efecto de la Inteligencia de la Madre y la Duración de la Lactancia Materna en las Diferentes Áreas Evaluadas del Neurodesarrollo de los Niños.....	118
5.1.	Efecto del Coeficiente de Inteligencia de la Madre sobre las Diferentes áreas del Neurodesarrollo Evaluadas	118

5.2. Efecto de la Duración de la Lactancia sobre las Diferentes Áreas del Neurodesarrollo Evaluadas.....	122
6. Estado de DHA Y Transferencia Placentaria al Nacimiento.	125
7. Perfil de Ácidos Grasos en Mucosa Bucal de los Niños a los 8,5 Años de Edad.....	128
8. Asociación del Neurodesarrollo con el Nivel de DHA al Nacimiento o los 8.5 Años.....	129
V. DISCUSIÓN GENERAL.....	135
1. Efecto de la Diabetes Gestacional en la Composición Corporal en niños de 8,5 años.....	135
2. Efectos de la DMG en el Perfil de Ácidos Grasos en Cordón Umbilical al Nacimiento.	139
3. Efectos de la DMG en el Perfil de Ácidos Grasos a los 8,5 Años.	141
4. Efectos de la DMG en el Desarrollo del Comportamiento en Niños/as a los 8,5 años.....	143
5. Efectos de la DMG en Habilidades Cognitivas a los 8,5 Años.....	148
5.1. Inteligencia y lenguaje.....	148
5.2. Atención, Memoria y desarrollo Visomotor.....	151
6. Influencia de las Variables Confusoras sobre el Neurodesarrollo.....	152
7. DHA COMO BIOMARCADOR DEL NEURODESARROLLO.....	155
7.1. Relación entre DHA en sangre de cordón al momento del nacimiento y el neurodesarrollo a los 8,5 años.....	156
7.2. DHA durante la infancia.....	160
VI. CONCLUSIONES.....	167
CONSIDERACIONES GENERALES.....	168
VII. REFERENCIAS.....	171

INTRODUCCIÓN

I.INTRODUCCIÓN

1. Concepto de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como “toda aquella diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo” (Sociedad Española de Diabetes y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [SED y SEGO], 2020). En esta definición no se especifica pues la necesidad o no de tratamiento, el grado del trastorno metabólico, o la persistencia o no de la misma una vez finalizada la gestación.

La DMG es una alteración metabólica desencadenada ante la incapacidad del organismo de producir insulina de manera suficiente, o bien de utilizar ésta con eficacia, o ambos casos durante la gestación (American Diabetes Association [ADA], 2021; Kuzuya et al., 2002; Seino et al., 2010). Esta enfermedad se caracteriza por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas, debido a que la metabolización de la glucosa no puede ser llevada a cabo por la gestante de manera adecuada. Esto, conlleva que a largo plazo, se produzcan complicaciones adversas como pueden ser la aparición de enfermedades cardiovasculares, retinopatías, neuropatías, nefropatías y alteraciones digestivas entre otras en la mujer (Kaur et al., 2011; WHO, 2022).

El diagnóstico de la DMG requiere una prueba específica de tolerancia a la glucosa. No obstante, a nivel internacional existe cierta controversia sobre el mejor método diagnóstico a seguir, existiendo dos métodos diferentes. En España, la estrategia diagnóstica se realiza en base a las recomendaciones del American College of Obstetrics and Gynecologist (ACOG, 2018) que ha sido adoptada por el Grupo Español de Diabetes (SED y SEGO, 2020) y que consta de dos etapas: primero se realiza una prueba de cribado con 50g de glucosa mediante el test de O’Sullivan en la semana 24 a 28 de embarazo y si ésta resulta positiva (superior a 140 mg/dl), se realiza una prueba diagnóstica

mediante sobrecarga oral de 100 g de glucosa y control de glucemia en las siguientes 3 horas siguiendo los puntos de corte del National Diabetes Data Group (basal: 105 mg/dl; 1h: 190 mg/dl; 2h: 165 mg/dl; 3h: 145 mg/dl).

Otros países utilizan la estrategia de **diagnóstico de un solo paso** establecida por la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (IADPSG) (Metzger et al., 2010) y adoptada por la (OMS, 2014) a través de los resultados del estudio HAPO (Metzger et al., 2008). Con este método se identifican a un mayor número de mujeres con DMG, sin un aumento significativo de mejores resultados perinatales y aumentando en un número importante el número de casos diagnosticados (Kalter-Leibovici et al., en 2012), teniendo esto un fuerte impacto económico y de trabajo en el sistema sanitario de los países, por lo que no ha sido incorporado en nuestro país (SED y SEGO, 2020). No obstante, en embarazadas con riesgo de desarrollar DMG se aplica el test de O`Sullivan en el primer trimestre.

2. Prevalencia de DMG

Paralelamente a la epidemia de obesidad existente en el mundo actual, la prevalencia de la diabetes en todas sus vertientes se ha visto incrementada de manera radical (Jiwani et al., 2012) en los países industrializados. De hecho en España podemos apreciar que el incremento de casos de mujeres con DMG, ha sido dramático especialmente desde el 2015, tal y como muestran los datos de la base de datos de atención primaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2021) (Figura 1).

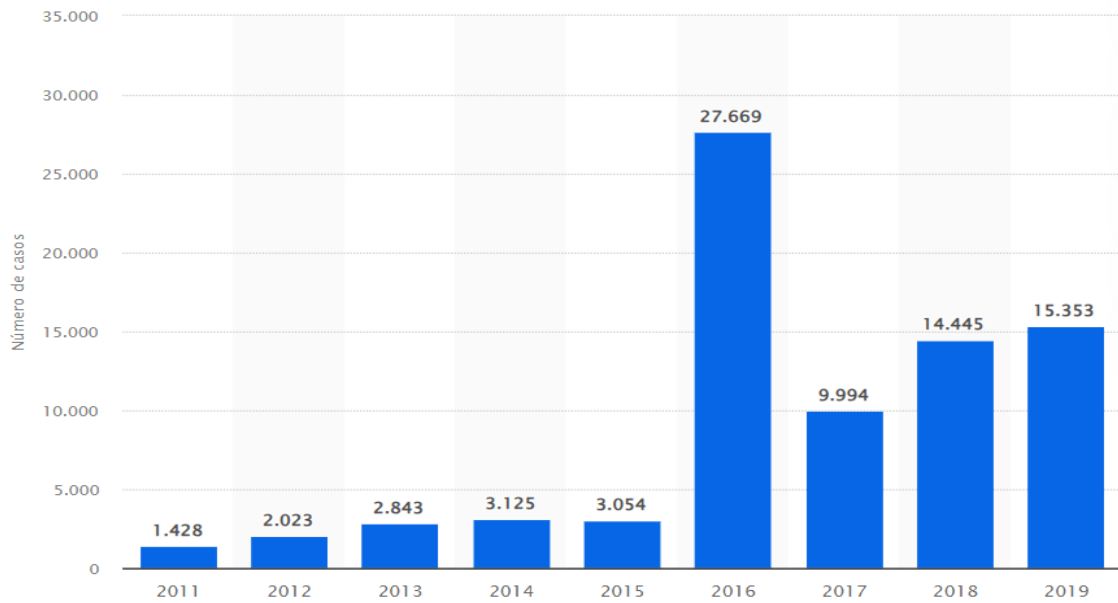


Figura 1. Número de casos de diabetes gestacional registrados en España de 2011 a 2019, recuperado de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2021).

Numerosos estudios han demostrado durante la última década mayores tasas de obesidad y más embarazos en mujeres de edad más elevada, confiriendo por tanto un riesgo materno y fetal significativamente mayor relacionado con el desarrollo de hiperglucemia y DMG (ACOG, 2018; Cheung y Byth, 2003; Dabelea et al., 2005; King, 1998; Rajab et al., 2012) (Figura 2).

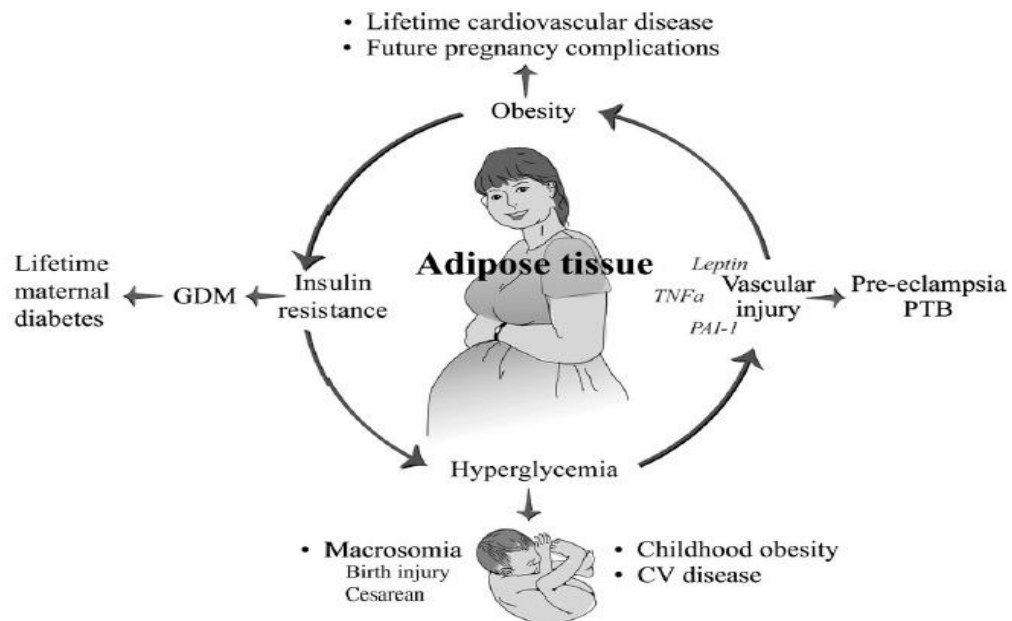


Figura 2. Efectos patológicos de la obesidad en el embarazo y en el feto, recuperado de Smith, 2008

Recientemente Saeedi et al., (2021), publicaba un metaanálisis, comparando la prevalencia de DMG, en función de la utilización de los nuevos criterios de la IADPSG o la estrategia de diagnóstico en dos pasos en más de 136.705 mujeres, encontrando que con los nuevos criterios, la prevalencia se incrementaba hasta el 14,7% en comparación con el 8,5% de prevalencia utilizando los criterios anteriores. Esto implica, que con los criterios de la IADPSG aumenta la prevalencia de DMG, aunque también son criterios que permiten avanzar hacia una mayor homogeneidad, especialmente en el estudio de comparación entre diferentes poblaciones.

Aun teniendo en cuenta estas limitaciones de variabilidad según los criterios diagnósticos utilizados, etnia, etc., la American Diabetes Association (ADA, 2021), establecía una prevalencia del 10% de diabetes gestacional en EEUU; entre el 7,2% y 25,8% en Sudáfrica (Adam y Rheeder, 2017); 14,6% y 18,5% en la India (Bhavadharini et al., 2016); entre el 15% y el 18,5% de Australia (Cheung et al., 2018); entre el 8% el 19,9% de China (Shang et al., 2014), entre el 7,1% y el 18% de Brasil (Trujillo et al., 2015); o el 3,8% o 8,6% de Nigeria (Olagbuji et al., 2015).

Para el caso de España, el “Estudio Multicéntrico Español”, que incluyó los datos de 16 hospitales del SNS entre los años 2002 y 2005, en el que participaron 9.270 gestantes, mostró una prevalencia entre el 8,8% y el 11,6% en nuestro país (Ricart et al., 2005). Aunque no se han encontrado estudios posteriores de prevalencia, los datos mostrados por la base de datos clínicos de atención primaria del Ministerio de Sanidad (2021), indicarían que esta prevalencia habría aumentado en los últimos años.

3. Repercusión de la DMG en la Salud del niño

La DMG tiene la capacidad de predisponer a los hijos de las madres que la padecen, a enfermedades no transmisibles. Éstas en la mayoría de las ocasiones, presentan etiologías de origen multifactorial, con una larga lista de

factores ambientales, genéticos y nutricionales, así como numerosas vías de riesgo, que se interrelacionan entre sí, dificultando en ocasiones conocer, muchas de las variables que influyen en la patogénesis de las mismas y que tradicionalmente, han sido considerados como enfermedades debidas al estilo de vida. Sin embargo, en las últimas décadas, son cada vez mayores las pruebas epidemiológicas que relacionan estas primeras etapas de la vida, intra y extrauterina, con los resultados de salud en etapas posteriores de la vida (Chu y Godfrey, 2021).

Diversos estudios sugieren que la DMG es un importante factor de riesgo para el feto ya que, la estimulación de tejidos sensibles a la insulina, se ha relacionado con importantes complicaciones en el recién nacido a distintos niveles, pero también con efectos adversos a largo plazo sobre la salud y la enfermedad. Se ha reportado un mayor riesgo de macrosomía al nacimiento y obesidad en etapas posteriores, tanto en la infancia como en la edad adulta (Carrapato, 2003; Gillman et al., 2010); así mismo, algunos estudios han mostrado asociaciones entre la exposición a diabetes materna durante el embarazo y el posterior desarrollo de disfunción metabólica y riesgo de enfermedad cardiovascular (Figuras 3,4) (Kelstrup et al., 2020; Landon et al., 2015, 2020).

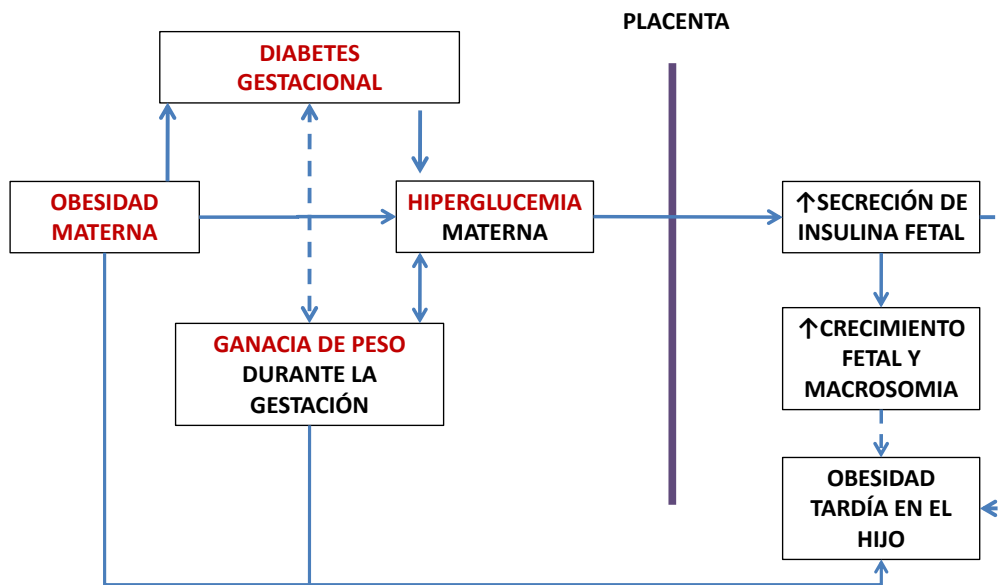


Figura 3. Consecuencias de la DMG durante el embarazo

El aumento en el riesgo de macrosomía en hijos de mujeres con DMG conlleva un aumento en el número de partos distócicos y cesáreas, fracturas, parálisis braquial, distocia de hombros, distrés respiratorio neonatal, ictericia o hipoglucemia y, con menor frecuencia, malformaciones congénitas mayores, todo ello relacionado con un control subóptimo de la glucemia en la madre (Chu y Godfrey, 2021; Eletri y Mitanchez, 2022; González-Quintero et al., 2007; T. A. Rizzo et al., 1994, 1995; Schaefer-Graf et al., 2005; Sells et al., 1994; Yang et al., 2006). Aunque habitualmente la DMG desaparece con la finalización de la gestación, las mujeres con historia de DMG y su descendencia tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, obesidad, resistencia insulínica y, por tanto, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 en la edad adulta (Aceti et al., 2012; Hoodbhoy et al., 2021; Kawasaki et al., 2018; Kelstrup et al., 2020; Min et al., 2005; Ornoy et al., 2021; T. A. Rizzo et al., 1995; Schaefer-Graf et al., 2005; Tobias et al., 2011; Verier-Mine, 2010).

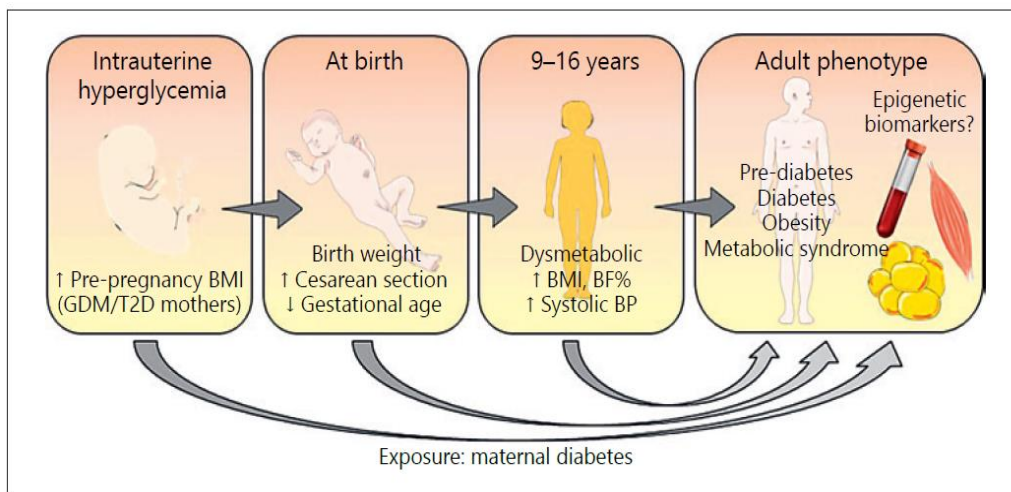


Figura 4. Consecuencias a lo largo hasta la vida adulta del embarazo con diabetes. Tomado de Kelstrup et al., 2020.

El mecanismo que media la relación entre la DMG y el incremento de obesidad en la etapa adulta todavía no se conoce de forma completa en humanos, pero las evidencias principalmente en animales apoyan la idea de que puede ser mediado en parte por cambios metabólicos y también epigenéticos a través de la metilación del ADN, y una modificación covalente de histonas o microRNAs, que regulan la expresión de los genes asociados a las rutas

metabólicas (Petropoulos et al., 2015). Esto podría producir alteraciones en el metabolismo que afectan a distintos órganos y tejidos: I) a nivel muscular aparición de resistencia a la insulina; II) re-organización de las vías neuronales con alteración de la regulación del apetito, incremento de las concentraciones de insulina y leptina en los recién nacidos; III) alteraciones a nivel de los adipocitos, que provocan una capacidad aumentada para almacenar lípidos durante la vida postnatal; IV) reducción de la función pancreática que produce una disminución de la homeostasis de la glucosa/insulina asociada a la edad.

La obesidad y la diabetes en embarazadas se asocian a una mayor transferencia de glucosa o ácidos grasos al feto, mayores concentraciones de glucosa e insulina a la sangre fetal y tejidos, mayor crecimiento fetal y adiposidad neonatal, y mayor riesgo de obesidad en el niño. En las hijas que pueden tener posteriormente otro embarazo, la obesidad generaría de nuevo un mayor riesgo de enfermedad en sus hijos, conduciendo así a una perpetuación transgeneracional en el desarrollo de obesidad (Figura 5) (Koletzko et al., 2014).

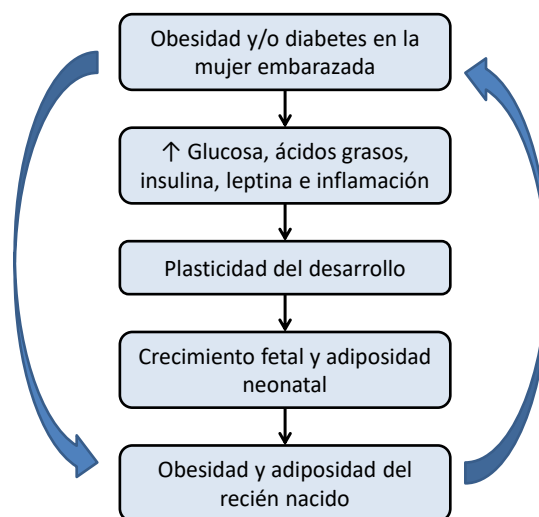


Figura 5. Programación intergeneracional de la obesidad. Adaptado de Koletzko et al., 2012.

El tratamiento de la DMG mejora los resultados adversos del embarazo a corto plazo (Crowther et al., 2005; Gillman et al., 2010; Landon et al., 2015),

aunque son pocos los estudios de seguimiento realizados a largo plazo, por lo que aún está por demostrar que la reducción de la hiperglucemia intrauterina mejore los resultados a largo plazo de los hijos de manera definitiva (Gillman et al., 2010; Landon et al., 2015). Los resultados mostrados hasta ahora parecen indicar que incluso un control óptimo de la DMG no evita todas las posibles complicaciones (Ornoy et al., 2021).

En los últimos años, diversos estudios han encontrado además una alteración en el neurodesarrollo de los hijos de madres con DMG, aunque los resultados son aún contradictorios (Adane et al., 2016; Aguilar Cordero et al., 2015; de Sousa et al., 2018; Eletri y Mitanchez, 2022; Ornoy et al., 2021; Robles et al., 2015; Rowland y Wilson, 2021; Salinas-Roca et al., 2022; Zeng et al., 2020). Estas alteraciones pueden ser debidas a distintos factores ambientales, nutricionales y metabólicos, como comentaremos posteriormente.

4. Aspectos Básicos del Neurodesarrollo

El desarrollo cerebral, está determinado por las distintas fases de los eventos madurativos, comenzando en la vida intrauterina. De ahí que la variable de maduración y plasticidad cerebral tengan un papel relevante, tal y como muestran muchas investigaciones, especialmente en las fases más tempranas del desarrollo (Kolb, 2002). Unas fases que comienzan ya entre la tercera y cuarta semana de gestación (Figura 6) y continua posnatalmente, y que la Dra. María Luisa Poch (2001), sintetiza en sus respectivas fases:

- I. **Periodo de inducción/neurogénesis:** Génesis del sistema nervioso a partir del ectodermo, que pliega una lámina plana de células ectodérmicas que forma el tubo (inicio entre la tercera y cuarta semana de gestación).
- II. **Periodo de proliferación:** Periodo que va del segundo al cuarto mes de gestación. Se produce un marcado aumento del número de células.

- III. **Periodo de diferenciación:** Donde las células comienzan a especializarse y diferenciarse en función de la estructura cerebral que conformarán.
- IV. **Periodo de migración:** Ocurre durante el segundo trimestre de gestación, donde los millones de células emigran hasta su destino de acople.
- V. **Periodo de organización / desarrollo dendrítico:** De inicio a los seis meses de gestación y se prolonga durante los primeros años de vida. Las neuronas desarrollan pequeñas ramificaciones, formando numerosas conexiones entre ellas.
- VI. **Periodo de mielinización:** Paralelamente al desarrollo dendrítico, las células de glía se enrollan en torno al axón, posibilitando una conducción nerviosa sea más rápida.
- VII. **Periodo de muerte celular programada:** También llamada poda sináptica, que conlleva la muerte de al menos el 40% de las neuronas.

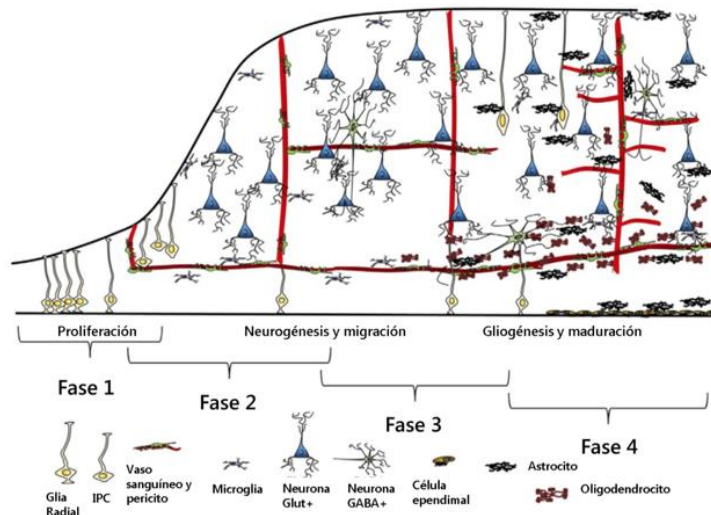


Figura 6. Patrón de desarrollo telencefálico adaptado de (Hernández-Flórez et al., 2018)

Por tanto, el crecimiento neuronal de los niños, inicia ya sus comienzos en la vida fetal, por ello, resulta de capital importancia el control de la alimentación y del estilo de vida de las madres por las implicaciones futuras en sus hijos e hijas, de ahí la importancia de considerar programas de intervención que tengan como objetivo el control de los hábitos nutricionales y de actividad física en mujeres embarazadas, pues es de sobra conocido el positivo impacto que tendrán el adecuado control de esta en su descendencia (Black et al., 2012; Elliott-Sale et al., 2015).

Aunque aún faltan estudios, e incluso alguno no apoya la idea de que la conjunción de los diferentes factores (genéticos, asociados al estilo de vida y momento del desarrollo) sean determinantes para ciertos procesos cerebrales, existe consenso en la importancia capital de los mismos.

Lejos quedan ya las concepciones deterministas biológicas versus las totalmente ambientalistas y dependientes del contexto, el clásico “*nature vs nurture*” (Förster y López, 2022). Ya sabemos gracias a la epigenética (entre otras disciplinas), que los genes ni son inmutables ni operan en objeto vacío. Las principales teorías del desarrollo actuales incluyen la influencia de todas las variables biológicas y ambientales en interacción recíproca.

4.1. Desarrollo cerebral temprano

La especie humana, a diferencia de otros muchos mamíferos, nace como individuo inmaduro, indefenso y altamente dependiente de los adultos de la especie (Sherwood y Gómez-Robles, 2017). Esto confiere ciertas desventajas, como la posibilidad de exposición a situaciones perniciosas para su desarrollo, pero también la gran ventaja de que el cerebro se desarrolla en interacción permanente con el ambiente, dirigiendo dicho desarrollo a la adaptación de este.

Los cambios que tienen lugar durante el primer año de vida son los más relevantes, más que los que puedan producirse en cualquier otra etapa vital. Aunque la estructura cerebral ya se ha completado durante la gestación, durante el primer año de vida el cerebro del niño triplica su peso al nacer (Förster y López, 2022). Aún es desconocido las diferentes circunstancias que rodean a los mecanismos de proliferación de sinapsis y de su poda posterior, por lo que se hace necesario más estudios que ayuden a explicar los complejos procesos por los que determinados factores ambientales, determinan un peor o mejor desarrollo cerebral.

Un aspecto importante del neurodesarrollo humano es la plasticidad. La plasticidad cerebral se define como la capacidad del sistema nervioso central (SNC) de experimentar cambios adaptativos estructurales y funcionales en respuesta a demandas del ambiente y de lesiones (von Bernardi et al., 2017). Ésta se produciría mediante tres procesos diferentes. Primero por la capacidad de las sinapsis de modificar su actividad, segundo por la capacidad de la neurona de modificar su actividad modificando la liberación y síntesis de neurotransmisores y tercero, por la capacidad del organismo de modificar la actividad metabólica en función de la experiencia (Förster y López, 2022). Esta capacidad de adaptación sería un proceso dinámico, que evoluciona permitiendo un funcionamiento adaptativo, que es sinónimo de crecimiento, pero que también puede ser desadaptativo, cuando la homeostasis ha de hacerse en contextos desorganizados que perpetúen respuestas que, si bien pueden ser adaptativas, resulten en perjuicio de la persona.

Aunque los cambios a nivel cerebral pueden producirse en cualquier momento del ciclo vital, existen periodos en los que el SNC está “sensibilizado” a la acción del ambiente, denominándose periodos sensibles o críticos, en función de la especificidad de la función y del arco del tiempo, en el que se produce dicho desarrollo. Se expone como ejemplo el desarrollo del habla (Figura 7).

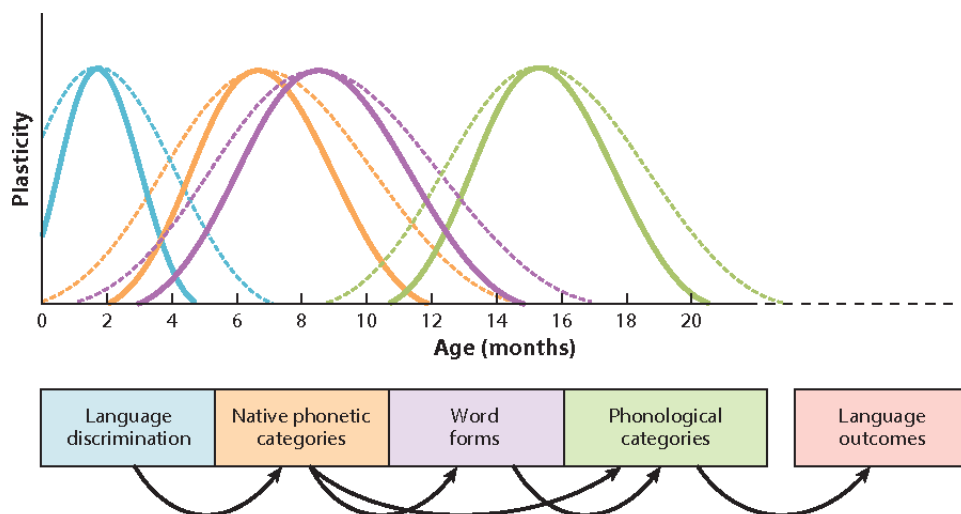


Figura 7. Periodos críticos en la percepción del habla. Obtenido de Werker y Hensch, (2015).

Es importante remarcar, que es la experiencia la responsable de la producción o no de dichos cambios, produciéndose las “ventas de oportunidad”, donde estímulos y experiencias concretas, promoverán el correspondiente crecimiento sináptico, relacionándose con la plasticidad cerebral (Ismail et al., 2017).

4.2. Factores Ambientales y Neurodesarrollo

Los factores contextuales, pueden determinar cambios permanentes en las estructuras cerebrales y en su funcionamiento. Por todo ello es sabido que la exposición a experiencias tempranas positivas beneficia al desarrollo infantil, pero también la exposición a elementos adversos perjudica al mismo.

Además, la expresión génica a lo largo de la vida de un individuo se encuentra regulada por su entorno a través de un proceso llamado epigenética, que modifica la información transmitida por el ADN (a través del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) a lo largo de extensas escalas de tiempo, que llegan a ser multigeneracionales, variando la expresión génica a través de su activación y desactivación (Casanello et al., 2016; Deans y Maggert, 2015; Meng et al., 2019; Portela y Esteller, 2010).

Entre los eventos relacionados con factores maternos el IMC materno, el consumo de tabaco y/o alcohol por parte de la progenitora, así como la presencia de enfermedad mental en la misma, la edad en el momento del embarazo, el nivel socioeconómico y la nutrición, pueden afectar adversamente al neurodesarrollo infantil y se usan habitualmente de covariables en el análisis estadístico de los resultados. Son eventos que pueden incurrir en que el feto alcance un menor volumen cerebral (Baschat, 2014) o, como en el caso del tabaco, afectar en fases tempranas del neurodesarrollo tales como la migración y/o la mielinización, provocando un cambio en la estructura cerebral, que si bien no afecta a su volumen, aumenta el riesgo de tener un desarrollo mental alterado,

menor rendimiento cognitivo, y mayor riesgo de trastornos mentales como la depresión o el TDAH (Wehby et al., 2011).

Por otra parte, en cuanto a las variables relacionadas con la descendencia en el momento del nacimiento, el peso del recién nacido, la edad gestacional, y variables como el orden de nacimiento puede influir en el estado metabólico y el neurodesarrollo (Evans, 2006).

Algunos de los elementos que han demostrado su relación perniciosa con el neurodesarrollo, serían los contaminantes ambientales que van desde productos químicos derivados de productos de limpieza o de materiales de construcción, a elementos como el plomo o el mercurio (Förster y López, 2022).

Se sabe también que las condiciones del barrio en el que residen, así como las características de la vivienda, tienen también un importante efecto modulador de la “calidad” del desarrollo. Los niños de bajo nivel socioeconómico se ven expuestos con más probabilidad a situaciones perniciosas que impacten de manera negativa en su neurodesarrollo (McLaughlin et al., 2019).

4.2.1. Estrés Prenatal y Experiencias Vitales Adversas

El estrés (estrés pernicioso) tiene un claro efecto deletéreo sobre el neurodesarrollo infantil. Sucesos vividos por la madre, como la muerte de un familiar, guerras, desastres naturales, racismo, rechazo social... afectan a la duración del embarazo y el peso al nacer.

Se entienden por experiencias vitales adversas, los sucesos vitales no normativos (abuso sexual, muerte de un progenitor, abandono, pobreza, exposición a violencia...), y que exigen por parte del niño una importante readaptación en sus primeras etapas del desarrollo.

La literatura científica muestra que la vivencia de experiencias de dicho tipo, llegan a producir alteraciones en las estructuras cerebrales, tales como los

circuitos fronto-amigdalinos o en la fronto-parietal, en función de si el menor ha estado expuesto a amenazas o a deprivaciones. La gran variabilidad de las posibles adversidades conlleva a que no exista un único patrón de afectación, llegando a encontrarse en ocasiones niveles de neurodesarrollo acelerado en niños expuestos a las mismas (Miguel et al., 2019).

4.2.2. Nutrición y Neurodesarrollo Infantil.

La nutrición recibida durante el comienzo de la vida, puede dejar una “huella” que puede desencadenar enfermedades crónicas a lo largo del ciclo vital, naciendo por tanto el concepto del origen fetal de las enfermedades del adulto o DOHaD por sus siglas en inglés (Darmaun, 2020). Por otro lado, Lucas, en 1991 propuso el tema de programación cuando un estímulo durante una etapa sensible o crítica del desarrollo ocasionara efectos a largo plazo o de por vida a un individuo (Lucas et al., 1991, citado en Lucas, 1999).

Todo ello ha llevado a que en la actualidad se reconozca que la nutrición durante las primeras etapas de desarrollo tenga la capacidad de modular el crecimiento, pudiendo ejercer efectos de programación metabólica que perduren durante el resto de la vida (Koletzko et al., 2005), observándose que actuaciones en dichos periodos críticos del desarrollo, contribuyan a modificar el crecimiento (Moreno-Villares et al., 2019; Shokry et al., 2019b) . Por otra parte, se ha descrito incluso que los hijos de madre con sobrepeso pueden tener hasta un 30% más de probabilidades de padecer TDAH, un 10% más de padecer TEA y un 23% más de padecer retrasos en el desarrollo intelectual, en comparación con los niños nacidos de madres con un peso normal (Cortés-Albornoz et al., 2021; Sanchez et al., 2018).

Está bien establecido, que los nutrientes son vitales para un correcto neurodesarrollo, no solo para un desarrollo morfológico, sino que también para un correcto desarrollo neuroquímico y neurofisiológico, bien estudiado para regiones como el hipocampo, y la corteza visual y/o auditiva (Charles A Nelson

et al., 2002; Thompson y Nelson, 2001). Aunque el impacto que los macronutrientes y micronutrientes tienen en el neurodesarrollo, no son comprendidos en plenitud a día de hoy, se sabe que el cuerpo humano requiere de diferentes nutrientes funcionales en función del periodo sensible o ventana crítica correspondiente.

Excesos y defectos de los diferentes nutrientes en las diferentes ventanas sensibles, producirán resultados muy variables presentando morbilidades neuroconductuales en la niñez y más allá (Abeywardana et al., 2010) llegando a producir cambios permanentes en la estructura cerebral y por tanto en las funciones cognitivas que afecten a largo plazo (Benton, 2012), por lo que la dieta de la madre antes, durante el embarazo y durante el periodo de lactancia, y la dieta del niño durante el periodo perinatal e infantil puede tener consecuencias en el futuro (Benton, 2008).

Muchas revisiones de la literatura actuales reseñan decenas de investigaciones que relacionan una malnutrición prenatal y neonatal con medidas del neurodesarrollo, entre las que encontramos, peor desarrollo cognitivo, motor, retraso del habla y mayores riesgos de presentar enfermedades neuropsicológicas (Anjos et al., 2013; Cohen Kadosh et al., 2021; Cortés-Albornoz et al., 2021; González y Visentin, 2016a, 2016b; Janbek et al., 2019; Suryawan et al., 2022; Villalobos et al., 2019; Yan et al., 2018)

Aunque hallamos destacado el importante papel que los nutrientes tienen en el neurodesarrollo, existen nutrientes específicos que son más importantes que otros contando además cada uno de ellos con “ventanas críticas” específicas donde los excesos o déficits de dichos nutrientes, tienen mayores consecuencias (Cusick y Georgieff, 2012; Georgieff, 2007). Estos nutrientes específicos pueden agruparse en a) macronutrientes, como son las proteínas y los ácidos grasos y b) los micronutrientes tales como el zinc (Georgieff et al., 2018), yodo (Eastman et al., 2019), el hierro (Breyman, 2015) y vitaminas, A (Spiegler et al., 2012), D (Larqué et al., 2018), y otras como las colinas (Shaw y Yager, 2019) y los folatos (Li et al., 2019). Está bien documentado que el folato, y la alteración del metabolismo hidrocarbonado, proporciona una vía mecanicista que relaciona la

nutrición con la psicosis, por poner un ejemplo (Kirkbride et al., 2012). (Yan et al., (2018), revisaron sistemáticamente los efectos que la nutrición podía tener en trastornos neuropsiquiátricos, buscando los diferentes mecanismos biológicos implicados, que habían sido comparados en modelos humanos y animales, y que incluía mecanismos epigenéticos, alteraciones del sistema inmunitario, ya que el sistema inmunitario puede modular el neurodesarrollo a través de sus vías de comunicación con el cerebro (Bolton y Bilbo, 2014), o de alteraciones hormonales.

Los ácidos grasos, son quizás uno de los componentes nutricionales más importantes para el desarrollo del sistema nervioso del feto por su importancia para la función de la membrana celular, las sinapsis y la mielinización (Prado y Dewey, 2014). Entre la semana ocho y dieciocho se pueden formar hasta 200.000 neuronas por minuto (Wozniak y Lim, 2006), y esto sumado al hecho de que entre el 50% y el 60% del peso seco del cerebro sea contenido lipídico, nos muestran la importancia que tienen estos para el correcto desarrollo cerebral (Campoy et al., 2012; González y Visentin, 2016a; Lagercrantz, 2016).

Dentro del grupo de los ácidos grasos, encontramos a los polinsaturados de cadena larga que son los que más correlación guarda con el neurodesarrollo infantil (Larqué et al., 2012), además son quizás el grupo de los ácidos grasos más relevante para este trabajo por la relación existente entre ellos y la DMG, por lo que se desarrollara de un modo más extenso que el resto de los nutrientes esenciales para el neurodesarrollo en un apartado propio.

5. Relación de la DMG con el Neurodesarrollo

El cerebro es una estructura que se muestra altamente sensible a factores endógenos y exógenos durante la etapa fetal y postnatal tal como hemos comentado. La DMG, es una condición que conlleva a que los fetos se vean expuestos a mayores niveles de glucosa a nivel circundante, así como a elementos mediadores proinflamatorios, que se ven aumentados durante una

etapa crítica del desarrollo cerebral (de Sousa et al., 2018). Además, se ha encontrado que, en un embarazo con diabetes, la transferencia materno-fetal del ácido docosahexaenoico (DHA), está alterada al encontrarse éste de manera significativa en menor concentración en la sangre del cordón umbilical de los bebés expuestos a DMG, siendo el DHA uno de los principales componentes de las membranas celulares del cerebro y de los fotorreceptores (Larqué et al., 2011; Pagán et al., 2013; Pathirana, 2022).

Por otro lado, dado que los principales hitos relacionados con el desarrollo de la corteza cerebral, tales como el crecimiento de las principales redes neuronales que se encuentran relacionadas con el comportamiento, la emoción y con el desarrollo estructural de las neuronas, se producen durante el tercer trimestre del embarazo, se ha encontrado que tanto las personas expuestas a diabetes pregestacional (DMPG) como a la DMG, tienen mayor riesgo de presentar alguna dificultad del neurodesarrollo. En los embarazos sanos (Ornoy et al., 2021), el mal control de la glucemia durante el 2º y el 3º trimestre de la gestación, se ha asociado a mayores complicaciones del neurodesarrollo (Georgieff, 2006) (Figura 8).

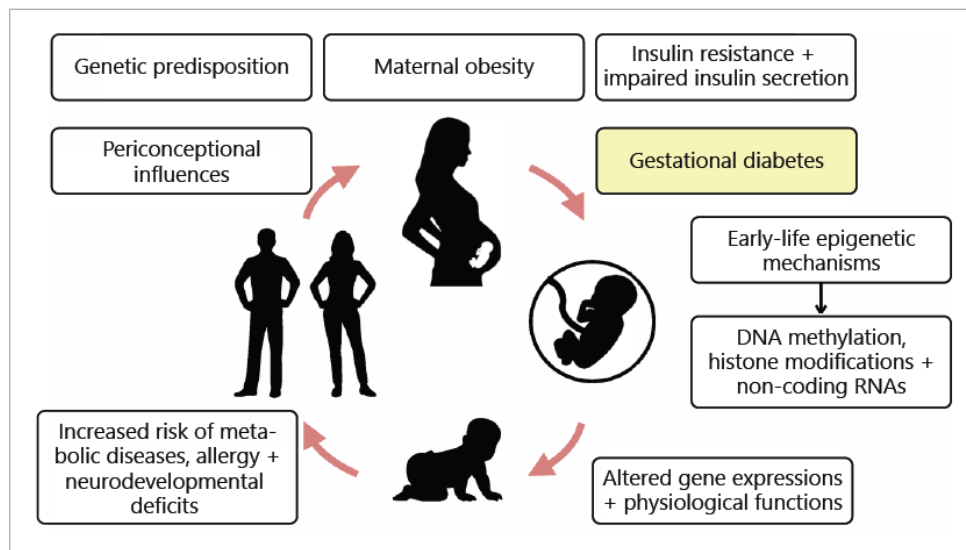


Figura 8. DMG y programación del neurodesarrollo. Adaptada de Chu y Godfrey (2021)

Existe un gran consenso sobre el impacto que la DMG tiene en el metabolismo y la composición corporal de los recién nacidos (Larqué et al., 2019; Lawlor et al., 2011; Logan et al., 2017; Patro-Golab et al., 2018). Sin embargo, los efectos que la misma puede tener en el neurodesarrollo han sido menos estudiados, siendo por tanto también menos concluyentes (Cafiero y Krochik, 2020).

Rizzo et al., publicaron en 1991, en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*, un estudio en el que, aunque no encontraba diferencias entre los niños que habían estado expuestos a la diabetes y los que no, si encontraban una relación entre los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y de compuestos cetónicos de beta-hidroxibutirato, asociados a la diabetes, correlacionándose inversamente con el desarrollo mental a los 2 años de vida, lo que llevó a otros autores a investigar el efecto de la DMG sobre el neurodesarrollo infantil.

Así en las últimas décadas, varias revisiones sistemáticas y metaanálisis, han recogido los datos presentados por numerosas investigaciones, permitiendo ampliar el conocimiento existente sobre la relación entre la diabetes materna y el desarrollo neurológico de los hijos, aunque los resultados distan de ser concluyentes (Adane et al., 2016; Aguilar Cordero et al., 2015; de Sousa et al., 2018; Eletri y Mitanchez, 2022; Ornoy et al., 2021; Robles et al., 2015; Salinas-Roca et al., 2022).

Entre los motivos que podemos encontrar para explicar la heterogeneidad de los diferentes hallazgos, nos encontramos por un lado con diversos periodos evolutivos estudiados, utilizándose periodos de seguimiento que van desde el nacimiento hasta la edad adulta según el estudio seleccionado. Por otro lado, los protocolos de evaluación instrumentos y áreas evaluadas difieren en muchas ocasiones. Así, las evaluaciones disponibles de la inteligencia son numerosas, yendo algunas desde puntuaciones únicas, hasta otras más complejas, que incluyen puntuaciones separadas para inteligencia verbal, numérica, memoria....

Además, la asociación entre la diabetes materna durante el embarazo y la función cognitiva podría estar influenciada por otras complicaciones que pueden estar relacionados o no con los embarazos diabéticos (preclampsia, parto prematuro, hiperglucemia...), con otros factores externos, como el estatus socioeconómico, el nivel educativo de los padres y la educación familiar, contribuyen al rendimiento cognitivo de los niños (Kelstrup et al., 2020). También se han encontrado relación entre alteraciones en el neurodesarrollo de niño y el peso de la madre al nacer, el tabaquismo materno, o la lactancia materna (Aguilar Cordero et al., 2015).

A la hora de abordar los estudios que han buscado analizar las secuelas de la exposición a la diabetes durante la gestación en el neurodesarrollo, hemos agrupado a los distintos estudios revisados en 4 categorías: 1) las relacionadas con las dificultades del aprendizaje (Desarrollo intelectual, verbal y motor) y la discapacidad intelectual, 2) los problemas comportamentales y emocionales, 3) relación con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y 4) la estructura cerebral.

5.1. DMG y Dificultades del Aprendizaje y del Desarrollo Intelectual.

Son varios los estudios que han buscado relacionar las dificultades relacionadas entre la DMG y el intelecto, así como dificultades en diferentes habilidades relacionadas con el aprendizaje, tales como el lenguaje, la memoria, las habilidades motoras (tanto finas como gruesas), con resultados contradictorios.

En las Tablas 1 y 2, hemos recogido los artículos tras una extensa revisión sistemática, que han analizado la relación que la DMG tiene tanto con el índice de inteligencia general (incluyendo la discapacidad), así como con la capacidad verbal y de lenguaje y/o de desarrollo motor de los hijos descendientes de madres con DMG. Hemos dividido a los estudios en tablas diferentes que por un lado recogen aquellos que han evaluado a niños mayores de 6 años (Tabla 1), y

por otro lado a niños menores de 6 años (Tabla 2), ya que muchos de los cuestionarios utilizados habitualmente para la evaluación del neurodesarrollo de los niños, se agrupan en torno a las diferentes etapas de la infancia, como es el ejemplo de las escalas Weschler, donde la escala WPPSI (Wechsler, 2012), es la utilizada para la primera infancia (0 - 5 años), y la escalas WISC (Wechsler, 2015) para la infancia y adolescencia (6 - 18 años). A continuación, analizamos el efecto de la DMG en las distintas áreas del neurodesarrollo estudiadas.

5.1.1. Habilidades Cognitivas

a) Niños mayores de 6 años

En la Tabla 1 se muestra una extensa revisión de los estudios que han analizado la influencia de la DMG sobre el desarrollo mental en niños mayores de 6 años. Todos los trabajos revisados, han encontrado alguna diferencia al evaluar un área del desarrollo cognitivo

Akaltun et al., (2019) en un estudio con niños entre 8 - 9 años, donde comparó a 88 hijos de madres con DMG, con 128 controles a través de un cuestionario de inteligencia, encontraba que los hijos de madres diabéticas obtenían peores resultados que los hijos del grupo control ($p < 0,001$). Resultados similares describe Bolaños et al., (2015) ($p = 0,038$) en un estudio donde comparaba a 28 hijos de madres DMG con 32 controles, siendo el número de sujetos muy limitado. Sin embargo, Ornoy et al., (1999), en un estudio comparativo con 32 niños expuestos a DMG, por 57 pertenecientes al grupo control, solo encontraba diferencias estadísticamente significativas en el grupo de 5 a 8 años ($p < 0,05$), mientras que, en el grupo de 9 a 11 años, no estaban presentes.

Tabla 1. Estudios sobre el efecto de la DMG en el neurodesarrollo en niños mayores de 6 años.

Autor	N	Edad	Evaluación	Hab. Cognitivas	Lenguaje	Motor	Covariables
Akaltun et al., 2019	128 control 88 DMG	8-9 años	WISC-R <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG vs Control</i>	CI Rendimiento 104,6 ±(1,8) vs 108,3 ±(1,2) p<0,001*	CI Verbal 101,9 ±(3,1) vs 105,0 ±(3,1) p<0,001*	-	-
Bolaños et al., 2015	32 control 28 DMG	8,8 edad media	ENI Purdue Pegboard dexterity Test WISC – IV <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG vs Control</i>	CI Total (96,88) ±(10,96) vs 102,54 ±(9,50) p=0,038*	CI Verbal 102,00 ±(10,52) vs 105,64 ±(11,40) p=0,203	Destreza ambas manos (Purdue pegboard) 14,25 ±(2,06) vs 15,56 ±(2,21) p=0,023* (ENI) Habilidades graficas 95,75 ±(14,02) vs 104,75 ±(9,85) p=0,006* Habilidades espaciales 101,29 ±(16,19) - 92,44 ± (17,32) p=046*	-
Dionne et al., 2008	2.612 control 221 DMG	18-84 meses	MCDI Peabody Picture Vocabulary Test Early Development Instrument teacher-assessed communication <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG vs Control</i>	-	Vocabulario Expresivo 18m 0,02 ±(0,99) vs 0,25 ±(0,96) p=0,01* Vocabulario, Expresivo 30m 0,02 ±(0,99) vs 0,28 ±(1,09) p=0,03* Expresión Gramática 30 m 0,03 ±(0,97) vs -0,38 ±(1,21) p=0,003* Comunicación 72/84 m 0,05 ±(0,96) vs -0,30 ±(1,21) p=0,007*	-	Sexo Duración gestación Peso al nacer Apgar test Hipertensión gestacional Exposición tabaco y alcohol
Fraser et al., 2014	720.249 control 3.526 DMG/DMPG	16 años Solo hombres	logro educativo a los 16 años CI a los 18 años <i>Diferencias de medias (IC 95%)</i>	Graduados entre 1988-1997 = -0,13 (-0,18 / -0,08)* Graduados entre 1998-2009 = -0,10 (-0,15 / -0,05)* CI a los 18 años = -1,24 (-1,99 / -0,50)* Graduados entre 1988-1997 = 0,06 (-0,11 / 0,22) – p=NS Graduados entre 1998-2009 = 0,07 (-0,11 / 0,25) – p=NS CI a los 18 años = 1,70 (-1,80 / 5,21) – p=NS	Muestra total Entre hermanos	Año de nacimiento Edad madre Primípara Nivel educativo IMC pregestacional Peso al nacer	

* p < 0,05; NS: No significativo

Tabla 1. (continuación)

Autor	N	Edad	Evaluación	Hab. Cognitivas	Lenguaje	Motor	Covariables
Girchenko et al., 2018	1.741 control 248 DMG	8 años	ASQ <i>OR (IC 95%)</i>	Resolución problemas Adj ₁ 1,80 (1,06 / 3,05) p=0,03* Adj ₂ 1,47 (0,85 / 2,53) p=0,17 Retraso Desarrollo grave Adj ₁ 1,31 (1,0–1,72) p=0,05* Adj ₂ 1,23 (0,94–1,62) p=0,13	Habilidades comunicación Adj ₁ 2,90 (1,74 / 4,72) p<0,001* Adj ₂ 2,17 (1,28–3,66) p=0,003*	Motor fina - Ns 1,46 (0,84 / 2,56) p=0,18 Motor grueso 1,66 (1,0 / 2,76) p=0,05* Motor fina 1,11 (0,63 / 1,95) p=0,73 Motor grueso 1,40 (0,83 / 2,35) p=0,21	Adj ₁ Adj₁ Edad materna, Tipo de parto, Exposición tabaco y alcohol, Edad gestacional niño, Peso al nacer y sexo, Nivel educativo. Adj₂ resto + Sobrepeso materno, Primípara, Trastornos pregestacionales.
Ornoy et al., 1999	57 control 32 DMG	5-8 años 9-11 años	WISC-R <i>Media ± (DE) DMG vs Control</i>	5-8 años 111 ±(14)* vs 121 ±(8) 9-11 años 115 ±(13) vs 116 ±(12) p=NS	5-8 años 107 ±(11)* vs 115 ±(11) 9-11 años 109 ±(12) vs 113 ±(13) p=NS	Motor Fino 5-8 años 45,9 ±(11,6)* vs 53,4 ±(9,7) Motor Grueso 52,1 ±(15,5) vs 59,2 ±(13) p=NS 9-11 años -> NS	-
Veena et al., 2010	483 control 515 DMG	9.7 años de media	Kaufman's Assessment Battery for Children - 2 WISC-III Kohs block-design test <i>Media ± (DE)_i Mediana (Rango Inter) DMG vs Control Adj - B (IC 95%)</i>	Sin Ajuste Capacidad razonamiento 10,0 (4,0 / 14,0) vs 12,5 (9,0 / 16,0) p=0,02* Memoria corto plazo 17,0 ±(2,7)-16,4 ±(2,6) p=0,2 Memoria largo plazo 75,9 ±(16,2) - 67,5 ±(17,1) p=0,008* Adj Capacidad razonamiento 0,14 (-0,23 / 0,51) p=0,4 Memoria corto plazo 0,03 (-0,35 / 0,40) p=0,8 Memoria largo plazo 0,38 (0,01 / 0,75) P=0,04*	Sin Ajuste Habilidad verbal Animales 12,0 ±(3,3) vs 13,1 ±(3,0) p=0,07 Habilidad verbal nombres 18,2 ±(5,2) 16,0 ±(4,9) p=0,01* Adj Habilidad verbal Animales 0,22 (-0,16 / 0,61) P=0,2 Habilidad verbal nombres 0,46 (0,09 / 0,83) p=0,02*	Sin Ajuste Viso Espacial 76,2 (62,6 / 87,8) vs 85,3 (68,1 / 97,3) p=0,1 Adj - Ns 0,01 (-0,36 / 0,39) p=0,9	Sexo Gestación Edad Nivel Socioeconómico Nivel Educativo Residencia (Rural/Urbana) IMC Primípara Peso Longitud circunferencia cabeza al nacer

* p < 0,05; NS: No significativo

Veena et al., (2010), en un estudio comparativo con mayor potencia estadística ya que evaluaba a 515 hijos de madres con DMG (483 controles), con una edad media de 9,7 años, éstos tenían puntuaciones más bajas en capacidad de razonamiento ($p = 0,02$) y en memoria a largo plazo ($p = 0,008$). Sin embargo, ajustando por covariables solo seguía siendo significativas las diferencias en memoria a largo plazo ($p_{adj} = 0,04$). Resultados similares a los obtenidos por (Girchenko, Tuovinen, et al., 2018), donde los hijos de madres con DMG ($n = 248$ DMG / 1.741 control), tenían 1,8 más riesgo de presentar peor rendimiento en resolución de problemas ($p_{adj} = 0,03$) y mayor riesgo de retraso de desarrollo grave ($p_{adj} = 0,05$). Sin embargo, cuando se añadían en el modelo las covariables sobrepeso, partos previos y trastornos pregestacionales, los resultados ya no eran estadísticamente significativos ($p_{adj1} = 0,17$ / $p_{adj1} = 0,13$).

Considerando el efecto de la DMG a nivel de estudios de cohortes, Fraser et al., (2014), en un estudio retrospectivo de cohortes, con 723.249 hombres, de los que 3.526 había estado expuestos a DMG, comprobaban que los hombres cuyas madres habían tenido DMG llegaban menos a enseñanzas superiores, y presentaban un CI menor en promedio (-1,24 (-1,99 / -0,50) $p = <0,05$), ajustado por diferentes covariables. Sin embargo, cuando los análisis se hacían comparando hermanos (con factores sociales comunes), las diferencias ya no eran significativas, lo que remarca la importancia de los factores externos, quizás incluso por encima de la propia DMG (Fraser et al., 2014).

b) Niños menores de 6 años

En cuanto a los resultados de las investigaciones en relación con el CI en niños de 6 años (Tabla 2) los resultados son más discordantes, ya que probablemente para edades menores es más difícil evaluar el CI de los niños. Varios autores, no han encontrado relación entre el cociente intelectual y la DMG (Cai et al., 2016; Daraki et al., 2017; Rizzo et al., 1994a; Saros et al., 2023; Su et al., 2021; Torres-Espínola et al., 2015; Wang et al., 2021), en edades comprendidas entre los 6 meses y los 4 años, y en análisis ajustados por covariables y sin ajustar. Sin embargo, otras investigaciones sí que han

encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los hijos de madres con DMG y sus contrapartes del grupo control a nivel de desarrollo intelectual, cuando estudian dicha variable, a través la escala Bayley (Bayley, 1969) o el ASQ (Squires et al., 1997). En concreto, He et al., (2021), comparando a 177 hijos de DMG con 378 controles, encontraba que los hijos de madres con DMG presentaban de media casi 3 puntos menos de desarrollo mental ($p = 0,023$) al año de vida. Saito et al., (2022) en una muestra con 2.162 de niños expuestos a la DMG y 79.543 controles con 4 años de edad, encontraba más riesgo de presentar dificultades en una escala que evaluaba la resolución de problemas, incluso tras ajustar por variables confusoras ($p_{adj} = <0,001$) también en niños expuestos a la diabetes gestacional. Resultados similares a los de Pathirana, (2022) que, si bien no llegaban a ser estadísticamente significativos, mostraban que los hijos de madres con DMG, tendían a presentar menores puntuaciones ($p = 0,06$) en resolución de problemas mientras que por otro lado si tenían más probabilidades de tener puntuaciones límites ($p = 0,006$).

La severidad de la DMG puede afectar al neurodesarrollo infantil. Zornoza-Moreno et al., (2014a), compararon a 21 hijos de madres con DMG que no habían requerido insulina durante el tratamiento con 19 niños cuyas madres si requirieron la insulina como tratamiento, con 23 controles, encontrando que, a los 6 meses de edad, los hijos expuestos a la DMG y cuyas madres habían necesitado insulina, eran los que peores puntuaciones obtenían ($p <0,001$), aunque a los 12 meses, las diferencias ya no eran significativas. Estas madres con DMG tratadas con insulina tenían los valores de DHA en cordón disminuidos lo que podría explicar este resultado.

El nivel socioeconómico también se ha relacionado claramente con la puntuación del neurodesarrollo en niños menores de 6 años. Así, Nomura et al., (2012), concluía que eran los niños expuestos a DMG, y que además vivían en hogares con un nivel socioeconómico bajo, los que presentaban puntuaciones más bajas siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p_{adj} <0,001$), tras comparar a 21 hijos de madres con DMG con 191 no expuestos, con edades comprendidas entre los 3 y los 4 años.

La revisión sistemática de Adane et al., (2016) que incluía 10 artículos en su revisión sistemática (Bonilla et al, 2012; Churchill et al, 1969; Dionne et al, 2008; Fraser et al, 2012; Nelson et al, 2003; Nomura et al, 2012; Ornoy et al,1999; Ornoy et al, 2001; Townsend et al, 2005; Veena et al, 2010), concluía que la mayoría de los resultados parecían apoyar la asociación negativa entre la DMG y el desarrollo cognitivo. Una conclusión similar es descrita en la revisión sistemática previa de Aguilar Cordero et al., (2015).

En el metaanálisis de Robles et al., (2015) que incluían tanto a DMG como DMPG (Nomura, 2012; Fraser, 2012; Townsend, 2005; Ornoy, 1998; Yamashita, 1996; Selss, 1994; Rizzo, 1991), los hijos de madres con DMG obtenían de media peores resultados en las diferentes escalas que medían el CI (-0,78 IC 95% -1,42 / -0,13), aunque existía mucha heterogeneidad entre los diferentes estudios.

Así pues, la DMG parece tener una relación inversa con el desarrollo intelectual, aunque ésta parece estar mediatizada por diferentes variables, tales como la obesidad materna y el nivel socioeconómico durante toda la infancia.

Tabla 2. Estudios sobre el efecto de la DMG en el neurodesarrollo en niños menores de 6 años.

Autor	N	Edad	Evaluación	Hab. Cognitivas	Lenguaje	Motor	Covariables
Daraki et al., 2017	691 control 55 DMG	9 – 18meses 4 años	SDQ MSCA <i>B (IC 95%)</i>	Escala General 2,72 (-1,15 / 6,59) p=NS	Escala Verbal 2,35 (-1,52 / 6,22) p=NS	Escala Motor -1,50 (-5,80 / 2,79) p=NS	Sexo, Examinador, Calidad de la evaluación, Edad materna, Nivel educativo, Parto, Exposición tabaco, IMC pregestacional madre
Fraser et al., 2012	5.102 control 24 DMG	4 años	CI Total <i>OR (IC 95%)</i>	Sin ajustar -6,98 (-13,52 / -0,44)* Adj ₁ - p=NS -4,85 (-11,02 / 1,31) Adj ₂ - p=NS (N=2.853) -5,93 (-14,24 / 2,38)	Sin ajustar -7,87 (-14,37 / -1,37)* Adj ₁ p=NS -5,95 (-12,09 / 0,20) ' Adj ₂ (N=2,865) -9,92 (-18,34 / -1,50)*	-	Adj₁ : Sexo, Edad de la madre, IMC pregestacional, Exposición tabaco, Primípara, Tipo de parto, Nivel educativo, Clase social Adj₂ Edad gestacional, Peso al nacer, Duración lactancia
He et al., 2021	378 control 177 DMG	1 año	BSID – I <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG vs Control</i>	123,31 ±(13,78) vs 126,06 ±(13,73) p=0,023*	-	110,59 ± (15,16) vs 113,81 ± (14,56) p=0,017*	-
Pathirana, 2022	219 control 38 DMG	3 años	ASQ-3 <i>Media ± (DE)</i> <i>OR (IC 95%)</i> <i>Puntuaciones límites</i> <i>DMG vs Control</i>	Resolución problemas 50 ±(12,9) vs 53,9 ±(8,4) p=0,06 Adj 6,13 (1,68-22,41) p=0,006*	49,2 ±(12,3) vs 53,4 ±(7,8) p=0,01* Adj 4,76 (1,65-13,73) p=0,004*	Motricidad fina 42,6 ±(16) vs 45,7 ±(14,2) - p=0,208 Adj / 2,29 (0,58 / 9,14) p=0,237 Motricidad Gruesa 55,7 ±(7,7) vs 52,3 ±(13,4) p=0,075 Adj / 2,72 (0,79 / 9,39) p=0,11	Edad Edad gestacional
Rizzo et al., 1994b	35 control 99 DMG 89 PDGM	2-3-5 años	BSID Stanford Binet <i>Media ± (DE)</i>	DMG-DMPG vs Control 90 ±(16) / 89 ±(13) - Ns	NS	NS	Estatus socioeconómico, Raza/etnia de origen, Grupo de pacientes, Control metabólico, anteparto
Cai et al., 2016	74 DMG 399 control	6 / 18 / 24 meses	BSID – III <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG vs Control</i>	NS	NS	Motor fino 11,50 ±(0,35) vs 10,88 ±(0,17) p=0,097 Motor grueso – p=NS	Edad materna, Nivel educativo, Origen étnico Edad gestacional, IMC pregestacional, Ganancia peso gestación, Ansiedad prenatal materna

* $p < 0,05$; NS: No significativo

Tabla 2. (Continuación)

Autor	N	Edad	Evaluación	Hab. Cognitivas	Lenguaje	Motor	Covariables
Saito et al., 2022	79.543 control 2.162 DMG	4 años	ASQ-3 <i>OR (IC 95%)</i>	Resolución problemas Adj 1,24 (1,12 / 1,36) p<0,001*	Sin Ajustar 1,22 (1,02 / 1,46) p=0,032* Adj 1,15 (0,97 / 1,35) p=0,098	Motricidad fina Adj 1,15 (1,03 / 1,27) p=0,013* Motricidad Gruesa Sin Ajustar 1,12 (1,00 / 1,24) p=0,047* Adj 1,10 (0,99 / 1,23) p=0,079	Sexo Primípara Lactancia a 6 meses Bajo peso al nacer Nivel educativo Exposición tabaco
Saros et al., 2023	169 control 68 DMG	2 años	BSID - III <i>OR (IC 95%)</i>	Cognitivo Compuesto -1,39 (-5,36 / 2,58) p=0,49	Lenguaje Expresivo -1,12 (-2,10 / -0,15) p=0,02* Lenguaje receptivo -0,30 (-1,15 / 0,56) p=0,50 Lenguaje compuesto -4,34 (-9,07 / 0,39) p=0,07	Motricidad Fina -0,64 (-1,54 / 0,26) p=0,16 Motricidad Gruesa -0,63 (-1,47 / 0,21) p=0,14 Motricidad Compuesta -3,65 (-8,04 / 0,74) p=0,10	Nivel educativo, Estado empleabilidad, Estado civil, IMC antes del embarazo, Semanas de gestación, Exposición tabaco, Primiparidad, Sexo del niño, Grupo de intervención
Su et al., 2021	16 control 8 DMG	6 meses 1 año	BSID - III <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG vs Control</i>	6 meses 96 ±(2,9) vs 98,8 ±(2,7) p=0,55 12 meses 96 ±(2,9) vs 98,8 ±(2,7) p=0,2	6 meses 78,3 ±(1,9) vs 89,3 ±(3) p=0,055 12 meses 78,8 ±(3) vs 92,1 ±(1,8) p=0,038*	6 meses 95,2 ± (6,5) vs 96,6 ±(4,2) p=0,75 12 meses 95,2 ±(6,5) vs 96,6 ±(4,2) p=0,79	-
Torres-Espínola et al., 2015	132 control 79 DMG	6 meses 18 meses	BSID <i>OR (IC 95%)</i> 6 meses NS	CI Compuesto 1,919 (0,870 / 4,233) p=0,106 / padj=0,133	Lenguaje Receptivo 0,532 (0,234 / 1,208) p=0,131 / padj=0,256 Lenguaje Expresivo 0,359 (0,147 / 0,877) p=0,025* / padj=0,443 Lenguaje Compuesto 0,442 (0,212 / 0,922) p=0,030* / padj=0,418	Motor Fino 1,185 (0,567 / 2,475) p=0,651 / p=0,919 Motor Gueso 0,405 (0,193 / 0,850) p= 0,017* padj=0,385	Edad materna Nivel educativo Peso placenta Ganancia peso embarazo

* p < 0,05.

Tabla 2. (Continuación)

Autor	N	Edad	Evaluación	Hab. Cognitivas	Lenguaje	Motor	Covariables
Wang et al., 2021	808 control 228 DMG	12 meses	ASQ-3 <i>RR (IC 95%)</i>	Resolución problemas 1,27 (0,60 / 2,65)	1,97 (1,11 / 3,52)*	Motricidad fina 0,55 (0,25 / 1,22) p=NS Motricidad Gruesa 0,89 (0,43 / 1,86) p=NS	Edad materna, Nivel educativo, Ingresos del marido, IMC Pregestacional, Presión arterial sistólica/diastólica., Antecedentes familiares diabetes Exposición tabaco, Peso al nacer, Ejercicio físico materno, Suplementos nutricionales, Tipo de parto, Prematuridad, Semana gestacional, Sexo, Patrón alimentación bebés.
Nomura et al., 2012	191 control 21 DMG	3-4 años	NEPSY WPPSI-III <i>Media ± (DE)</i> <i>DMG - Nivel Socioeconómico (SE)</i>	CI Total Control-SE normal 113,6 ±(3,5) DMG-SE normal 109,2 ±(1,4) Control-SE bajo 104,7 ±(1,4) DMG-SE bajo 97,0 ±(2,8) p<0,001*	CI Verbal Control-SE normal 113,6 ±(4,2) DMG-SE normal 110,5 ±(1,5) Control-SE bajo 100,2 ±(1,6) DMG-SE bajo 92,3 ±(2,7) p<0,001* Nepsy Lenguaje p<0,001*	-	Estatus socioeconómico Edad (madre/niño) Raza/Etnia Bajo Peso al Nacer Síntomas TDAH padres Exposición alcohol/tabaco madre durante la gestación Embarazo de riesgo
Zornoza-Moreno et al., 2014	23 control 40 DMG (21 dieta 19 insulina)	6 y 12 meses	BSID – II <i>Media (IC 95%)</i> <i>DMG – Tratamiento (12 meses Ns)</i>	6 meses Control 102,71([97,61 / 107,81) DMG dieta 100,39 (91,43 / 109,35) DMG insulina 93,94 (88,31 / 99,57) p=0,001*	-	6 meses Control 91,52 (81,82 / 101,22) DMG dieta 81,67 (73,95 / 89,39) DMG insulina 81,89 (71,96 / 91,85) p=0,002*	Tratamiento DMG

* p < 0,05; NS: No significativo

5.1.2. Lenguaje

a) Niños mayores de 6 años.

En la Tabla 1, se muestra la extensa revisión de estudios del área del lenguaje y su relación con la DMG en los mayores de 6 años. En ella podemos ver que Bolaños et al., (2015) no encontraban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de niños expuestos a DMG, y el grupo control, aunque el tamaño muestral de este estudio era muy limitado, lo que podía explicar en parte los resultados. Sin embargo, el resto de los trabajos si encontraban una asociación inversa entre la DMG y el desarrollo del lenguaje (Tabla 1).

Akaltun et al., (2019), al igual que ocurría con el CI, encontraba que los hijos de madres con DMG puntuaban peor en el componente verbal, que los niños pertenecientes al grupo de control. Ornoy et al., (1999), también volvía a encontrar diferencias en esta área, pero solo para los niños del grupo de entre 5 y 8 años ($p < 0,05$) pero no para los niños del grupo de 9 a 11 años. Girchenko et al., (2018) también encontraba mayores riesgos de presentar puntuaciones límite en habilidades de comunicación (OR 2,9, $p_{adj} < 0,001$) y a diferencia del índice intelectual, estas diferencias se mantenían incluso después de añadir al análisis las covariables sobrepeso, partos previos y trastornos pregestacionales ($p_{adj} = 0,003$).

Los resultados obtenidos por Veena et al., (2010), también mostraban que los hijos de madres con DMG tenían puntuaciones más bajas en la prueba de habilidad verbal nombres ($p = 0,001$) unas diferencias que se seguían manteniendo tras el ajuste por covariables ($p_{adj} = 0,02$), pero no encontraban diferencias en la prueba de habilidad verbal animales.

Por último, Dionne et al., (2008) en su estudio longitudinal de casos desde los 18 meses hasta los 7 años de 2 cohortes donde estudiaron a 221 niños expuestos a DMG, por 2.612 que no lo habían estado, encontraban que la DMG afectaba en los niños que si habían estado expuestos a DMG tenían 2,2 veces

más riesgo de sufrir trastornos del lenguaje, y peores puntuaciones en lenguaje expresivo a los 18, 30, y 72/84 meses ($p = 0,01$ / $p = 0,003$ / $p = 0,007$).

Así pues, los resultados parecen consistentes al mostrar que los hijos de madre con DMG, obtienen peores resultados en el área del lenguaje en niños mayores de 6 años.

b) Niños menores de 6 años.

En cuanto a niños menores de 6 años (Tabla 2), Rizzo et al., (1994b), Cai et al., (2016), Daraki et al., (2017), no encontraron diferencias entre estar expuesto o no a la DMG durante la gestación, en el desarrollo del lenguaje. Por el contrario, Saito et al., (2022), si encontraba en los hijos de madres con DMG tenían 1,22 veces más riesgo de presentar problemas en el área del lenguaje ($p = 0,032$), aunque al ajustar por variables confusoras, la significación estadística se perdía, aunque se mantenía la tendencia ($p_{adj} = 0,098$). Resultados similares describía Torres-Espínola et al., (2015) que tras estudiar a 79 hijos de madres con DMG y 132 de un grupo control a los 6 y a los 18 meses, encontraba que los hijos de madres con DMG tenían menor probabilidad de obtener puntuaciones altas en la escala de lenguaje compuesto ($p = 0,025$) y lenguaje receptivo ($p = 0,025$), a los 18 meses, aunque los resultados dejaban de ser significativos tras el ajuste por covariables ($p_{adj} = 0,418$) / ($p_{adj} = 0,443$), y en lenguaje expresivo ($p = 0,131$) no se encontraban diferencias. Por el contrario, Saros et al., (2023) en su estudio con 68 hijos de madres con DMG y 169 controles a los 2 años, no encontraba diferencias en lenguaje receptivo ($p_{adj} = 0,5$) pero sí en lenguaje expresivo ($p_{adj} = 0,02$), sin embargo, en la escala de lenguaje se observaba una tendencia que no era significativa ($p_{adj} = 0,07$) (Rizzo et al., 1994).

Por su parte Su et al., (2021), encontraban diferencias al año ($p = 0,038$), donde los hijos de madres con DMG ($n = 8$) obtenían peores resultados que los hijos del grupo control ($n = 16$) en el área del lenguaje y éstas se quedaban muy cerca de la significación estadística a los 6 meses ($p = 0,06$). Al igual que Wang et al., (2021) en una muestra más extensa ($n = 228$ DMG / 808 control), donde los hijos de madres con DMG presenta el doble de riesgo presentar retrasos en

el área del lenguaje incluso tras el ajuste por covariables ($p_{adj} < 0,05$). De la misma forma, Pathirana, (2022) mostraba que los hijos expuestos a la DMG presentaban puntuaciones más bajas en la escala de lenguaje ($p = 0,001$) y más probabilidad de presentar puntuaciones límite ($p = 0,004$) en un estudio con 28 hijos de madres con DMG y 219 controles.

A diferencia de lo encontrado en niños mayores de 6 años, los resultados en niños menores de DMG son menos concluyentes a la hora de relacionar la DMG con las dificultades en el lenguaje, encontrándonos varios estudios que no han hallado relación entre ellas, o bien éstas desaparecen cuando los análisis se ajustan por alguna covariable, mientras que otros si parecen encontrar una relación clara. Una explicación de dicho fenómeno podría estar relacionado con el desarrollo del lenguaje, que no es adquirido con fluidez hasta los 3 años, encontrándonos mucha mayor variabilidad entre niños, pudiéndonos encontrar que los factores psicosociales pueden tener aquí mayor impacto, al poder encontrar niños que no hayan sido escolarizados todavía.

5.1.3. Desarrollo Motor

a) Niños mayores de 6 años

En cuanto al área de desarrollo motor, en niños mayores de 6 años hijos de madres con DMG, ha sido algo menos estudiada, ya que las escalas de inteligencia y de desarrollo en su mayoría no abordan dicha área en esas edades (Tabla 1).

Veena et al., (2010) no encontraban relación alguna al estudiar la habilidad visoespacial en hijos de madres con DMG en comparación con controles. Ornoy et al., (1999), si encontraba diferencias estadísticamente significativas en el área de motricidad fina en el grupo de niños de 5-8 años, donde los hijos de madres con DMG presentaban peores resultados ($p < 0,05$), mientras que en el grupo de 9-11 años estas diferencias ya no lo eran. Sin embargo, los resultados obtenidos por Girchenko et al., (2018), mostraban que

el área en el que significativamente los hijos de madres con DMG se desempeñaban peor, era en el área de motricidad gruesa ($p = 0,05$), pero no en el área de motricidad fina ($p = 0,18$), aunque tras ajustar por variables confusoras, se perdía la significancia en el área motora gruesa ($p_{adj} = 0,21$)

Finalmente, el grupo de Bolaños et al., (2015), al estudiar la destreza entre ambas manos y las habilidades gráficas y las habilidades espaciales, encontraba que los hijos de madres con DMG, obtenían menores puntuaciones en las 3 áreas ($p = 0,023$ / $p = 0,006$ / $p = 0,046$).

Así pues, aunque es un área aún por explorar de un modo más extenso, haber estado expuestos a la DMG durante la gestación, parece mantener relación con el desarrollo de las destrezas motoras después de los 6 años.

b) Niños menores de 6 años

En cuanto a las investigaciones que han estudiado el desarrollo motor en menores de 6 años (Tabla 2), son varios los grupos que no han encontrado diferencias en las diferentes escalas entre hijos de madres con DMG y grupos controles (Cai et al., 2016; Daraki et al., 2017; Pathirana, 2022; Rizzo et al., 1994; Saros et al., 2023; Su et al., 2021; Wang et al., 2021).

Sin embargo, otros autores si encontraban relación entre la exposición a la DMG durante la gestación y el desarrollo motor. Los resultados de He et al., (2021) indicaban que los hijos de madre con DMG obtenían peores resultados ($p = 0,017$). Por su parte, Torres-Espínola et al., (2015), no encontraba diferencias en motricidad fina, pero si en el desarrollo de la motricidad gruesa ($p = 0,017$), aunque tras ajustar los análisis por covariables, las diferencias ya no eran significativas ($p = 0,385$). Resultados similares a los de Saito et al., (2022), aunque en su caso las diferencias en motricidad gruesa seguían manteniendo la tendencia tras el ajuste ($p = 0,047$ / $p_{adj} = 0,079$), y además los hijos de madres con DMG si presentaban mayor riesgo de presentar problemas también en el área de motricidad fina, incluso tras ajustar por variables confusoras. ($p = 0,004$)

/ $p = 0,013$). Zornoza-Moreno et al., (2014a), también encontraba diferencias entre los hijos de madres con DMG y los controles, independientemente de si las madres habían tenido que ser tratadas con insulina durante la gestación, o simplemente con dieta ($p = 0,002$), aunque solo a los 6 meses de edad de los niños, ya que a los 12 meses las diferencias ya no eran significativas.

En resumen, los resultados están lejos de ser concluyentes, ya que son varios los estudios que arrojan resultados contradictorios de los 11 estudios analizados, 7 en el desarrollo motor en niños menores de 6 años, no encuentran relación, mientras que solo 4 indican que existen una relación entre DMG y el desarrollo motor. En el metaanálisis de Robles et al., (2015) que incluía 6 artículos que habían estudiado el área motora en niños menores de 6 años (De boer, 2005; Nelson, 2003; Deregnier, 2000; Nelson, 2000; Hod, 1999; Sells, 1995), concluyen que existe una relación inversa entre la DMG y el desarrollo psicomotor con una diferencia de media global de $-0,31$ (IC 95% $-0,55 / -0,07$).

5.1.4. Discapacidad Intelectual

En los últimos años, han aparecido varios estudios de cohortes, que han explorado el riesgo de que los hijos de madres con DMG puedan tener no menor puntuación de los tests cognitivos, sino un diagnóstico de discapacidad intelectual o del trastorno del desarrollo a la hora de presentar discapacidad intelectual o trastornos específicos del desarrollo según la clasificación internacional de enfermedades (CIE). Estudios que se han recogido en la Tabla 3.

Tabla 3. Relación de la DMG con el diagnóstico de la discapacidad intelectual y trastornos del desarrollo. Estudios de cohortes.

Autor	N	Discapacidad Intelectual / Trastornos Del desarrollo			Covariables
Åberg y Westbom, 2001	1.213.957 control 8.684 DMG	Trastornos del Neurodesarrollo -> 1,36 (1 / 1,84)* <i>OR (IC 95%)</i>			Año de nacimiento, Edad materna, Primípara, Tabaquismo materno (Alta correlación con nivel socioeconómico alto en Suecia)
Chen et al., 2021	2.326.033 control 21.325 DMG	Discapacidad Intelectual <i>OR (IC 95%)</i> Muestra total -> 1,30 (1,15 / 1,46) En función de la semana diagnóstico ≤ 26 semanas -> 0,99 (0,65 / 1,51) p=NS 27-30 semanas -> 1,85 (1,31 / 2,61)* >30 semanas -> 1,20 (1,00 / 1,43)*			Año de nacimiento, Sexo, Problemas perinatales, Peso al nacer, edad gestacional, Nº de fetos, Tipo de parto, Edad materna, Situación familiar, País de nacimiento, Exposición tabaco, Enfermedades Inflamatorias maternas
Chen et al., 2023	777.946 control 90.200 DMG	Retraso desarrollo -> 1,14 (1,07 / 1,21) p<0,001* Discapacidad Intelectual -> 0,89 (0,82 / 0,96) p=0,002* <i>HR (IC 95%)</i>			Edad madre/padre, Año Nacimiento, Sexo, Nivel socioeconómico, Nivel urbanización, Trastorno hipertensivo, Prematuridad
Kong et al., 2020	541.133 control 98.242 DMG	<i>HR (IC 95%)</i>	Discapacidad Intelectual	Trastorno del desarrollo	Año de nacimiento, Sexo, Problemas perinatales, Peso al nacer, edad gestacional, Nº fetos, Tipo de parto, Edad materna, Situación familiar, País de nacimiento, Exposición tabaco, Enfermedades Inflamatorias maternas
		IMC Madre 18,5 - <25	1,03 (0,85 / 1,25) -p=NS	1,10 (1,03 / 1,18)*	
		IMC Madre ≥25 - <30	1,33 (1,11 / 1,58)*	1,22 (1,14 / 1,30)*	
		IMC Madre ≥30 - <35	1,34 (1,07 / 1,68)*	1,57 (1,45 / 1,70)*	
		IMC Madre ≥35	1,52 (1,16 / 1,99)*	1,79 (1,63 / 1,97)*	
Kong et al., 2018	543.347 control 101.696 DMG	Problemas del Desarrollo (<i>HR (IC 95%)</i>) Normal -> 1,12 (1,07 / 1,17)* Sobrepeso -> 1,17 (1,12 / 1,23)* Obesidad -> 1,40 (1,32 / 1,48)* Obesidad Severa -> 1,66 (1,55 / 1,77)*			Año de nacimiento, Sexo, Problemas perinatales, Peso al nacer edad gestacional, Nº de fetos, Tipo de parto, Edad materna, Situación familiar, País de nacimiento, Exposición tabaco
Li et al., 2016	1602 control 78 DMG	<i>Discapacidad intelectual - HR (IC 95%)</i> Muestra total -> 1,71 (0,91 / 3,23) p=0,1 Normopeso -> 1,54 (0,61 / 3,86) p=0,36 Obesidad -> 2,31 (1,00 / 5,36) p=0,05*			Año de nacimiento, Sexo, Edad madre, Primípara, Exposición tabaco, Prematuridad
Nogueira et al., 2021	2.357.129 control 26.879 DMG	<i>HR (IC 95%)</i> Problemas intelectuales -> Sin ajustar 1,31 (0,88 / 1,93) / Adj - 1,27 (1,01 / 1,61)* Problemas desarrollo -> Sin ajustar 1,88 (1,42 / 2,50)* / Adj - 1,24 (1,06 / 1,45)*			Edad, Soltero, Primípara, Nivel educativo madre, Exposición tabaco, Residencia, Estado marital, Edad

* p < 0,05; NS: No significativo

Kong et al., en una cohorte finlandesa entre 2004 y 2014, donde relacionaba la DMG con el IMC materno, encontró que los hijos de madres con DMG presentan mayores riesgos de presentar un conjunto de trastornos del desarrollo, lenguaje, motores y escolares, independientemente del IMC materno (Kong et al., 2018), y también discapacidad intelectual, aunque solo cuando el IMC de la madre se situaba en el embarazo por encima de 25 (Kong et al., 2022).

Aberg y Westbom, (2001), en una cohorte de 1.213.957 controles y 8.684 hijos de madres con DMG, nacidos entre 1987 y 1997, comprobaba que los hijos de madres con DMG presentaban un 36% más de probabilidad de presentar un conjunto de trastornos del neurodesarrollo, resultados que se han replicado posteriormente en otro estudio más reciente como el llevado a cabo por Nogueira et al., (2021), que tras valorar dos cohortes, que incluía a 26.879 personas que había estado expuestas a la DMG y 2.357.129 que no, también encontraba relación entre la DMG y discapacidad intelectual (HRadj. 1,27 IC95% 1,01 / 1,61). Además, los hijos expuestos a DMG también presentaban 24% más de riesgo de padecer trastornos del desarrollo.

Sin embargo, Li et al., (2016), no encontraba diferencias estadísticamente significativas entre la exposición a DMG y la discapacidad intelectual en 78 hijos de madres con DMG y 1.602 controles. No obstante, los hijos expuestos a DMG, mostraban una tendencia de presentar mayor riesgo de padecer discapacidad intelectual (padj. = 0,1). Sin embargo, cuando la DMG se relacionaba con el IMC materno, los hijos de madres con DMG y obesidad presentaban un riesgo 2,3 mayor de presentar discapacidad intelectual (IC95% 1 / 5,36). Así pues, la obesidad materna puede potenciar el efecto de la DMG en la discapacidad infantil. Paradójicamente, Chen et al., (2023) estudiando a 90.200 hijos de madres con DMG y a 777.946 controles de una cohorte de 2004-2008, parecía concluir que la DMG parecía ser un factor protector de la discapacidad intelectual (HRadj. 0,89 (0,82 / 0,96)). Sin embargo, los niños expuestos a DMG si presentaban un 14% de mayor riesgo de retraso del desarrollo.

Otra de las variables que parecen ser relevantes a la hora de mediar entre la DMG y el retraso cognitivo, son el momento de diagnóstico de la DMG y la

obesidad materna. Chen et al., (2021) en una cohorte con 21.325 expuestos a DMG y 2.326.033 controles, encontraba que los hijos de madres con DMG presentaban un riesgo ORadj. 1,3 veces mayor de padecer discapacidad intelectual (IC 95% 1,15 / 1,46), pero los niños que presentaban mayor riesgo, eran los que el diagnóstico de la DMG había sido realizado entre la semana 27-30, ya que éste aumentaba el riesgo hasta 1,8 veces (IC95% 1,31 / 2,61), no siendo éste significativo cuando dicho diagnóstico era anterior a la semana 26, y siendo menor (ORadj. 1,2 IC95% 1 / 1,43) cuando era posterior a la semana 30.

En el metaanálisis de Robles et al., (2015), y las revisiones sistemáticas de Salinas-Roca et al., (2022) y Eletri y Mitanchez, (2022), concluyen que la DMG parece aumentar el riesgo de padecer un trastorno mental del desarrollo y/o intelectual.

5.2. La DMG y su Relación con los Trastornos Emocionales y del Comportamiento.

Aunque algo menos estudiado, varios autores también han abordado si la DMG tiene o no efectos en cuanto a los problemas emocionales y de comportamiento, en la descendencia de madres que la han padecido durante la gestación (Tablas 4-6).

Atendiendo al componente personal/social del cuestionario Ages and Stages Questionnaires (ASQ) (Tabla 4), que mide entre otras cosas, el desarrollo socioemocional de los niños, en función de su capacidad de autorregulación, el funcionamiento adaptativo, la autonomía, el afecto, y la comunicación social con los demás, en las investigaciones de Wang et al., (2021), si bien los hijos de madres con DMG a los 12 meses (n = 228) mostraron más riesgo de presentar puntuaciones límites que los pertenecientes al grupo control (n = 808), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estudios recientes con niños entre los 3 y los 4 años edad, indican sin embargo que los hijos de madres

Tabla 4. Relación de la DMG con problemas emocionales y comportamentales medidos a través del cuestionario Ages and Stages Questionnaires (ASQ).

Autor	N	Edad	Test	Comportamiento/Emocional	Covariable
Girchenko, et al., 2018a	1.741 control 248 DMG	8 años	ASQ <i>OR (IC 95%)</i>	Habilidades Sociales Leve (Entre 1 y 2 DE) Adj ₁ -> 1,53 (1,01 / 2,31) p=0,04* Adj ₂ -> 1,69 (1,12 / 2,56) p=0,01* Severo (>2 DE) Adj ₁ -> 1,18 (0,61 / 2,31) p=0,62 Adj ₂ -> 0,94 (0,47 / 1,85) p=0,85	Adj ₁ Edad Maternal, Tipo de parto, Primípara, Exposición tabaco/alcohol, Edad gestacional niño, Peso al nacer, Sexo, Nivel educativo Adj ₂ Resto+ Trastornos previos embarazo, Obesidad materna
Girchenko, et al., 2018b	2.781 control 336 DMG	3 meses 42,1 meses de media	NPI ASQ <i>OR (IC 95%)</i>	Problemas comportamiento regulatorio - NPI (3 meses) 0,04 (-0,08 / 0,15) p=0,5 Problemas en múltiples dominios de regulación del comportamiento - ASQ (42 meses) 1,05 (0,83 / 1,32) P=0,68	Edad Madre, Niño, Tipo de parto, Primípara, Exposición tabaco/alcohol, Edad gestacional niño, Peso al nacer, Sexo, Nivel educativo, Sobrepeso madre, Trastornos previos embarazo
Pathirana, 2022	219 control 38 DMG	3 años	ASQ-3 <i>Media ± (DE)</i> <i>OR (IC 95%)</i>	Personal Social DMG: 51,8 ±(7,8) vs Control: 49,4 ±(11,1) p=0,179 - Ns 3,4 (1,07 / 10,83) p=0,038*	Edad madre Edad gestacional
Saito et al., 2022	79.543 control 2.162 DMG	4 años	ASQ-3 <i>OR (IC 95%)</i>	Personal Social -> 1,18 (1,04 / 1,33) p=0,011*	Sexo, Primípara, Lactancia a 6 meses, Bajo peso al nacer, Nivel educativo, Exposición tabaco
Wang et al., 2021	808 control 228 DMG	12 meses	ASQ <i>Riesgo Relativo (RR) (IC 95%)</i>	Personal Social -> 1,64 (0,82 / 3,31) - p=NS	Edad materna, Prematuridad, Nivel Educativo, IMC antes del embarazo, Presión sistólica/diastólica, Antecedentes. familiares diabetes, Exposición tabaco, ingresos marido, Ejercicio físico materno, Suplementos nutricionales, Tipo de parto, Sexo, Semana gestacional, Peso de nacimiento, Patrón alimentación bebe

* p < 0,05; NS: No significativo

con DMG si presentan más riesgo, como muestran los resultados de Pathirana, (2022), ($p_{adj} = 0,038$ / $n = 38$ DMG – 219 control), o los de Saito et al., (2022) que en una muestra más extensa con 2.162 hijos de madres con DMG y 79.543 controles, veía que los hijos que habían estado expuestos a diabetes durante la gestación presentaban un OR de 1,18 tras ajustar por diversas variables confusoras ($p_{adj} = 0,011$). Mayores riesgos que siguen percibiéndose a los 8 años como muestran los resultados de Girchenko, et al., (2018b) en su estudio con 248 hijos de madres con DMG y 2.163 controles que mostraban que los niños de madres con DMG presentaban 1,69 más probabilidad de presentar puntuaciones entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo (retraso leve) ($p_{adj} = 0,001$), aunque cuando se tienen en cuenta a los que tienen más de 2 DE, las diferencias ya no son significativas.

Otros autores, haciendo uso del cuestionario CBCL (Tabla 5) si han hallado diferencias significativas en algunas áreas de desarrollo. Analizándolo por grupos de edad, en niños entre 2 y 5 años, Krzeczowski et al., (2019) mostraron que los niños expuestos a la DMG tenían puntuaciones más altas tanto en sintomatología internalizante ($p = 0,01$) como en externalizante ($p = 0,002$), aunque al ajustar por variable confusoras, estas diferencias dejaban de ser significativas. Nieto-Ruiz et al., (2023) en relación con la obesidad encontraba comparando 48 hijos de madres con DMG por 107 controles de 3,5 años, que cuando las madres con DMG tenían un peso normal o sobrepeso, las diferencias no eran significativas, sin embargo, cuando las madres presentaban obesidad, los hijos de madres con DMG presentaban mayor prevalencia de síntomas externalizantes ($p = 0,01$), puntuaciones más altas en comportamiento agresivo ($p = 0,008$) y problemas de conducta oposicionista / desafiante ($p = 0,004$).

Existen también dos estudios en niños mayores aplicando el CBCL en niños de 6 a 11 años, con resultados dispares. Mientras que Ornoy et al., (1999) no encontraron diferencias entre ambos grupos, ($n = 35$ DMG / 57 control), aunque la sintomatología internalizante se quedaba cerca la significación; Chiu et al., (2009) comparando 11 hijos de madres con DMG con 107 controles, si hallaron que los hijos de madres con DMG presentaban mayores riesgos para

Tabla 5. Relación de la DMG con problemas emocionales y comportamentales medidos a través del cuestionario Child Behavior Checklist (CBCL) y Otros

Autor	N	Edad	Instrumento	Comportamiento/Emocional	Covariable	
Chiu et al., 2009	107 control 11 DMG	4-9 años 7,37 edad media	CBCL OR (IC 95%)	Comportamiento agresivo -> 4,7 (1,2 / 17,9)* Ansiedad depresión -> 4,9 (1,3 / 18,6)* Problemas sociales -> 4,3 (1,1 / 16,4)* Conducta oposicionista desafiante - p=NS Problemas de atención - p=NS Quejas somáticas - p=NS Problemas de pensamiento - p=NS Retraimiento - p=NS	-	
Krzeczkowski et al., 2019	746 controles 60 DMG	2 años	CBCL Media ± (DE) DMG vs Control B (IC 95%)	Sint. Internalizante 7,2 ±(5,6) vs 4,9 ±(4,8) p <0,01* Sin ajuste 2,28 (0,75 / 3,81)* Adj 1,7 (-0,77 / 4,24) p=NS	Sint. Externalizante 12,2 ±(6,2) vs 9,7±(9,9) p=0,02* Sin ajustar 2,56 (0,41 / 4,71)* Adj 1,25 (-0,46 / 2,96) p=NS	Estatus Socioeconómico, Exposición tabaco, Dieta materna (parto), Duración Lactancia, Depresión postparto
Nieto-Ruiz et al., 2023	107 control 48 DMG	3,5 años	CBCL Media ± (DE)	Peso normal -> NS en ninguna escala Sobrepeso -> NS en ninguna escala Comportamiento agresivo 53,81 ±(4,12) / 58,070 ±(6,11) p=0,008* Problemas de conducta oposicionista desafiante 54,15 ±(4,59) / 59,14 ±(6,56) p=0,004*	- Obesidad	
Ornoy et al., 1999	57 control 32 DMG	5-8 Young 9-11 Old	CBCL Media ± (DE)	Externalizante - NS Internalizante -> p >0,05 <0,15)	-	
Shuffrey et al., 2023	2.163 control 216 DMG	4,12 edad media	CBCL β (± ES)	Sint. Externalizante Chicos -> β = 2,29 ±0,94* Chicas -> β = 0.59 ± 1.07 p=NS	Sint. Internalizante Chicos -> β = β = 1.89 ± 0.94* Chicas -> β = 0.99 ± 1.10 p=NS	Edad, Sexo, Raza/Etnia, Edad madre, IMC pregestacional, IMC niño, Prematuridad.
Daraki et al., 2017	691 control 55 DMG	9–18 meses 4 años	SDQ β (IC 95%)	SDQ Total -> 0,59 (-0,78 / 1,98) p=NS	Sexo, Eda materna, Examinador, Calidad evaluación, Nivel educativo, Tipo de parto, Exposición tabaco, IMC pregestacional	
Nomura et al., 2012	191 control 21 DMG	3-4 años 6 años	BASC-2 TABC-R DMG y bajo estatus SE Wald	(BASC) Adaptabilidad p=0,04* / Comunicación Funcional p=0,009* Depresión p=0,03* / Atipicidad p=0,01* Retraimiento p=0,05* / Problemas de atención p=0,04* Temperamento (TABC-R) Inhibición p <0,001* / Persistencia p <0,0,01* Impulsividad p <0,003*	Edad niño/madre, Raza/Etnia, Sexo, Bajo peso al nacer, Exposición tabaco/alcohol, Síntomas TDAH padres, Desarrollo típico/riesgo	

Sint: Síntoma. ; NS: No significativo

comportamiento agresivo, ansiedad depresión y problemas sociales ($p < 0,005$).

No obstante, varios estudios no han hallado diferencias entre grupos en el área comportamental/emocional. La investigación de Girchenko, et al., (2018b), tampoco demostró diferencias, en problemas de comportamiento regulatorio a los 3 meses, o a los 12 meses en múltiples dominios de regulación del comportamiento ($p = 0,68$). Daraki et al., (2017) tampoco encontraron diferencias al comparar a 55 hijos de madres con DMG con 691 controles entre los 9-18 meses y a los 4 años, en la puntuación total del SDQ (suma de problemas emocionales, problemas de conducta, hiperactividad, atención, relación con los demás y comportamiento prosocial).

Además del IMC materno, otra variable que parece mostrar relación con la DMG y el comportamiento es el estatus socioeconómico familiar, ya que Nomura et al., (2012), encontraron que en el grupo de expuestos a DMG ($n = 22$ DMG / 191 control), y que además vivían en un hogar con bajos recursos económicos, presentaban mayores riesgos de presentar problemas de adaptabilidad, depresión, atipicidad, retraimiento, inhibición, e impulsividad, lo que remarca la importancia del estado socioeconómico en estos problemas.

Respecto a los estudios de cohortes que han incluido entre las variables a estudiar, dificultades comportamentales o emocionales, encontramos 4 trabajos (Tabla 6).

Tabla 6. Relación de la DMG con Trastornos emociones y comportamentales. Estudios de Cohortes (HR (IC 95%))

Autor	N	Comportamiento/Emocional		Covariable
Kong et al., 2020	541.133 control 98.242 DMG	<i>HR (IC 95%)</i> Trastornos del estado del ánimo IMC Madre <25 - <25 1,07 (0,87 / 1,31) - p=NS IMC Madre ≥25 - <30 1,07 (0,87 / 1,32) - p=NS IMC Madre ≥30 - <35 1,14 (0,87 / 1,48)* IMC Madre ≥35 1,72 (1,30 / 2,28)*	Trastornos de Ansiedad 0,98 (0,85 / 1,12) - p=NS 1,06 (0,92 / 1,21) - p=NS 1,22 (1,04 / 1,44)* 1,47 (1,21 / 1,79)*	Año de nacimiento, Sexo, Problemas perinatales, Peso al nacer, Edad gestacional, Tipo de parto, Nº fetos, Edad madre/País nacimiento, Situación familiar, Exposición tabaco, Enfermedades Inflammatorias maternas
Kong et al., 2018	543.347 control 101.696 DMG	<i>HR (IC 95%)</i> Trastornos emocionales y comportamentales Normal 0,99 (0,87-1,12) p=NS Sobrepeso 1,04 (0,92-1,18) p=NS Obesidad 1,17 (1,01-1,37)* Obesidad Severa 1,49 (1,26-1,78)*	Problemas Inicio Niñez y Adolescencia 1,18 (1,07-1,29)* 1,12 (1,02-1,24)* 1,28 (1,13-1,44)* 1,37 (1,19-1,58)*	Año de nacimiento, Sexo, Problemas Perinatales, Peso al nacer gestacional, Nº de fetos, Tipo de parto, Edad materna, Situación familiar, País de nacimiento, Exposición tabaco
Nogueira et al., 2021	2.357.129 control 26.879 DMG	Cualquier tr. Psiquiátrico-> 1,18 (1,09 / 1,26)* HR (IC 95%) Uso de sustancias-> 0,98 (0,82 / 1,17) - p=NS Esquizofrenia-> 1,88 (1,09 / 3,25)* Cambios de humor-> 1,39 (0,89 / 2,15) - p=NS Problemas de ansiedad-> 1,34 (1,12 / 1,61)* Problemas de alimentación-> 1,09 (0,76 / 1,57) - p=NS Problemas de personalidad-> 1,39 (0,66 / 2,93) - p=NS Problemas de comportamiento-> 1,18 (1,05 / 1,33)*		Sexo, Parto único, Primípara, Nivel educativo, Exposición Tabaco, Convivencia, Residencia, Edad
Wang et al., 2020	1.153.024 control 19.980 DMG	Adj.1 1,47 (1,12 / 1,93)* Adj.2 1,28 (0,95 / 1,72) p=0,097	Trastornos alimentarios	Adj ₁ : Año de nacimiento Adj ₂ : Adj ₁ + Sexo, Primípara, Edad madre/padre, País origen madre, Nivel educativo, Exposición tabaco, Convivencia, Historial psiquiátrico

* p < 0,05; Tr: Trastorno; NS: No significativo

Nogueira et al., (2021) tras estudiar a dos cohortes que incluían a 28.879 hijos de madres con DMG y a 2.357.129 que no habían estado expuestos a DMG, en análisis ajustados por covariables, encontraban que las personas expuestas a DMG durante la gestación, presentaban mayor riesgo de esquizofrenia, problemas de ansiedad, problemas de comportamiento, o en general cualquier trastorno psiquiátrico. Wang et al., (2020) con 19.980 expuestos a DMG durante la gestación y 1.153.024 controles, encontraba que los primeros, tenían más riesgo de presentar trastornos alimentarios (padj. <0,05), aunque cuando se incluían todas las variables confusoras, solo parecían presentar mayor tendencia a padecer dichos trastornos alimentarios (padj.₂ = 0,097).

Kong et al., (2018) por otra parte, estudiando una cohorte en la que se identificaban 101.696 hijos de madres con DMG y 543.347 controles, relacionando la exposición a la DMG con la obesidad materna, comprobaban que solo estar expuesto a DMG era suficiente para incrementar el riesgo de padecer algún trastorno del grupo de “*inicio en la infancia, la niñez o la adolescencia*” ($p < 0,05$), aunque los riesgos eran mayores en los hijos de madres que presentaban obesidad u obesidad severa. Sin embargo, del grupo de problemas emociones y comportamentales, solo presentaban mayores riesgos los hijos de madres con los índices de IMC que marcaban obesidad además de la exposición a la DMG, resultados similares a los encontrados en un estudio posterior para los trastornos del estado del ánimo y de ansiedad (Kong et al., 2020).

Aunque los estudios que han abordado, la relación de la DMG con la salud mental y los problemas de comportamiento, han utilizado una metodología muy diversa que dificulta el poder obtener conclusiones claras, son varios los estudios los que parecen haber encontrado una relación adversa entre ambas afecciones, por lo que es necesario seguir ahondando en su relación, profundizando en estudios longitudinales que aborden las diferentes edades y evoluciones de los niños, y que consideren las diferentes covariables que parecen mediar en la posible relación entre la DMG y los problemas comportamentales.

5.2.1. Relación de la DMG con el TDAH

La relación que la DMG, puede tener como modulador a la hora de presentar mayor riesgo en sintomatología relacionada con la hiperactividad o las dificultades de atención, es posiblemente una de las áreas más estudiadas. Se pueden encontrar desde estudios comparativos entre niños expuestos o no a la DMG (Tabla 7), grandes estudios de cohortes (Tabla 8), así como sendos metaanálisis que han abordado dicha relación.

La mayoría de los estudios que han utilizado una muestra que comprende a niños menores de 6 años, apenas han encontrado una relación entre la DMG y el TDAH, aunque esto no es de extrañar, pues es sabido que el diagnóstico de TDAH antes de los 6 años adolece de muchas complicaciones, ya que muchas de las conductas de impulsividad, inatención e hiperactividad pueden ser vistas con normalidad en dicha etapa, siendo los síntomas más evidentes en la etapa de educación primaria (Molina-Torres et al., 2022), de ahí, que aunque a través de métodos conductuales se dificultan la evaluación de dichas dificultades, otro tipo de técnicas como puede ser la electroencefalografía, si parecen indicar la aparición de las dificultades en ésta área como vimos en el apartado anterior.

Entre los investigadores que han utilizado, cuestionarios diagnósticos o prevalencias, en estas edades y que no encontraron relación entre la DMG y el TDAH tenemos a (Daraki et al., 2017; Fuemmeler et al., 2019; Jo et al., 2015; S. M. Zhu et al., 2021), aunque éste sí encontraba relación con la DMG de tipo 2 con el TDAH. Otros autores sin han encontrado relación con haber estado expuesto a la DMG durante la gestación y la sintomatología TDAH en este rango de edades, cuando se contemplan algunas de las covariables conocidas a la hora de hacer los análisis. Nieto-Ruiz et al., (2023), en niños de 3,5 años, encontraba que cuando las madres presentaban obesidad además de DMG, sus hijos si presentaban mayores problemas de atención que los niños del grupo control, en la escala de TDAH del CBCL. Por otro lado, Nomura et al., (2012), aunque cuando analizaba a la muestra total de niños de tres y cuatro años, los hijos de madres con DMG no diferían en sus resultados de los del grupo control

Tabla 7. Relación de la DMG con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

Autor	N	Edad	Test	Problemas de Atención / TDAH		Covariables
Akaltun et al., 2019	128 control 88 DMG	8-9 años	Prevalencia % TDAH	DMG 15,9% vs Control 7% - p=0,115 – p=NS		-
Chiu et al., 2009	1381 control 11 DMG	4-9 años 7,37 edad media	CBCL OR (IC 95%)	NS		-
Daraki et al., 2017	691 control 55 DMG	4 años	ADHDT MSCA β (IC 95%)	TDAH (ADHDT) 2,32 (-1,52 / 6,16) - p=NS Funciones Ejecutivas (MSCA) 2,45 (-1,51 / 6,42) - p=NS		Sexo, Examinador, Calidad de la evaluación, Edad, Nivel educativo madre, Exp. tabaco, Tipo de parto, IMC pregestacional madre
Fuemmeler et al., 2019	281 control 23 DMG 10 DMPG 1 17 DMPG 2	2-6 años 38 meses de media	BASC ADHD BRIEF GEC $Media$ (IC 95%)	BASC Control 15.96 (15.14 / 16.78) - NS DMG 21.57 (17.53 / 25.60) - NS DMPG ₁ 17.50 (14.30 / 20.70) - NS DMPG ₂ 14.53 (11.68 / 17.38)*	BRIEF GEC 92.09 (89.73 / 94.45) - NS 105.65 (92.51 / 118.79) -NS 99.5 (88.14 / 110.86) - NS 85.80 (77.62 / 93.98)*	-
Nieto-Ruiz et al., 2023	107 control 48 DMG	3,5 años	CBCL <i>Chi cuadrado</i>	Normopeso -> p=1 / Sobrepeso,-> p=1 Obesidad -> p=0,011*		-
Ornoy et al., 1999	57 control 32 DMG	5-8 Años 9-11Años	Conners' parents test The Pollack tapper test (DA) $Media \pm (DE)$ DMG vs Control	5-8 años Conner's 8 \pm (6,5) vs 7,9 \pm (4,3) -NS DA general 19,0 \pm (12,4) vs 28,0 \pm (3,2) -NS DA Sonido 10,6 \pm (6,6)* vs 14,8 \pm (6,5) DA visual 7,7 \pm (5,9)* vs 13,2 \pm (2,0)	9-11 años 6,8 \pm (6,3) vs 7 \pm (4,3) -NS 29,6 \pm (10,5) vs 30,3 \pm (6,9) -NS 14,9 \pm (5,0) vs 15,6 \pm (3,6) -NS 14,1 \pm (5,4) vs 14,7 \pm (3,4) -NS	-
Pohlbeln et al., 2017	12.920 no expuestos 435 DMG	2-11.9 años 6,2 años de media	TDAH OR (IC 95%)	1,42 (0,69 / 2,95) p=0,344		Sexo, Edad, Nivel Socio Económico, País de origen
Roigé-Castellví et al., 2021	529 no expuestos 37 DMG	3-4 años 10-11 años	TDAH combinado β Modelos regresión logística OR (IC 95%)	β 3,330 - OR 27,113 (1,710 / 429,962) P=0,019*		Hipertensión gestacional ,Exp. tabaco, Ganancia de peso, Edad, Peso gestacional, Tipo de parto / Hipoxia peri, Duración lactancia, Sexo, Edad, Fenotipos TDAH padres, Nivel SE, Etnia, Antecedentes psicopatológicos

* $p < 0,05$; Exp: Exposición; NS: No significativo

Tabla 7. Continuación

Autor	N	Edad	Test	Problemas de Atención / TDAH	Covariables
Say et al., 2016	80 control 100 TDAH 6 DMG	8-9 años	Prevalencia DMG en niños con TDAH <i>Chi-Cuadrado</i>	χ^2 5,626 p=0,717	-
Veena et al., 2010	483 control 515 DMG	9,7 años de media	WISC-III <i>Media ± (DE)</i> <i>β (IC 95%)</i> <i>DMG - Control</i>	Atención y Concentración WISC III Sin ajustar -> 32,4 ±(8,1) vs 36,8 ±(8,0) p=0,003* <i>Adj -> β 0,32 (-0,04 / 0,67) padj=0,08</i>	Sexo, Edad, Gestación, Nivel socioeconómico y educativo, Residencia (urbana/rural), IMC y edad materna, Peso y circunferencia cabeza al nacer.
Nomura et al., 2012	191 control 21 DMG	3-4 años 6 años	ADHD RS-IV CBCL En relación con Nivel Socioeconómico Bajo (SE) <i>Media</i> <i>DMG - Control</i> <i>OR (IC 95%)</i>	Déficit de Atención Muestra total Hiperactividad 12,25 vs 9,50 -; p=0,05* / 2,58 vs 11,29; p=0,36 Nivel Socioeconómico bajo 11,96 vs 9,79; p=0,01* / 13,23 vs 10,65; p=0,01* Diagnostico TDAH muestra total 3-4 años / 6 años 1,58 (0,77 / 3,27) p=0,22 / 2,20 (1,00 / 4,82) p=0,05* Nivel Socioeconómico bajo 1,87 (1,21 / 4,82) p=0,005* / 2,41 (1,53 / 3,79) p<,001* CBCL 3-4 años DMG con SE Bajo mayor puntuación que el resto p=0,004*	Edad niño y madre, Raza/Etnia, Sexo, Bajo peso al nacer, Exposición Tabaco y alcohol, Sintomatología TDAH padres, Desarrollo típico/riesgo
Zhu et al., 2021	2.841 control 419 DMG	18 meses	C-ASQ (Conners Abreviated) <i>OR (IC 95%)</i>	0,73 (0,43 / 1,24) padj=0,408	IMC pregestacional, Edad madre, Lugar de residencia, Nivel educativo y Socioeconómico, Primípara, Exposición tabaco, Sexo, Peso nacimiento, Tipo de parto, Edad gestacional, Hipertensión pregestacional

* $p < 0,05$

a la hora de presentar mayor riesgo de padecer TDAH, las diferencias si eran significativas para el grupo de niños de 6 años (OR: 2,2); sin embargo, cuando se analizaron a los niños cuyos hogares se categorizaban como hogares con ingresos bajos, en ese caso sí que los hijos de madres con DMG presentaban un OR de 1,87 de presentar TDAH en comparación con los del grupo control.

En niños mayores, los resultados tampoco parecen ser concluyentes. Atendiendo a los estudios comparativos entre DMG y grupo control, varios autores tampoco parecen encontrar relación entre la DMG y el TDAH, (Akaltun et al., 2019; Chiu et al., 2009; Ornoy et al., 1999; Pohlabeln et al., 2017; Say et al., 2016). No obstante, Veena et al., (2010), encontraba que los hijos de madres con DMG puntuaban peor en la escala de atención de la prueba WISC-III que los niños del grupo control ($p = 0,003$), aunque tras ajustar por covariables, estas diferencias ya no eran significativas ($p_{adj.} = 0,08$). Más recientemente Roigé-Castellví et al., (2021), encontraba que la DMG estaba asociada con el riesgo de presentar TDAH de tipo combinado ($p = 0,019$).

En los últimos años se han publicado una serie de estudios de cohortes con grandes poblaciones experimentales, que han ayudado a entender mejor la posible asociación entre la DMG y e TDAH, y que quizás, por su mayor potencia estadística, si parecen indicar de un modo más claro la posible asociación entre ambas variables (Tabla 8).

De los 8 estudios de cohortes, 2 de ellos no encontraban relación entre ambas afecciones (Li et al., 2016; Xiang et al., 2018), mientras que la mayoría de investigadores si han encontrado relación entre el embarazo con diabetes gestacional y el TDAH. No obstante, Xiang et al., (2018) no encontraba relación cuando se analiza la muestra con DMG al completo, mientras que, si se observaba a las madres con DMG más severa que habían requerido medicación, sus hijos sí que presentaban un 26% más de riesgo de presentar TDAH. Chen et al., (2023) estudiando a 90.200 hijos de madres con DMG en comparación con más de 777.000 controles, si encontraban que los hijos de madres con DMG presentaban marginalmente mayor riesgo de presentar TDAH antes y después

Tabla 8. Relación de la DMG con el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad. Estudios de Cohortes

Autor	N	Atención / TDAH	Covariables
Chen et al., 2023	777.946 control 90.200 DMG	1,07 (1,04 / 1,10) p<0,001* <i>HR (IC 95%)</i>	Edad madre/padre, Año Nacimiento, Sexo, Nivel Socioeconómico, Urbanización, Trastorno hipertensivo, Prematuridad
Chen et al., 2021	2.326.033 control 21.325 DMG	1,16 (1,08 / 1,23)* <i>OR (IC 95%)</i> Momento de diagnóstico ≤26 semanas -> 1,18 (0,95 / 1,47) p=NS 27-30 semanas -> 1,27 (1,01 / 1,58)* >30 semanas -> 1,19 (1,08 / 1,30)*	Año de nacimiento, Sexo, Edad materna, Primípara, Nivel educativo padres, Quintil ingresos padres, Lugar de nacimiento, Estado migratorio padres, Antecedentes padres atención psiquiátrica, Exposición tabaco, IMC pregestacional
Kong et al., 2020	541.133 control 98.242 DMG	DMG e IMC Materno <i>HR (IC 95%)</i> IMC Madre 18,5 - <25 -> 1,13 (0,99 / 1,29) – p=NS IMC Madre ≥25 - <30 -> 1,13 (0,99 / 1,29) – p=NS IMC Madre ≥30 - <35 -> 1,63 (1,41 / 1,88)* IMC Madre ≥35 -> 2,02 (1,71 / 2,39)*	Año de nacimiento, Sexo, Problemas perinatales, Peso al nacer, N° de fetos, Tipo de parto, Edad madre, situación familiar, País de nacimiento, Exposición Tabaco, Enfermedades Inflamatorias madre
Kong et al., 2018	543.347 control 101.696 DMG	DMG e IMC Materno <i>HR (IC 95%)</i> Normal -> 1,15 (1,01 / 1,30)* Sobrepeso -> 1,16 (1,02 / 1,32)* Obesidad -> 1,64 (1,42 / 1,88)* Obesidad Severa -> 2,15 (1,84 / 2,52)*	Año de nacimiento, Sexo, Problemas perinatales, Peso al nacer, N° de fetos, Tipo de parto, Edad madre, Situación Familiar, País de nacimiento, Exposición Tabaco, Enfermedades Inflamatorias madre
Li et al., 2016	1.602 control 78 DMG	DMG e IMC Materno <i>HR (IC 95%)</i> Global -> 0,99 (0,50 / 1,94) P=0,98 Normopeso -> 0,88 (0,32 / 2,40) p=0,81 Obesidad -> 1,20 (0,49 / 2,93) p=0,70	Año de nacimiento, Sexo, Edad madre, Primípara, Exposición tabaco, Prematuridad
Lin et al., 2019	110 control 104 DMG/DMPG	2,56 (1,11 / 5,90)* OR <i>OR (IC 95%)</i>	Edad gestacional, Peso al nacer, Días hospitalización
Perea et al., 2022	2.050 control 1.073 DMG 195 diag. <26 sem 878 diag. >26 sem 655 dieta 418 insulina	1,64 (1,32 / 2,05) p<0,001* <i>HR (IC 95%)</i> Momento de diagnóstico <26 Semanas -> 1,45 (0,94 / 2,25) p=0,094 >26 semanas -> 1,67 (1,32 / 2,11) p<0,001* Tratamiento Dieta -> 1,68 (1,30 / 2,18) p<0,001* Insulina -> 1,59 (1,18 / 2,15) p=0,002*	Edad madre, Semanas gestación, Tipo de parto, puntuación test Apgar, Peso al nacer
Xiang et al., 2018	295.304 control 29.534 DMG	Dieta <i>HR (IC 95%)</i> Sin ajustar 0,84 (0,78–0,91) p=0,001* / Adj 0,93 (0,86 / 1,01) 0,07 -NS Insulina Adj 1,26 (1,14 / 1,41) p=0,001*	Hermanos, Edad madre, Año de nacimiento, Primípara, Sexo, Nivel educativo, Ingresos hogar-Raza/etnia, Comorbilidad TDAH madre

* p < 0,05; NS: No significativo

de ajustar por covariables (HRadj. = 1,07 / p <0,01), resultados muy similares a los de Chen et al., (2021) (ORadj. = 1,16 / p <0,05), Perea et al., (2022) (HRadj. = 1,64 / p <0,01), Lin et al., (2019) (HRadj. = 1,07 / p <0,01) ORadj. = 2,56 / p <0,05) o Kong et al., (2020) que veían que los de madres con DMG presentaban un 15% más de riesgo de presentar TDAH.

Además, también se ha estudiado la posible influencia que otras variables pueden tener tales como la gravedad de la DMG, el momento de diagnóstico o el peso materno. Aunque Xiang et al., (2018) no informaba de mayores riesgos de TDAH en hijos de madres con DMG en la muestra general, cuando se analizaba los datos en función de la necesidad o no de tratamiento para el control de la glucosa, si encontraba que aquellos niños cuyas madres habían requerido de tratamiento, presentaban mayor riesgo de presentar TDAH en un futuro (ORadj. = 1,26, p = 0,001), aunque Perea et al., (2022) encontraba riesgos similares tanto para las madres que habían necesitado insulina, o dieta siendo mayores que los hijos de madres sin diabetes gestacional.

En relación al momento de diagnóstico, parece ser que cuando éste se produce después de la semana 26, el riesgo de presentar TDAH en un futuro es mayor (Chen et al., 2021; Perea et al., 2022). La obesidad materna fue estudiada por Kong et al, (2018, 2020) que, si encontraba mayores riesgos en hijos de madres con DMG y obesidad y sobrepeso, aunque Li et al., (2016) en una muestra más reducida no encontraba diferencias estadísticamente significativas.

Finalmente, varios metaanálisis realizados en el último lustro han agrupado los resultados que han ido obteniendo los diferentes grupos de investigadores. Zeng et al., (2020), y Rowland y Wilson, (2021), no encontraban diferencias estadísticamente significativas. Aunque los propios autores reconocían que los estudios incluidos en el metaanálisis presentaban un número relativamente pequeño de muestra (n = 697), si no se contabiliza el estudio de Xiang et al., (2018), que era el que proporcionaba la mayor muestra con diferencia (n = 29.534), ya que en el resto de artículos analizados no presentaban prevalencias ya que solo indicaban las puntuaciones medias y comparaciones de grupos que no permitían realizar las comparaciones pertinentes.

Otros metaanálisis con más muestra de estudio si han encontrado relación entre la DMG y el TDAH. Zhao et al., (2019), tras revisar 9 artículos con una n total de 4.836.263 casos (Bytoft et al, 2017; Nielsen et al, 2017; Daraki et al, 2017; Nomura et al, 2012; Li et al, 2014; Ji et al, 2018; Schmitt and Romanos, 2012; Hegvik et al, 2018; Instanes et al, 2017) comprobaba que cuando la revisión se circunscribían a los estudios de casos y controles, no parecía haber asociación entre la DMG y el TDAH, pero cuando la revisión incluía los estudios de cohortes, sí que aparecía una relación significativa (OR: 1,40 (1,27-1,54), aunque con sesgo de publicación. Cuando se revisaban solo los artículos a la diabetes materna como DMG en población caucásica (Nomura et al., 2012, Bytoft et al., 2017; Daraki et al., 2017) el OR se incrementaba 2,64 (1,25-5,56), sin sesgo de publicación o heterogeneidad.

Además, Salinas-Roca et al., (2022) tras una revisión sistemática de 9 artículos (Krakowiak et al., 2012; Nomura et al., 2012; Zornoza-Moreno et al., 2013; Briana et al., 2018; Torres-Espínola et al., 2018; Kong et al., 2018; Panjwaniet et al., 2019; Akaltun et al., 2019; Morganet et al., 2020), concluía que la DMG es la complicación cardiometabólica que más se relaciona con diversas patologías y consecuencias en el neurodesarrollo fetal, tales como el TDAH. Y Eletri y Mitanchez, (2022), en su revisión sistemática que incluía a 3 artículos con estudios de poblaciones de gran tipo retrospectivos de cohortes que relacionaban a la DMG con el neurodesarrollo, (Xiang et al., 2018; Xiang et al., 2018; Chen et al., 2021), también encontraban relación entre la DMG y el riesgo de padecer TDAH.

Debido al gran volumen de estudios y revisiones que han abordado la posible relación entre el TDAH y la DMG, vemos que, aunque los resultados parecen ser contradictorios, ya que hay artículos que avalan que la DMG puede tener al aumentar el riesgo de TDAH, otro buen número de estudios, parecen indicar lo contrario. Dos hechos pueden ayudar a explicar la controversia de estos resultados, por un lado, aunque parecer existir una relación entre ambas afecciones, ésta no es fuerte y se encuentra mediada por otras variables, por lo que estudios con poca potencia estadística, no pueden demostrar la posible relación que parece existir entre la DMG y el TDAH. Por otro lado, algunos

estudios se han realizado en población asiática, mientras que en otros se ha utilizado población caucásica, siendo este dato clave, ya que la DMG parece mediar de un modo diferente en función de la etnia. Futuras investigaciones podrán aumentar el conocimiento de dicha relación.

6. Relación de la DMG con el Desarrollo Neurofisiológico

El desarrollo del sistema nervioso central puede verse influenciado al haber estado expuesto a un entorno intrauterino afectado por la DMG, y esto ha sido corroborado a través de estudios que han utilizado metodologías como la electroencefalografía (EEG) o la resonancia magnética.

Una de las primeras investigaciones realizadas, en 26 hijos de madres diabéticas (incluyendo tanto a la DMG como a la DMPG) y 34 hijos no expuestos a la diabetes, muestra que en el momento del nacimiento, los bebés expuestos a la diabetes mostraban un patrón de actividad electrofisiológica (EEG) compatible con deficiencias en el procesamiento de la atención y la memoria (Deregnier et al., 2000). Estas deficiencias que se mantenían a los 6 meses, mostrando dificultades a la hora de asignar recursos atencionales a rostros familiares (Charles A. Nelson et al., 2000), reconocer visualmente un objeto previamente experimentando de manera háptica a los 8 meses (Charles A Nelson et al., 2003). Finalmente, entre los 3 y los 4 años, los niños mostraban deficiencias sutiles en el procesamiento de la atención y la memoria, incluido el reconocimiento facial, según lo indexado por los potenciales evocados (Cordón et al., 2009), mostrando patrones que diferían de los controles en amplitud, latencia y asimetría hemisférica. Debido a la sutileza de las mismas, éstas no eran detectadas por evaluaciones conductuales tales como las del test Bayley pero si a través del EEG, mostrándose como un modo de evaluación más sensible. (Conde et al., 2013), utilizando también la electroencefalografía, encontraba que bebés recién nacidos de madres con diabetes (23 vs 22 controles), mostraban características de desarrollo anormal de la función

cerebral mostrando ondas agudas transitorias excesivas, aunque sus madres hubieran tenido un buen control glucémico.

Cai et al., (2016), también a través de EEG, pero estudiando exclusivamente a hijos de madres con DMG (n = 74 vs n = 399 no expuestos), a los 6, 18 y 24 meses, hallaban que la glucemia materna parecía tener un impacto en el procesamiento atencional incluso en las primeras etapas del desarrollo, ya que en las tareas de potenciales evocados tanto a los 6 como a los 8 años los hijos de madres con DMG diferían de sus contrapartes en la forma en que procesaban los sonidos extraños frente a los estándar, especialmente en el hemisferio izquierdo, el hemisferio generalmente considerado responsable de la atención y el procesamiento de los sonidos del habla. Torres-Espínola et al., (2018) también solo en madres con DMG, encontraba que los hijos de madres con DMG tenían latencias prolongadas de potenciales evocados visuales a los 18 meses, especialmente cuando sus madres tenían sobrepeso u obesidad, aunque esto no se evidenciaba cuando los niños tenían 3 meses. Según indican los autores, esto podría ser debido a que la mielinización neuronal es un proceso continuo durante los dos primeros años de vida, pudiendo ocurrir que el efecto negativo que produce la DMG tenga un impacto negativo en la mielinización, también durante el desarrollo cerebral posnatal, lo que podría explicar el por qué Léveillé et al., (2018), no encontraban diferencias en el EEG entre hijos de madres con DMG y controles en las 48h posteriores al nacimiento, ya que las diferencias se explicaban mayormente por la edad gestacional.

Van Dam et al., (2018), a través de la estimulación magnética transcraneal, encontraban que los hijos de madres con DMG entre los 11 y los 13 años (DMG n = 45 / Control n = 12), presentaban una excitabilidad cortical y neuroplasticidad reducida. Aunque los mismos autores 3 años después (Van Dam et al., 2021), no encontraban diferencias utilizando otro tipo de estimulación transcraneal, comparando a 20 hijos de madres con DMG por 10 controles a los 13 años de media por lo que concluían que la DMG no parecía afectar significativamente a la plasticidad sináptica de tipo LTD, aunque consideraron la diferencia entre resultados de ambos estudios, a la menor potencia estadística por la disminución de la muestra, o al paso del tiempo ocurrido entre los dos

estudios que dada la rápida etapa de desarrollo que es la adolescencia, podría acarrear que los efectos neurofisiológicos que habían observado anteriormente podían haberse normalizado, llevándole a ser sutiles posteriormente.

También se han analizado a través de neuroimágenes estructurales los cerebros de hijos de madres con diabetes en comparación con grupos controles. Jabès et al., (2015), midió el volumen de formación del hipocampo en 19 hijos de madres con diabetes (DMG y DMPG) y 35 hijos de madres no diabéticas a los 10 años de edad, no encontrando que los niños de madres con diabetes presentaran anomalías volumétricas del hipocampo en comparación con los niños del grupo control. Sin embargo, más recientemente, Lynch et al., (2021), evaluando a niños de entre 7 y 11 años de madres con DMG (n = 67) en comparación con 50 niños no expuestos, encontraban que los niños hijos de madres con DMG exhibían un grosor radial reducido en una pequeña porción espacialmente restringida del cuerpo inferior izquierdo del hipocampo que corresponde al subcampo CA1, aunque no se observaban diferencias significativas entre los grupos de niñas, siendo los resultados en niños mitigados por la edad.

Finalmente, un estudio muy recientemente de Manuello et al., (2022) sirviéndose de la resonancia magnética estructural, en niños de 6 años, (31 DMG vs 78 control), encontraban evidencia general moderada de diferencias en el cerebro de niños nacidos de madres con y sin DG (especialmente en niños de madres nacidos con sobrepeso y DMG), aunque ésta no podía circunscribirse a regiones corticales o subcorticales específicas, sino más bien era producto de una propiedad global.

Así pues, aunque son pocos los estudios que han abordado las consecuencias que la DMG puede tener a nivel estructural y funcional del cerebro, varios estudios parecen mostrar que diabetes durante la gestación, puede contribuir a generar diferencias sutiles en la neurofisiología, pero que posiblemente sean funcionalmente importantes, permitiendo la mayor sensibilidad de estos métodos de evaluación a los conductuales, detectar dichas diferencias.

7. Importancia del Aporte de Ácidos Grasos Polinsaturados de Cadena Larga (LC-PUFA) en la DMG

Los ácidos grasos (AG) poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) son AG de 20 carbonos o más y más de 1 doble enlace. Están constituidos principalmente por el ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) y el ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6), y son importantes componentes estructurales del sistema nervioso central (Valenzuela et al., 2011). Alrededor del 60% del peso seco del cerebro son lípidos, de ellos un 40% son LC-PUFAs, de los que un 15% corresponden al DHA, y un 10% al AA (Innis, 2007). Estos compuestos forman parte de las membranas celulares donde regulan la fluidez de las mismas, y actúan también como moduladores en la expresión génica y afectan a la respuesta inflamatoria (C. Campoy et al., 2021; Georgiadi y Kersten, 2012) asociándose con beneficios para la salud, siendo relevantes para un adecuado neurodesarrollo (Willatts y Forsyth, 2000).

El ser humano puede sintetizar ácidos grasos saturados (SFA) a partir de azúcares, produciendo ácido palmítico (PA, 16:0) o esteárico (EA, 18:0), mediante las enzimas sintetasas. Asimismo, pueden alargar los AG mediante enzimas elongasas o convertir SFA en AG monoinsaturados (MUFA) y AG poliinsaturados (PUFA) mediante enzimas desaturasas que introducen dobles enlaces en la estructura (Chavan-Gautam et al., 2018). Sin embargo, otros AG son esenciales (EFA), ya que el organismo humano no los puede sintetizar, y deben obtenerse de la dieta. En humanos, los EFA son el ácido linoleico (LA, 18:2 n-6) y el ácido α -linolénico (ALA, 18:3 n-3). Estos son precursores de las familias de AG n-6 y n-3 de cadena larga (LC-PUFA) como el AG docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) y el AG araquidónico (AA, 20:4 n-6) (Figura 9).

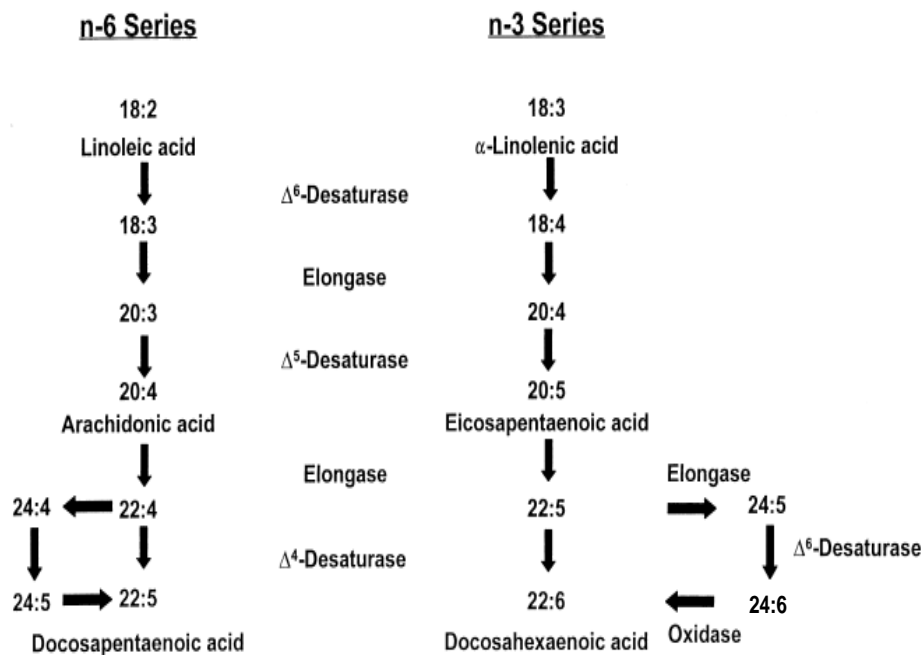


Figura 9. Ruta metabólica de síntesis de los ácidos grasos de cadena larga (LC-PUFA)

El DHA en comparación con el resto de ácidos grasos, presenta una distribución tisular más específica en el sistema nervioso central (Neuringer, 2000), aumentando su cantidad total en el cerebro de manera considerable comenzando en el tercer trimestre de gestación, y que continua hasta los dieciocho meses de vida (Das y Fams, 2003). Por otro lado, el AA destaca por su intervención en el desarrollo del sistema nervioso en su globalidad, la respuesta inmunitaria y la regulación de la homeostasis (Campoy et al., 2021).

El feto, por su inmadurez, es incapaz en parte de fabricar LC-PUFAs de novo en el útero, e incapaz de producirlos lo suficiente en la vida neonatal temprana, debido a la baja actividad desaturasa, por lo que su aporte debe venir principalmente mediante vía exógena a través de la circulación materna, lo que conlleva a que el neurodesarrollo normal temprano dependa de una ingesta dietética materna adecuada incluso después del parto, ya que transmitirá está a su descendencia a través de la lactancia materna (Mérida-Ortega et al., 2019), conllevando a que los efectos adversos una inadecuada transferencia de los mismos en las etapas más tempranas, sean más difícil de recuperar, que los producidos en etapas posteriores (Innis, 2007).

La principal vía de absorción de estos LC-PUFAS por parte del feto, es a través de la barrera placentaria dentro del útero, habiéndose comprobado que existe una deposición marcada cuantitativamente en la segunda mitad de la gestación (Clandinin et al., 1980; Martínez, 1992), que coincide con la fase de crecimiento agudo de la materia gris en el feto, siendo la leche materna la que obtendrá el papel de aportar estos ácidos grasos después del nacimiento (González y Visentin, 2016a). Posteriormente, el niño podrá recibir los LC-PUFA preformados a través de la dieta.

La ingesta de LC-PUFA n-3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y DHA, provienen sobre todo del pescado y sus derivados. La ratio entre las familias n-3 y n-6 en la circulación sanguínea varía según la ingesta de estos AG en la dieta. En las últimas décadas se ha observado un cambio de hábitos alimentarios en los países occidentales, donde el porcentaje de PUFAs n-6 (proveniente principalmente de carnes rojas, huevos o frutos secos...) es sensiblemente mayor al de PUFAs n-3 (encontrada en mayor proporción en pescados y aceites vegetales entre otros) (Carrillo et al., 2011). Es importante mantener una ratio n-6/n-3 saludable, ya que un desbalance hacia más cantidad de AG n-6 y menos n-3 (ratio más alto) puede afectar el desarrollo de las estructuras fetales (Dunstan et al., 2008), afectando en el largo plazo, a diferentes funciones cognitivas durante la infancia, tales como el desarrollo del lenguaje o la velocidad de procesamiento, mostrándose claramente la importancia de un correcto equilibrio entre el DHA y AA (Cheatham et al., 2011).

7.1. DHA en el Embarazo y Lactancia y Efectos en el Neurodesarrollo

En grandes estudios epidemiológicos, como el estudio de cohortes ALSPAC, ya se indicaba que los hijos de las madres con menor consumo de pescado semanal presentaban peores puntuaciones en escalas de inteligencia verbal a los 8 años, así como menor desarrollo en habilidad motora fina y en

desarrollo social, lo que apoyaba la importancia del consumo de pescado y DHA durante el embarazo (Hibbeln et al., 2007).

La importancia de tener unos adecuados niveles de LC-PUFA al nacimiento para un adecuado neurodesarrollo también se corrobora con estudios como el de Helland et al., (2001), que encontraron que aquellos neonatos que presentaban un test electroencefalográfico (EEG) maduro ya al segundo día, se correspondía con el grupo que presentaba mayores concentraciones de DHA en plasma umbilical, reforzando la asociación entre el DHA y el neurodesarrollo. No obstante, tras replicar las pruebas a los 3, 6 y 9 meses edad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Sin embargo, el mismo grupo (Helland et al., 2003), encontró que las madres que durante el embarazo habían consumido aceite de bacalao (ricos en AG n-3) durante el embarazo y la lactancia, presentaban mayores puntuaciones de CI en la prueba K-ABC a los 7 años.

Estudios recientes también muestran cómo mantener unos suficientes niveles de DHA durante la gestación, se han asociado a mejores puntuaciones en proceso mental y mayores capacidades verbales y de agudeza visual (Georgieff et al., 2018; Martins et al., 2020), disminuyendo el riesgo de presentar menor CI en su descendencia (Jensen, 2006).

Un estudio reciente del grupo de Sugimori et al., (2022), que analizaba la ingesta materna de LC-PUFAS n-3, halló que una ingesta dietética más baja se asociaba con menor duración del sueño del lactante al año de edad (Sugimori et al., 2022), que puede estar relacionado con resultados adversos del neurodesarrollo (Ednick et al., 2009; Pecora et al., 2022).

El efecto de la suplementación con ω -3 LC-PUFA durante el embarazo ha sido tratado en una revisión sistemática de (Larqué et al., 2012), concluyendo que varios estudios, pero no todos, mostraron mejoras de la descendencia en algunas pruebas de desarrollo neurológico como resultado de la suplementación con DHA durante la gestación, o, al menos, relaciones positivas entre los porcentajes de DHA en el suero materno o del cordón umbilical y las habilidades

cognitivas en los niños. Estos efectos son más evidentes en niños con proporciones bajas de DHA; de ahí la mayor importancia a la identificación de aquellas madres con peores niveles de DHA, ya que se podrían beneficiar de dicha suplementación. Por otro lado, en una reciente revisión sistemática de los beneficios de la suplementación de PUFAS n-3 durante la gestación y la lactancia, donde revisaron diecisiete artículos entre 2006 y 2019, concluyeron que la suplementación de estos puede dar lugar a un desarrollo cognitivo favorable del niño, y aunque parece afectar, todavía no hay evidencia suficiente en su relación con el desarrollo del lenguaje, socioemocional, motor, rendimiento académico, ansiedad, depresión o mayor riesgo de TDAH (Nevins et al., 2021).

Vista la importancia de estos ácidos grasos, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), recomienda actualmente mayores requerimientos en el embarazo tanto de PUFAS n-6 (13 g) como de PUFAS n-3 (1,4 g), recurriendo para ello a la suplementación cuando es necesario (Hanson et al., 2015), pues los análisis nutricionales, muestran que mujeres europeas, tienden a tener una ingesta por debajo de los valores recomendados de estos ácidos grasos (Tressou et al., 2019). Los objetivos nutricionales para las embarazadas y lactantes incluyen la recomendación de una ingesta diaria de 2 g de ácido alfa-linolénico y un mínimo de 200 mg/día de DHA o bien 300mg/día de EPA+DHA (Koletzko et al., 2007). No obstante, ingestas de hasta 2,7 g de EPA + DHA al día (con 1 g/día de DHA) se acepta como límite superior sin reacciones adversas (FAO, 2008). Estas cantidades se pueden alcanzar o con suplementos nutricionales o recomendando que la madre tome una o dos raciones de pescado azul a la semana (Koletzko et al., 2007).

El efecto del consumo de DHA sobre el neurodesarrollo continúa tras el nacimiento tras recibirlo en la lactancia. Es continuo el hallazgo de que niños que han sido alimentados con leche materna tras el nacimiento, obtengan puntuaciones más altas en el cociente intelectual (CI) que niños no amamantados. Se cree que los ácidos grasos que aporta la leche materna sería clave en parte para explicar este hecho (Simopoulos, 2010).

A pesar de ello, el impacto de la suplementación con PUFA para el desarrollo cognitivo sigue siendo controvertido, aunque publicaciones recientes en niños entre los dieciocho meses y los seis años de edad, mostraron beneficios en niños que recibieron suplementos de PUFAs en la lactancia en comparación con niños que no los recibieron (Colombo et al., 2013; Jensen et al., 2010). Otros estudios, sin embargo, no han hallado efectos positivos (Campoy et al., 2012; Makrides et al., 2005; Schulzke et al., 2011). En la revisión sistemática de (Martinat et al., 2021) sobre alteraciones en el neurodesarrollo, no encontraba alteración en los resultados del neurodesarrollo tras la suplementación en la infancia, aunque también es cierto que la mayoría de los ensayos clínicos realizan las evaluaciones en torno a los dieciocho meses de edad (según las recomendaciones), edad a la que muchas de las capacidades cognitivas todavía no se han desarrollado (González y Visentin, 2016a).

7.2. Estado Materno y Fetal de Ácidos Grasos en la DMG

Las concentraciones totales de ácidos grasos, así como los porcentajes de los distintos ácidos grasos, tanto en plasma materno como en eritrocitos maternos, parecen estar alterados en pacientes con DMG. (Chen et al., 2021) han descrito un aumento de los ácidos grasos totales en suero de madres con DMG y en pacientes sin DMG, pero con intolerancia a los hidratos de carbono durante el embarazo, así como una correlación lineal entre la severidad de la hiperglucemia y los niveles de ácidos grasos en el tercer trimestre. El sobrepeso y la obesidad pregestacional en estas pacientes, tanto en los grupos con intolerancia a la glucosa como en el control, se relacionaron también con las concentraciones aumentadas de ácidos grasos (Chen et al., 2021).

En cuanto a los AGPI-CL, los niveles de AA y DHA parecen no estar alterados en las fracciones lipídicas plasmáticas en las pacientes con DMG, aunque sí en los lípidos de la membrana de los eritrocitos. Min et al., (2004) demostraron una reducción en los porcentajes de AA y DHA en los fosfolípidos de las membranas de eritrocitos en las gestantes con DMG (Min et al., 2004), al igual que ya se había notificado para la diabetes pregestacional (Tilvis y

Miettinen, 1985). La depleción de estos dos ácidos grasos fue mayor en gestantes obesas-DMG comparadas con gestantes delgadas-DMG y con gestantes obesas sin DMG Min et al., (2004). La disminución de los AGPI-CL podría explicarse por una disminución en la actividad desaturasa en los pacientes diabéticos. Tanto en modelos animales (Brenner et al., 2000), como humanos (Arisaka et al., 1991) se ha descrito una disminución en la actividad Δ -5 y Δ -6 desaturasa en pacientes diabéticas y aunque la actividad de estas enzimas es sensible a la acción de la insulina (Arisaka et al., 1991; Brenner et al., 2000), no se ha demostrado un compromiso de las mismas específicamente en la DMG (Tilvis y Miettinen, 1985). No obstante, otros autores no han encontrado una disminución de la actividad de las desaturasas en ratas diabéticas con estreptozina (Girón et al., 1999). Para valorar la influencia de la dieta en la disminución de estos ácidos grasos se llevó a cabo un estudio en pacientes con DMG en Corea del Sur, donde la dieta habitual contiene grandes cantidades de ω -3. Los perfiles de ácidos grasos plasmáticos y de eritrocitos fueron comparables a los obtenidos previamente en otra población de origen británica, lo que sugiere que la disminución en el AA y DHA de eritrocitos en la DMG se debe atribuir más bien a la enfermedad en sí misma, más que a otros factores como la raza, la obesidad o la dieta (Min et al., 2006).

Sin embargo, aunque las mujeres con DMG presentan porcentajes menores de AA y DHA en las membranas de eritrocitos (Min et al., 2004), sus niveles plasmáticos son normales e incluso superiores a los de las pacientes sanas (Min et al., 2004; Thomas et al., 2004), lo cual ha sido comunicado por diversos autores (Ghebremeskel et al., 2000; Thomas et al., 2004; Wijendran et al., 1999). No existe una explicación definitiva que aclare estos resultados. Puede ser debido a un aumento en el consumo, a la movilización o a la síntesis de los mismos promovida por la insulina. El control glucémico y el IMC pregestacional parecen ser predictores de los niveles de AA y DHA en los fosfolípidos plasmáticos en el tercer trimestre (Wijendran et al., 1999) tanto en pacientes sanas como en DMG.

A nivel fetal se ha descrito, una disminución en las concentraciones de AA y DHA en sangre de cordón de pacientes con DMG, tanto a nivel plasmático

como eritrocitario (Min et al., 2005; Prieto-Sánchez et al., 2019; Thomas et al., 2005; Wijendran et al., 2000). La disminución en estos porcentajes en los neonatos puede deberse a una disminución del aporte, a una alteración en la transferencia materno-fetal de nutrientes, a una alteración en el metabolismo fetal o bien a una combinación de todos ellos. Puesto que el feto puede sintetizar ácidos grasos saturados a partir de glucosa, los AGPI podrían disminuir de forma indirecta, ya que las concentraciones se expresan en % de unos respecto a otros. La disminución de AA y DHA en estos niños, podría consistir en un déficit relativo con respecto a otros ácidos grasos y no a una deficiencia absoluta en sus concentraciones. Sin embargo, los estudios realizados en mujeres embarazadas con DMG administrando ácidos grasos marcados con isótopos estables, han demostrado una transferencia menor de DHA a través de la placenta que en mujeres sanas (Pagán et al., 2013), lo que evidencia una reducción en la transferencia absoluta del nutriente, lo que podría afectar al neurodesarrollo infantil. Esta reducción en la transferencia de DHA se debe a la alteración en la estructura placentaria que ocurre en las placentas con DMG. Además, estudios posteriores han evidenciado un descenso en los niveles del transportador MFSD2a (Major Family superdomain 2^a) en placenta de mujeres DMG, que es un transportador selectivo de lisofosfolípidos y de DHA, lo que podría explicar la reducción del DHA en los hijos de madres diabéticas (Prieto-Sánchez et al., 2019).

Todo ello remarca la importancia de la suplementación con DHA en embarazadas con DMG para intentar que no se produzca el descenso de estos compuestos a nivel fetal. Hasta la fecha solo se dispone de 1 estudio clínico de intervención que haya analizado el efecto de la suplementación con DHA en mujeres con DMG. La suplementación durante el embarazo con 600 mg/d de DHA en mujeres con DMG desde la semana 24 (tras el diagnóstico de la DMG) mejoró el estado de DHA de la madre, pero no del feto en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, lo que sugiere que el tejido placentario en la DMG podría reducir el efecto de la suplementación con DHA en el feto (Min et al., 2016). En un estudio reciente de cohortes, el estudio NELA de programación de asma en la Región de Murcia, también indica que la suplementación materna con DHA (200 mg/d) se asoció con un mayor nivel de DHA en el suero materno

en embarazos complicados con DMG, pero no mejoró el estado de DHA del recién nacido en el subgrupo de DMG (análisis ajustado y sin ajustar) (Gázquez et al., 2021). No obstante, recientemente, un estudio randomizado controlado con placebo en diabéticas pregestacionales y suplementación con 120mg EPA+608 mg DHA/d desde el primer trimestre de embarazo, sí que mostró una mejora en los niveles de DHA tanto maternos como en cordón umbilical (Ivanisevic et al., 2021). Es posible que la administración del DHA desde el inicio de la gestación pueda mejorar los efectos de la suplementación en estas mujeres. En cualquier caso, es importante continuar con la suplementación con LC-PUFA tras el nacimiento, especialmente en hijos de madres con diabetes gestacional, ya que durante la gestación es difícil el aporte de estos nutrientes a través de la placenta.

No se dispone de datos del estado de DHA en hijos de madres con diabetes gestacional más allá del momento del nacimiento, por lo que es importante conocer si la posible alteración en el neurodesarrollo en niños de madres con diabetes gestacional se asocia con los niveles de DHA no solo al nacimiento sino en el momento de realización de las evaluaciones neurológicas

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este estudio coordinado, se pretende generar mayor conocimiento de las bases biológicas del deterioro cognitivo detectado según varios autores en los hijos nacidos de madres con diabetes gestacional.

Hipótesis: “La diabetes gestacional puede inducir cambios en la estructura placentaria y en la transferencia de nutrientes esenciales para el neurodesarrollo del feto, lo que podría afectar de una forma adversa a la programación del desarrollo neurológico de estos niños”.

Diversos estudios indican que los bajos niveles de DHA en la sangre de cordón de hijos de madre con DMG se asocian con peores puntuaciones de desarrollo en niños en el primer año de vida (He et al., 2021; Zornoza-Moreno et al., 2014). La evaluación del mantenimiento de estos efectos a largo plazo resulta de máximo interés, pues puede abrir el camino hacia una estrategia preventiva mediante la intervención nutricional durante la gestación en madres con riesgo de desarrollar diabetes gestacional, o tal vez una suplementación durante la lactancia, permitiendo a la industria modificar y mejorar los suplementos nutricionales durante la gestación y la lactancia.

El objetivo general de este proyecto es:

- Evaluar posibles diferencias en el neurodesarrollo, en niños de 8 años nacidos de madres con diabetes gestacional, respecto a los nacidos de madres sanas y buscar biomarcadores precoces y persistentes del neurodesarrollo en las primeras etapas de la vida.

Los objetivos específicos serán los siguientes:

- Evaluar el efecto de la diabetes gestacional en la composición corporal de los niños/as a los 8 años de edad.
- Evaluar la influencia de la diabetes gestacional materna, en el desarrollo neuropsicológico de sus hijos/as a los ocho años.
- Evaluar el efecto de la diabetes gestacional materna sobre el perfil de ácidos grasos en la mucosa oral del niño.
- Analizar si el DHA al nacimiento o a los 8 años es predictor del neurodesarrollo en hijos de madres con DMG.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del Estudio

El estudio “Búsqueda de Marcadores Precoces del Neurodesarrollo en Hijos de Madres con Diabetes Gestacional” (GD-Brain) en el que se enmarca la presente Tesis Doctoral, es un estudio longitudinal prospectivo observacional de una cohorte “madre-hijo” financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 2015-69265-C2-1-R), consistente en la re-evaluación del neurodesarrollo y de la microbiota intestinal en niños nacidos de madres con diabetes gestacional a los 8 años de edad frente a un grupo de control de madres sanas normopeso. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia y el Comité de Ética de la Investigación Clínica de la Junta de Andalucía, Granada (España), y siguió los principios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Williams, 2008).

2. Sujetos

En el presente estudio se han incluido 156 parejas de madres y sus hijos a los 8 años \pm 6 meses de edad procedentes de 2 cohortes (49 parejas madre-hijo de la cohorte DMG de Murcia y 107 parejas madre-hijo de la cohorte PREOBE (Berglund et al., 2016; Campoy et al., 2008) de la Universidad de Granada):

La cohorte de Murcia se inició entre 2008-2011 en el Servicio de Ginecología del Hospital Virgen de la Arrixaca y constaba 70 madres embarazadas de las cuales 21 eran embarazadas sanas controles y 42 madres que desarrollaron diabetes gestacional. Estas madres y sus hijos fueron citados y evaluados de nuevo entre noviembre de 2016 y febrero de 2020 en el marco

del Proyecto GD-Brain, cuando los niños tuvieron los 8 años \pm 6 meses de edad. De las 70 parejas de madres e hijos contactadas, finalmente participaron en el presente estudio 49 de la cohorte de Murcia (23 controles y 26 hijos de madres con DMG). La pérdida de 21 casos de la población de estudio fue debida a: 1 fallecimiento del menor, 9 desistieron de participar nuevamente en el seguimiento, 4 por cambio de residencia y 7 por imposibilidad de contacto.

Las características del estudio PREOBE han sido publicadas por Berglund et al., (2016). Desde el Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada, se contactó con 116 parejas de madres y sus hijos de 8 años \pm 6 meses de edad, participantes en el estudio PREOBE, 64 nacidos de madres sanas normopeso y 52 de madres que desarrollaron diabetes gestacional. La muestra era representativa de las condiciones socioeconómicas actuales. De los 116 niños contactados de nuevo entre noviembre de 2016 y febrero de 2020, finalmente participaron en el estudio 107, de los cuales 58 eran del grupo control y 49 eran hijos de madres con diabetes gestacional.

Así pues, en el estudio han participado finalmente 156 niños, de los cuales 80 niños eran hijos de madres con diabetes gestacional y 76 niños habían nacido de madres sanas normopeso, lo cual supone una re-evaluación del 87% de la muestra inicialmente contactada.

El tamaño mínimo de muestra fue estimado en 63 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia de 0,5 DE en la variable principal (test neurodesarrollo) con una potencia del 80% y un $\alpha < 0,05$. Considerando una tasa de abandono del 25%, se requeriría como mínimo un total de 157 sujetos (Timby et al., 2014). Dado que para la presente propuesta de estudio se cuenta con un total de 80 niños nacidos de madres sanas normopeso y 76 hijos de madre diabética, el tamaño muestral obtenido es acorde a los planteamientos de potencia estadística prevista.

3. Protocolo Experimental

Durante el proceso de evaluación tanto de madres como de sus hijos se realizaron numerosas exploraciones tal y como se describe en la Figura 10. La visita se dividió en dos sesiones para realizar la exploración y toma de muestras de los sujetos evitando que los sujetos se agotaran.

En la **Visita 1**, se tomaron muestras de mucosa oral de los niños y se realizaron pruebas sobre neurodesarrollo e inteligencia tales como K-BIT, electroencefalografía (Biosemic) con tareas programadas a través del software e-prime® en dos tareas diferentes (Go - no Go, y de reconocimiento), evaluación neuropsicológica a través de la Batería Computarizada de Evaluación Neuropsicológica Infantil (BENCI), y test de resiliencia. También se procedió a medir la tensión arterial de los niños, así como un control del peso y porcentaje de grasa a través de bioimpedancia. Finalmente, se le entregó un “reloj actímetro” para el registro del sueño de los niños, que monitoriza la temperatura cutánea y la actividad en niños a nivel de la muñeca, en la mano no dominante, y que los menores debían llevar de manera continua durante una semana, mientras mantenían su rutina normal diaria.

Mientras un evaluador realizaba con el menor las tareas anteriores, la madre tras la explicación del protocolo de evaluación y la firma de consentimientos informados y protección de datos, también debía cumplimentar unos cuestionarios que o bien versaban sobre ella misma: datos socioeconómicos, inteligencia (Factor G), actitud ante la alimentación (EDI-II), peso, talla y bioimpedancia; o hacían referencia a comportamientos y hábitos del menor: cuestionarios sobre actividad física, sueño, temperamento, salud, alergias, y conducta (cuestionario CBCL).

GD-BRAIN		PROTOCOLO 8		
Registrado por:		Codificación:		
Visita 1				
NIÑOS				
1	Batería neuropsicológica (BENCI) 45 min	SI	NO	Entrega resultados a los padres en el día
2	ERP BIOSEMIC 45 min	SI	NO	
3	Test de inteligencia de Kaufman K-BIT 20 min	SI	NO	Entrega resultados a padres (día 2) Papel
4	Toma muestra mucosa oral niño/a 5 min	SI	NO	Motivo no:
7	Bioimpedancia niño/a 10 min	SI	NO	Tanita y Tallímetro
8/24	Colocación brazalete y firma 10 min	SI	NO	Motivo no:
16	Medida tensión arterial niño/a 5 min	SI	NO	Motivo no:
MADRES				
9	Consentimiento GD-Brain 5 min	SI	NO	Motivo no:
5	Cuestionario EDI-II 5 min	SI	NO	Papel
11	Pasar Factor G madre 20 min	SI	NO	Papel
12	Encuesta socioeconómica 5 min	SI	NO	Online
13	Pasar cuestionario actividad física 10 min	SI	NO	Online
14	Pasar cuestionario sueño 10 min	SI	NO	Online
15	Pasar CBCL papel y Temperamento 25 min	SI	NO	CBCL papel y temperamento Online
16	Peso y talla padre y madre, bioimpedancia 10 m	SI	NO	Meter dato en cuestionario 16 de salud
16	Pasar cuestionario salud, alergias 5 min	SI	NO	Motivo no: Papel
17	Pasar cuestionario hábitos alimentarios (HA) 5 min	SI	NO	Papel. Se entrega y devuelve cumplimentado el 2º día
18	Entrega registro dietético 3 días 2 min	SI	NO	Papel. Se entrega y devuelve cumplimentado el 2º día
20	Entrega bote muestra heces niño/a 3 min	SI	NO	Motivo no:
6/30	Entrega bote de muestra de orina niño/a 10 min	SI	NO	Motivo no:
Visita 2 (La visita 2 se realizará a los 7-10 días tras la visita 1.)				
Fecha:				
NIÑOS				
21	Resonancia magnética 45 min	SI	NO	Motivo no:
22	Antropometría niño/a 10 min	SI	NO	Papel
MADRES				
23	Cuestionario del ACTIVÍMETRO 5 min	SI	NO	Papel
22	Perímetros cintura y cadera maternas 10 min			Si posible
24	Consentimiento RMN 5 min	SI	NO	Motivo no:
25	Recogida y comprobación actímetro 10 min	SI	NO	Motivo no:
26	Recogida/revisión registro dietético 5 min	SI	NO	Motivo no:
27	Cuestionario CFCA 10 min	SI	NO	Papel
28	Recogida muestra heces/orina de la Visita 1 5 min	SI	NO	Motivo no:
30	Recogida muestra mucosa 2 5 min	SI	NO	Motivo no:

Figura 10. Protocolo de evaluación

Finalmente, al finalizar la primera sesión, se le facilitaba un registro dietético de tres días a los padres para que pudieran anotar los alimentos ingeridos por el menor a lo largo de la semana siguiente, así como un cuestionario sobre frecuencia de consumos de alimentos (CFCA) del menor. Además, se proveía a las madres de una nevera con dos duquesitas en el interior con cargadores de frío, con el fin de que las madres pudieran recoger muestras biológicas de heces y orina de los menores para poder entregarlas en la siguiente sesión de evaluación.

En la **Visita 2** se recogieron y comprobaron que estuvieran bien cumplimentados tanto el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos del niño (CFCA) como el registro dietético, se recogieron la muestra de heces, y orina del niño, así como el actímetro del reloj. Tanto a la madre como al menor se le realizaron en la segunda visita una evaluación antropométrica detallada. Se facilitaron a la madre los resultados de sus hijos de algunos cuestionarios realizados en la primera visita, para finalmente realizar una resonancia magnética al menor sin utilizar ningún tipo de sustancia como contraste.

4. Materiales Utilizados

4.1. Cuestionarios Sociodemográficos y de Salud

Las madres cumplimentan un cuestionario de diseño propio para el estudio, elaborado a partir de las características más destacables, reseñadas en la literatura científica, tales como el nivel de estudios, exposición a tabaco, nivel de salario, haber padecido enfermedades previas al momento del estudio por parte de los menores, o como controlaron la diabetes gestacional, en el caso de pertenecer al grupo experimental, así como una duración de la lactancia mayor a cinco semanas, ya que estudios previos muestran que recibir leche materna durante un mes, no afecta al riesgo de obesidad entre otras variables (Harder et al., 2005).

4.2. Evaluación del Factor G en los Madres

El Factor G de Cattell y Cattell, (1994), trata de una prueba de inteligencia no verbal, que valora la capacidad intelectual de los sujetos para relacionar formas y figuras, independientemente del nivel cultural, capacidad verbal, o nivel educativo. La escala 3 forma A que es la usada en esta tesis, está diseñada para adultos con un nivel educativo relativamente elevado (personas con estudios medios o universitarios) y está formada por cuatro subtest: series, clasificación, matrices y condiciones, donde se nos presentan ítems ordenados en orden creciente de dificultad, poniendo en juego operaciones cognitivas de identificación, semejanzas perceptivas, seriación, clasificación, matrices y comparaciones, presentando una duración total de la prueba de 12 minutos y 30 segundos, lo que permite estimar la inteligencia en un muy breve espacio de tiempo, con un adecuado índice de fiabilidad con valores $r = 0,69$ y $r = 0,83$ en función de la edad (Figuras 11-14).

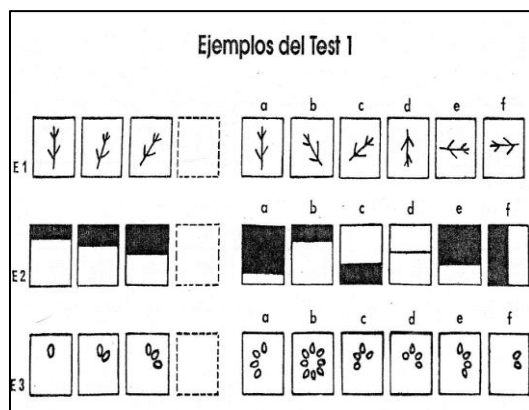


Figura 111. Ítems de ejemplo subtest "Series", Test 1 del Factor "g" de Cattell (1994).

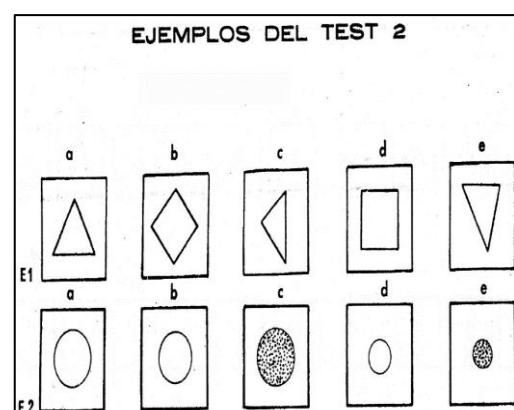


Figura 12. Ítems de ejemplo subtest "Clasificación", Test 2 del Factor "g" de Cattell (1994).

"Series", es un test compuesto por las clásicas series progresivas, que están incompletas, teniendo como objetivo seleccionar la respuesta correcta entre seis posibles opciones, que permite continuar de manera más lógica la serie. Tiene 13 ítems y un tiempo para realizarse máximo de 3 minutos.

"Clasificación", es un test que consta de figuras en las que se ha de seleccionar cuales son las dos figuras que no coinciden o no concuerda con las

características más relevantes del resto de estímulos. Cuenta con 14 ítems y con 4 minutos como tiempo máximo para su realización.

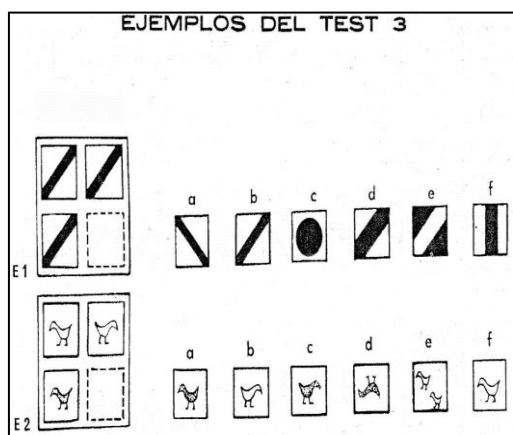


Figura 12. Ítems de ejemplo subtest “Matrices”, Test 3 del Factor “g” de Cattell (1994).

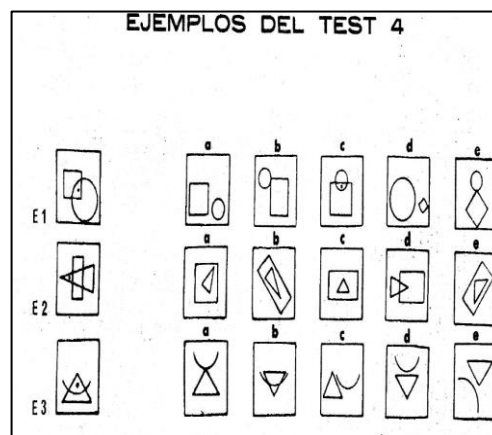


Figura 14. Ítems de ejemplo subtest “Condiciones”, Test 4 del Factor “g” de Cattell (1994).

“*Matrices*”, nos presenta una matriz de dibujos que tenemos que completar mediante una de las cinco soluciones propuestas. Con 13 ítems, tiene un tiempo máximo para su realización de 3 minutos.

Finalmente “*Condiciones*”, consiste en elegir cual es la figura que cumple la misma condición que muestra el cuadro de referencia. Es el más corto de todos con 10 ítems y dos minutos y medio como tiempo máximo de ejecución.

La puntuación final única, obtenida de la suma de los 50 ítems que componen los cuatro subtest, sería la estimación del factor g de los sujetos, aportando con cociente intelectual (CI), que mediría la inteligencia de tipo “fluido”, con una puntuación media de 50 y una desviación típica de 20.

4.3. Evaluación Antropométrica y Medida de Tensión arterial.

Para la obtención de los datos antropométricos de peso y talla del menor, así como la cantidad de masa grasa, y su porcentaje del peso, se utilizó un analizador corporal de la marca Tanita® modelo DC430 MA S a través de la

impedancia bioeléctrica. Al igual que sus hijos, las madres fueron pesadas y medidas para la obtención de su IMC.

Se contó también con la ayuda de un facultativo con experiencia, que midió los diferentes niveles de tensión arterial de los niños/as, así como sus pulsaciones por minuto.

4.4. Evaluación Dietética de los Niños

Para la valoración de la ingesta dietética de los niños se han utilizado dos métodos diferentes, uno retrospectivo: un cuestionario validado de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), así como un método prospectivo: el registro dietético de 3 días consecutivos (RD3) siendo ambos administrados a los padres para su cumplimentación.

El registro o diario dietético consiste, en que la madre del niño anote todos los alimentos y bebidas consumidos por su hijo/a en 3 días, uno de los cuales debe ser sábado o domingo, sin olvidar los que haya tomado entre horas (refrescos, aperitivos, caramelos...).

Cada día está dividido en 6 apartados: Desayuno, Media mañana, Comida, Merienda, Cena y Otros teniendo también que indicar la cantidad de los alimentos consumidos, es decir, lo que de verdad se toma el niño, no lo que se le prepara, calculándolo con la mayor aproximación posible.

Este método ha sido considerado tradicionalmente como el “gold estándar” para validar otros métodos de valoración de ingesta de alimentos (Martin-Moreno y Gorgojo, 2007), fundamentalmente por la precisión de la medida de la ingesta, aunque no permite conocer otros consumos no registrados más allá de los tres citados días ya que los patrones de ingesta habitual pueden ser cambiados o influenciados por el periodo de registro (Ortega et al., 2015).

Por otro lado, el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA), es una de las encuestas dietéticas más empleadas, al ser un sistema sencillo, aunque presenta la desventaja de que es complejo y largo de contestar, requiriendo de una adecuada anamnesis de quien cumplimenta el cuestionario (Goni et al., 2016).

El cuestionario contempla 18 grupos de alimentos diferentes, a saber:

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| 1. Lácteos | 10. Pescados y Mariscos |
| 2. Cereales y Derivados | 11. Conservas de Pescado |
| 3. Verduras y Hortalizas | 12. Aceites y Grasas |
| 4. Frutas | 13. Bollería y Repostería |
| 5. Frutos Secos | 14. Azúcar y Derivados |
| 6. Legumbres | 15. Aperitivos Salados |
| 7. Huevos | 16. Salsas |
| 8. Carnes | 17. Precocinados |
| 9. Embutidos y Fiambres | 18. Bebidas |

En él, la madre debe anotar la frecuencia con la que estos alimentos es consumido por su hijo/a, así como el número de raciones que el/la niño/a come en cada toma (Figura 15).

	Una ración equivale a:	Raciones consumidas cada vez	Nunca	Veces/día			Veces/semana				Veces/mes					
				1	2	3	1	2	3-4	5-6	1	2	3			
1.LÁCTEOS													Nunca			
1.1. Leche entera	1 vaso		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2. Leche semidesnatada	1 vaso		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.3. Leche desnatada	1 vaso		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.4. Leche condensada	1 cucharada		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.5. Otros tipos de leche	1 vaso		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.6. Batidos	1 vaso o brick		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 15. Extracto del cuestionario CFCA.

Para evaluar la energía y nutrientes de cada alimento se utilizó el programa informático “Alimentación y Salud 2.0” diseñado por el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Granada, Versión AyS 2.0 (BitASDE General Médica Farmacéutica, Valencia, España).

4.5. Evaluación de la Actividad Física de los Niños.

Se realizaron preguntas a las madres respecto a la **Actividad Física** de sus hijos mediante dos cuestionarios diferentes validados y traducidos al español para niños de 8 años. Por un lado, el PAQ-C que pregunta por los últimos 7 días, y por otro lado el FELS PAQ que abarca la actividad realizada por el niño/a durante el último año. A los patrones obtenidos mediante los cuestionarios se añadió el uso de métodos objetivos, tales como un sensor de actividad.

4.5.1. Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C)

El Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQ-C - Kowalski et al., 1997), es un cuestionario específico para población infantil (entre 8 y 14 años), autoadministrado por los padres, que fue desarrollado para evaluar los niveles generales de actividad física de los niños/as a lo largo del año de la escuela primaria, en ítems de tipo Likert con cinco opciones de respuesta, donde se les pregunta a los padres por la actividad realizada por sus hijos durante los últimos 7 años. Cuenta con una adaptación al español, así como un estudio de su fiabilidad muy reciente, demostrando buenas propiedades psicométricas (Manchola-González et al., 2017).

4.5.2. Fels Physical Activity Questionnaire for Children (FELS)

El Fels Physical Activity Questionnaire for children (FELS - (Treuth et al., 2005) es un cuestionario de ocho ítems que contiene tres preguntas “abiertas” para las cuales el participante enumera las actividades y se obtiene la frecuencia de participación para cada actividad. Las cinco preguntas restantes utilizan una escala de Likert para evaluar la actividad físicas actividades enumeradas en las preguntas "abiertas" del Fels PAQ para niños se clasificaron como de intensidad baja, moderada o alta según los valores MET utilizados para adultos (Treuth et al., 2005).

Dada la psicometría moderada del FELS PAQ en niños, el cuestionario es útil porque puede evaluar varios componentes de la actividad, específicamente ocio, deporte, trabajo y actividades totales. Cada uno de estos componentes puede ser útil para quienes desarrollan y realizan estudios de intervención.

4.5.3. Uso de Acelerómetros para la Medición de la Actividad y Sueño

Para el registro de la actividad/sueño, se ha utilizado un acelerómetro modelo GENEactiv (Figura 16), modelo básico de la compañía Activinsights Ltd.,(Cambridge, Reino Unido), que presenta unas características tales como su ligereza (solo pesa 16 gramos), ser impermeable y presentar datos brutos sobre la aceleración en 3 ejes, que permiten medir tanto la intensidad de la actividad física, como el ciclo sueño/vigilia, contando también con un sensor para mediciones de luz (fotodiodo de silicio, capaz de registrar longitudes de onda de 400 a 1100nm), y otro sensor para medir la temperatura cutánea del sujeto (termistor activo lineal con un rango de 0 a 60°).



Figura 16. Acelerómetro GENEactiv

Cuenta con 0,5 Gb de capacidad para almacenar los datos, que le permiten almacenar datos por un máximo de 45 días si las mediciones son a 10Hz, hasta 7 días a 100Hz, ininterrumpidamente durante las 24 horas del día.

Los datos se descargan haciendo uso de la basa de carga USB 2.0, a través del software GENEactiv (versión 3.2) propio de la marca, que arroja un archivo .bin que es procesado posteriormente en una macro de código abierto

en “epochs” de 60 segundos (v5.1; GENEactiv - (Activinsights Ltd., 2016). Que permite un posterior análisis de los datos.

El sistema tiene una excelente confianza y validez de criterio en niños ampliamente demostradas en niños mayores de ocho años con $r = 0,91$. (Phillips et al., 2013; Rowland et al., 2014).

Además, el software geneactiv, permite exportar datos de la actividad física de los sujetos expresados en MET. Un equivalente metabólico (1 MET) es la cantidad de energía (oxígeno) que el cuerpo utiliza cuando se está sentado tranquilamente (por ejemplo, leyendo un libro) que corresponde a 3,5 ml O₂/Kg x min, que es el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales. Por otra parte, la intensidad se puede describir como un múltiplo de este valor. Cuando decimos que una persona está haciendo un ejercicio con una intensidad de 10 METs, significa que está ejerciendo una intensidad 10 veces mayor de lo que haría en reposo. Así, los METs se emplean con el fin de poder comparar el coste energético de distintas actividades. Los valores entre 1 y 3 son considerados como actividades de intensidad leve, entre 3 y 6 actividad moderada y, más allá de 6 vigorosa.

4.6. Instrumentos para medir el Neurodesarrollo

4.6.1. Child Behavior Checklist (CBCL)

El Child Behavior Checklist (CBCL; - (Achenbach y Rescorla, 2001), es una escala de valoración estructurada y autoaplicada, sobre niños y adolescentes, informada por padres. Está ideada para evaluar problemas comportamentales, emocionales y competencias sociales a lo largo de la infancia en los diferentes rangos de edad desde los 6 hasta los 18 años de edad.

Para el desarrollo de la misma, Achenbach se basó en el enfoque psicométrico-dimensional, por lo que los distintos ítems que conforman la prueba han sido sometidos a un análisis factorial de componentes principales, con el

propósito de agrupar los “síntomas-ítems” que coexisten, obteniendo como resultado ocho síndromes empíricos, denominados de primer orden o “banda estrecha”: *ansiedad/depresión*, *retramiento/depresión*, *quejas somáticas*, *problemas sociales*, *problemas de pensamiento*, *problemas de atención*, *comportamiento antinormativo/desafiante* y *comportamiento agresivo*. A su vez, los análisis factoriales de segundo orden sobre los ocho síndromes obtenidos, arrojan dos categorías/patrones generales de carácter psicopatológico (“banda amplia”), *síndrome internalizado* y *síndrome externalizado* (Figura 17). Finalmente, todos los síndromes pueden agruparse en una puntuación total de escala.

El instrumento está compuesto por dos partes. La primera de ellas nos permite valorar habilidades o competencias deportivas, sociales y académicas, así como rutinas y percepciones del menor. Por otro lado, la segunda parte se encuentra formada por 118 ítems, mediante una escala tipo Likert, que evalúan problemas conductuales y emocionales y que permiten tres opciones de respuesta (0 = nunca o casi nunca, 1 = a veces cierto, 2 = cierto muy a menudo).

Debido a la estandarización del instrumento, se han podido establecer comparaciones entre rangos de variación interculturales permitiendo identificar efectos asociados al género y la edad (Andrade et al., 2010). Además, en un estudio llevado a cabo por Rescorla et al., (2007) con el fin de probar la consistencia interna de cada una de las escalas del CBCL en 24 países, pudieron constatar valores similares a los obtenidos por Achenbach en (1991) en las 11 escalas descritas anteriormente en las distintas culturas.

En referencia a la fiabilidad de la prueba Achenbach, (1991), obtuvo correlaciones para las escalas de problemas de comportamiento correlaciones de entre 0,80 y 0,89 a excepción aislamiento en chicos ($r = 0,75$) y para problemas de pensamiento en chicas ($r = 0,63$). Resultados similares se encuentran en población española, con valores entre 0,71 y 0,99 (Alcántara et al., 2013; Fernández, 2014).

Finalmente, las correlaciones obtenidas al analizar el acuerdo entre informadores, concuerdan moderadamente en estudios en los que se comparan cuando la fuente de información es el menor o sus padres. Clarke et al., (1992) hallaron acuerdos moderados entre madre y adolescentes ($r = 0,43$, $n = 631$); madres y padres ($r = 0,53$, $n = 316$) y bajos entre padres y adolescentes ($r = 0,29$, $n = 369$).

Debido a las adecuadas propiedades psicométricas, su amplio espectro evaluado, y su estructura probada en distintos países y culturas, justifica que se haya decidido utilizar el CBCL como instrumento para detectar posibles dificultades emocionales y comportamentales en los niños/a evaluados en este presente estudio.

Factores de 1er orden	Factores de 2º orden
<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad/depresión • Retraimiento/depresión • Quejas somáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatología internalizante
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Conducta disruptiva ➤ Comportamiento agresivo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sintomatología externalizante
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Problemas sociales ❖ Problemas de sueño/obsesiones ❖ Problemas de atención ❖ Otros problemas 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Otros

Figura 17. Factores de 1er orden y 2º orden de la prueba CBCL 6 a 18.

4.6.2. Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ)

El Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ), es un cuestionario dirigido para menores de edad que va desde los 2 hasta los 18 años desarrollado por (Chervin et al., 2000), y con una versión española de (Tomás et al., 2007). Consta de 95 ítems, agrupados en 3 bloques: A. Conducta durante la noche y mientras duerme (52 ítems); B. Conducta durante el día y otros problemas posibles (25 ítems) y C. Síntomas de TDAH (18 ítems); y que evalúan además de los problemas respiratorios relacionados con el sueño, otros síntomas tales como los ronquidos, somnolencia diurna, insomnio, parasomnias, movimientos

esporádicos además de los citados síntomas relacionados con el TDAH según el manual de diagnóstico DSM-IV-TR.

Cada ítem se responde con “sí” o “no” aunque hay una opción para indicar que “no sabe” la respuesta o que tiene dudas de si se da la conducta preguntada, con excepción de los ítems sobre el TDAH que utiliza una escala tipo Likert con cuatro opciones de respuesta (“nunca” – “A veces” – “A menudo” – “casi siempre”), y ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas. (Tomás et al., 2007)

4.6.3. Test de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)

El test de Inteligencia de Kaufman o K-BIT, (Kaufman y Kaufman, 1990) es una prueba de screening, aplicable desde los 4 a los 90 años, de rápida aplicación, (los autores informan de un periodo de entre 15 y 30 minutos para su realización) y de fácil corrección, que arroja una medida general de la inteligencia sin necesidad de realizar una prolongada evaluación, con adecuadas propiedades psicométricas.

Con una última revisión en el año 2000 llevada a cabo por Cordero y Calonge en España, el K-BIT, aporta una medida de inteligencia general, a través de dos medidas diferentes.

Para medir dichos constructos el K-BIT se divide en dos subtest: Por un lado estaría el subtest de Vocabulario que a su vez consta de dos partes, *Vocabulario Expresivo* y *Definiciones* (Figuras 18,19) para medir la “inteligencia cristalizada” (habilidades verbales relacionadas con el aprendizaje escolar) y por otro lado el subtest de *Matrices* (Figuras 20,21) para medir la “inteligencia fluida” (habilidades no verbales, así como la capacidad de poder resolver problemas novedosos, a partir de la capacidad del sujeto de percibir relaciones y completar analogías). Contando ambas pruebas con puntos de inicio diferentes en función de la edad del sujeto, ya que los distintos ítems se encuentran ordenados en orden creciente de dificultad.

La prueba de Vocabulario Expresivo cuenta con 45 ítems y consiste en responder con cuál es el nombre de diferentes dibujos que se muestran uno a uno, (embudo, cangrejo, candado, calculadora, enchufe, pinzas...) siendo objetos cercanos a la experiencia del sujeto.

Definiciones (solo aplicable a partir de 8 años), versa sobre una prueba de tipo “adivinanza”, donde se ofrecen dos pistas al sujeto: una definición o frase relacionada con esa palabra, junto con letras que componen dicha palabra.

La puntuación total del subtest Vocabulario sería la suma de las dos anteriores pruebas.



Figura 13. Ejemplo de ítem de Vocabulario Expresivo. Tomada de Kaufman y Kaufman 1997).

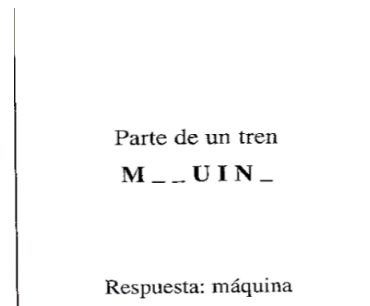


Figura 19. Ejemplo de ítem de Definiciones. Tomada de Kaufman y Kaufman 1997).

El subtest Matrices, se compone de 48 elementos contruidos con series de dibujos y con figuras abstractas, (convirtiendo en un test libre de influencia cultural), que engloba varias tareas relacionadas con el razonamiento lógico no ve verbal y espacial, tales como ejercicios de analogías entre figuras o completar

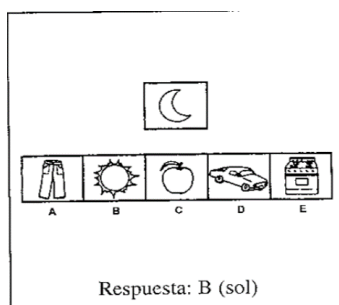


Figura 14. Ejemplo de ítem de analogía de Figuras. Tomada de Kaufman y Kaufman 1997).

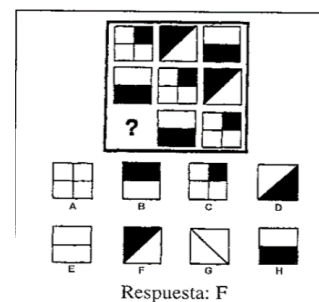


Figura 21. Ejemplo de ítem de completar diseño. Tomada de Kaufman y Kaufman 1997).

un diseño espacial al que le falta una pieza para completarlo entre varias similares.

Hay que destacar que, en su versión en castellano, presenta unas notorias propiedades psicométricas, presentando una buena fiabilidad, validez concurrente y de constructo. Obteniendo en Vocabulario Expresivo un coeficiente de fiabilidad test-re-test de 0,95, de 0,91 para su segunda parte de Definiciones, siendo para el subtest completo de Vocabulario de 0,94, y para el subtest de Matrices sería de 0,86 y finalmente para el CI compuesto de 0,98.

En cuanto a la validez externa, el K-BIT a pesar de tratarse un test breve de Screening muestra adecuación con otros instrumentos más completos, mostrando una correlación de 0,80 con el CI del WISC-R y de 0,75 con el del WAIS-R.

4.6.4. Batería de Evaluación Neuropsicológica Computarizada Infantil (BENCI)

La Batería de Evaluación Neuropsicológica Computarizada Infantil / BENCI, (Cruz-Quintana et al., 2013), permite evaluar seis dominios neuropsicológicos: Velocidad de procesamiento, coordinación visomotora, atención, memoria, lenguaje y función ejecutiva (Figura 22).

Dominio	Área	Prueba BENCI
Velocidad procesamiento		Test de tiempo de reacción simple
Coordinación visomotora		Visomotor y visomotor alterno
Atención	Mantenida	Ejecución continua
	Selectiva	Stroop Espacial
Memoria	Verbal	Memoria Verbal (inmediata y retardada)
	Visual	Memoria Visual (inmediata y retardada)
Lenguaje	Comprensión	Compresión verbal (imágenes) Compresión verbal (figuras)
	Producción	Fluidez Fonética y semántica
Función ejecutiva	Actualización/ monitorización	Memoria de trabajo
		Razonamiento abstracto
		Fluidez Semántica
	Inhibición/ impulsividad	Go- no go
	Flexibilidad	Visomotor alterno
		Stroop espacial
Planificación	Parque atracciones	

Figura 22. Áreas Neuropsicológicas y sus respectivas pruebas

Para ello contiene 14 pruebas neuropsicológicas, que lleva de 60 a 70 minutos para cumplimentarla en su totalidad, para evaluar a menores de entre 7 y 17 años. Contando en este momento adaptación y validación al castellano (Ecuador) y a la lengua árabe, en estos momentos se está realizando la validación a población española.

Se realiza mediante una Tablet (Figura 23), en la que van apareciendo los estímulos y el menor ha de reacción en función de la tarea presentada en dicho momento. Tareas que son administradas para todos los sujetos en el mismo orden, establecido siguiendo las recomendaciones de Lezak et al., (2004).

De las dieciséis diferentes pruebas que componente la BENCI (Figura 22), para este estudio se seleccionaron los ocho siguientes:

Visomotor: Test que consiste en conectar una seria de números alojados en rectángulos y desordenados a lo largo de la pantalla, en orden creciente, teniendo que tocar éstos de uno en uno. Se mide el tiempo total tardado en completar la tarea en ms.

Memoria verbal: Se escucha una serie de palabras, teniendo que memorizar las máximas posibles. Después de escuchar la secuencia debe decir cuantas palabras recuerda. Siendo el número de palabras recordadas la variable medida.

Ejecución continua: Tarea en la que aparecen series de letras una detrás de otra en la pantalla, teniendo que tocarla el niño cuando aparezca en el estímulo correcto (que aparezca una A después de una X), siendo el resto de las letras elementos distractores. Las variables medidas serían el tiempo de respuesta (TR) en milisegundos, y el número de respuestas correctas (RA).

Visomotor alterno: Test en el que el menor debe conectar dos series de manera alternas cada una de ellas (animales y frutas). La variable medida es el tiempo en completar la tarea en milisegundos.

Memoria verbal ensayo retardado: Es este caso el menor debe repetir el número de palabras que recuerda de la prueba “memoria verbal”. Tras este se le presenta una lista de palabras, siendo la mitad de ellas palabras que aparecieron en la serie anterior, teniendo el menor que responder si esa palabra, apareció o no en la prueba de “memoria verbal”.

Memoria de trabajo: En este test, el niño escucha secuencias de números y colores de manera alterna, que luego debe repetir, pero de manera separada, números primero y luego colores o al revés. La variable medida es el número total de RA.

Go – No Go: Durante el test, dos elementos aparecen de modo alternativo (una silueta de un oso y un delfín). En la primera parte de la prueba, el niño solo debe tocar la pantalla cuando aparece uno de los dos estímulos. Después en un momento inespecífico de la prueba, la Tablet emite un sonido que modifica la consigna, pues el estímulo al que debe reaccionar el menor ahora (tocando la pantalla) es el contrario al que estaba reaccionando hasta ahora. Las variables medidas son nuevamente el TR y las RA.

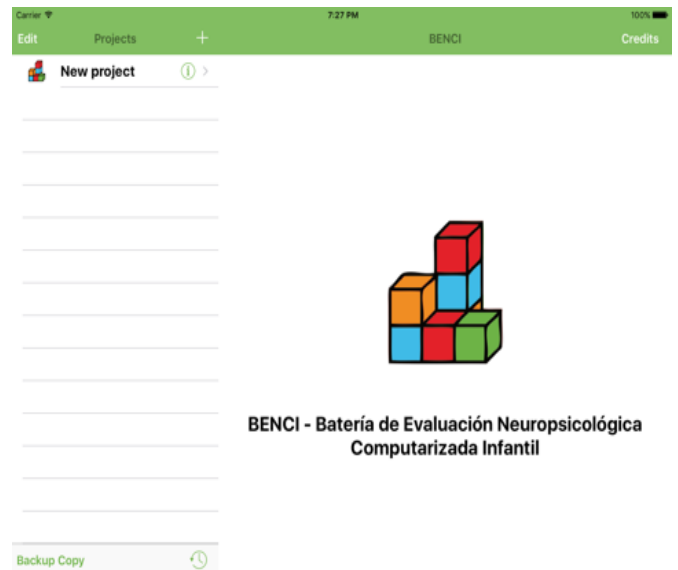


Figura 23. Captura de Pantalla de inicio de la BENC I a través de la Tablet

Tiempo de Reacción: Test en el que el niño tiene que tocar la pantalla, cada vez que aparece un símbolo (+) en el centro de la misma. Se mide el TR en ms.

Aunque aún no se encuentra validada en población española, estudios anteriores muestran que la BENC I en su versión en castellano, muestra valores de fiabilidad similares al de adaptaciones previas con alfas de Cronbach`s que oscilan desde el 0,77 hasta el 0,96 (Fasfous et al., 2015)

4.6.5. Emotionality Activity and Sociability Temperament Survey (EAS)

El cuestionario de evaluación de temperamento infantil (EAS) de Buss y Plomin, (1984), es un cuestionario autoaplicado por madres respecto al comportamiento de sus hijos, que está compuesto por 20 ítems de escala tipo Likert con 5 opciones de respuesta cuyas opciones oscilan entre 1 *poco característico del niño* y 5, *muy característico del niño*. En español tenemos la adaptación llevada a cabo por Bobes et al., (2011) que establece que la versión española del EAS, es útil y fiable para la medida del temperamento en la infancia.

El cuestionario EAS es la escala más utilizada en estudios de genética sobre el estudio del temperamento, cubriendo un amplio rango de edad, ya que abarca desde la primera infancia hasta la adultez, y al centrarse en los rasgos de personalidad de aparición temprana y heredados, ha demostrado proporcionar una medida estable del temperamento a lo largo del ciclo vital. Mide tres componentes básicos del temperamento, el cual está compuesto cada uno por 5 ítems (siendo 6 de ellos invertidos): ¹*emocionalidad*, ²*actividad* y ³*sociabilidad*, subdividiéndose éste en dos subcomponentes más ^{3a}*timidez* y ^{3b}*sociabilidad*. Dimensiones básicas propuestas teóricamente por los autores, ¹*emocionalidad*, entendida como la tendencia a activarse fácil e intensamente; ²*actividad*, en referencia a la preferencia sobre nivel de actividad y velocidad de acción, habitual del menor; ³*sociabilidad*, como tendencia a preferir la presencia de los demás más que estar en solitario; y ⁴*timidez*, como evitación o inhibición antes las situaciones sociales novedosas. Este test muestra unas adecuadas propiedades psicométricas avaladas con niveles de fiabilidad inter-evaluador y consistencia interna satisfactorios (alfa de Cronbach de 0,78).

4.6.6. Temperament in Middle Childhood Questionnaire (TMCQ)

El Temperament in Middle Childhood Questionnaire (TMCQ) (Simon y Rothbart, 2004), es un cuestionario que mide el temperamento en menores de 7 a 10 años, preguntando a los padres por el comportamiento de sus hijos en una serie de situaciones cotidianas. Presenta índices de fiabilidad que oscilan entre 0,621 y 0,887 (Ato et al., 2020) y consta de 160 ítems de tipo Likert, con cinco opciones de respuesta, que se agrupan en 17 áreas:

1. *Control de la activación*: La capacidad de realizar una acción cuando existe una fuerte tendencia a evitarla.
2. *Nivel de actividad*: El nivel de actividad motora gruesa, incluidos el ritmo y el alcance de la locomoción.
3. *Afiliación*: El deseo de calidez y cercanía con los demás, independientemente de la timidez o la extraversión.

4. *Ira/frustración*: La cantidad de efectos negativos relacionados con la interrupción de tareas en curso o el bloqueo de objetivos.
5. *Asertividad/dominancia*: La tendencia a hablar sin vacilar y a obtener y mantener el control de las situaciones sociales.
6. *Focalización atención*: La tendencia a mantener la atención centrada en canales relacionados con la tarea.
7. *Malestar*: La cantidad de efectos negativos relacionados con las cualidades sensoriales de la estimulación, incluyendo la intensidad, el ritmo o la complejidad de la luz, el movimiento, el sonido y la textura.
8. *Fantasía/Apertura*: Imaginación activa, sensibilidad estética y curiosidad intelectual.
9. *Miedo*: La cantidad de afecto negativo, incluyendo malestar, preocupación o nerviosismo relacionado con dolor o angustia anticipados y/o situaciones potencialmente amenazantes.
10. *Placer de alta intensidad*: La cantidad de placer o disfrute relacionado con situaciones que implican alta intensidad, velocidad, complejidad, novedad e incongruencia del estímulo.
11. *Impulsividad*: La velocidad de inicio de la respuesta.
12. *Control inhibitorio*: La capacidad de planificar y suprimir respuestas de aproximación inapropiadas bajo instrucciones o en situaciones novedosas o inciertas.
13. *Placer de baja intensidad*: La cantidad de placer o disfrute relacionado con situaciones que implican baja intensidad de estímulo, velocidad, complejidad, novedad e incongruencia.
14. *Sensibilidad perceptiva*: Grado de detección de estímulos leves y de baja intensidad procedentes del entorno externo.
15. *Tristeza*: La cantidad de afecto negativo y la disminución del estado de ánimo y la energía relacionados con la exposición al sufrimiento, la decepción y la pérdida de objetos.
16. *Timidez*: La tasa de acercamiento inhibido en situaciones que implican novedad o incertidumbre
17. *Autotranquilización*: La tasa de recuperación tras un pico de angustia, excitación o excitación general.

4.7. Análisis de Biomarcadores

4.7.1. Análisis del Perfil de Ácidos Grasos de la Mucosa Oral a los 8 años

4.7.1.1. Extracción de los Ácidos Grasos de la Mucosa Oral

Con el fin de poder analizar el perfil de ácidos grasos en los menores, se tomaron muestras de mucosa bucal de los niños según el método descrito por Klingler et al., (2011), (Figura 24). Una vez obtenidos los ácidos grasos, éstos se aislaron y purificaron, mediante el método de (Folch et al., 1957).

Obtención de los ácidos grasos glicerofosfolípidos de las células de la mejilla (GPL) según el método de Klingler et al. (2011)

- Retirar el cepillo.
- Centrifugar el tubo de muestra a 1400g durante 10 min a 4 ° C y desechar el sobrenadante.
- Agregar 1,3 mL de metanol, agitar y transferir la suspensión a un tubo de vidrio (pequeño).
- Añadir 50 µL de estándar interno (PC15: 0 en metanol 0,5 mg / ml con BHT 2 g / L). Agite la muestra.
- Colocar las muestras en un baño de agua de ultrasonidos y tratar durante 20 min.
- Centrifugar la muestra a 3030g durante 10 min a 4 ° C.
- Transferir el sobrenadante metanólico a un tubo de vidrio nuevo (pequeño).
- Añadir 50 µL de solución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, ref: 156256 Sigma), agitar e incubar durante 4 min a temperatura ambiente.
- Detenga la reacción añadiendo 150 µL de HCl metanólico 3M. Agite la muestra.
- Extraiga los FAME dos veces añadiendo 600 µL de hexano (~ 1 pipeta de vidrio Pasteur), agite y transfiera la fase superior de hexano a un nuevo tubo de vidrio (pequeño).
- Evaporar el hexano bajo gas N2.
- Vuelva a disolver GPL FA en 50 µL de hexano y transféralo a un vial de GC.
- Injectar 4 µl en GC split 20%.

Figura 24. Secuenciación de pasos para la obtención de los ácidos grasos de la mucosa oral según el método de Klingler et al (2011).

4.7.1.2. Cuantificación de los Ácidos Grasos por Cromatografía Gaseosa

Para la cuantificación de los ésteres metílicos de AG se utilizó una columna capilar SP-2560 (Supelco, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) de 100m de longitud, 0,25mm de diámetro interno y 0,2mm de espesor, rellena de biscianopropilpolixilosano, en un cromatógrafo HP 6890 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) equipado con un detector de ionización de llama.

Las condiciones del análisis fueron las siguientes:

- Gas portador: helio, con una presión en cabeza de columna de 310kPa. La razón de partición fue 40:1.
- Gases del detector: aire e hidrógeno. El flujo de aire fue de 300mL/min y el de hidrógeno de 30mL/min.
- Rampa de temperaturas: la temperatura inicial del horno fue de 175°C durante 30min. A continuación, se elevó a una velocidad de 2°C/min hasta los 230°C, donde se mantuvo durante 17min. La temperatura del inyector y el detector se mantuvo a 240°C durante todo el análisis.

La identificación de los distintos AG se realizó por comparación de los tiempos de retención con los de estándares de AG de un patrón comercial (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.). El área de los picos fue cuantificada por normalización con el programa informático HPCHEM Station (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE. UU.) (Figura 25).

En el caso de la mucosa oral, no se puede expresar el resultado en cantidad de ácidos grasos en concentración absoluta, porque ésta dependería de la intensidad con la que los niños hicieron la prueba del raspado de la mucosa para obtener la muestra, y por eso el resultado se expresa en porcentaje de unos ácidos grasos respecto a otros en estos análisis.

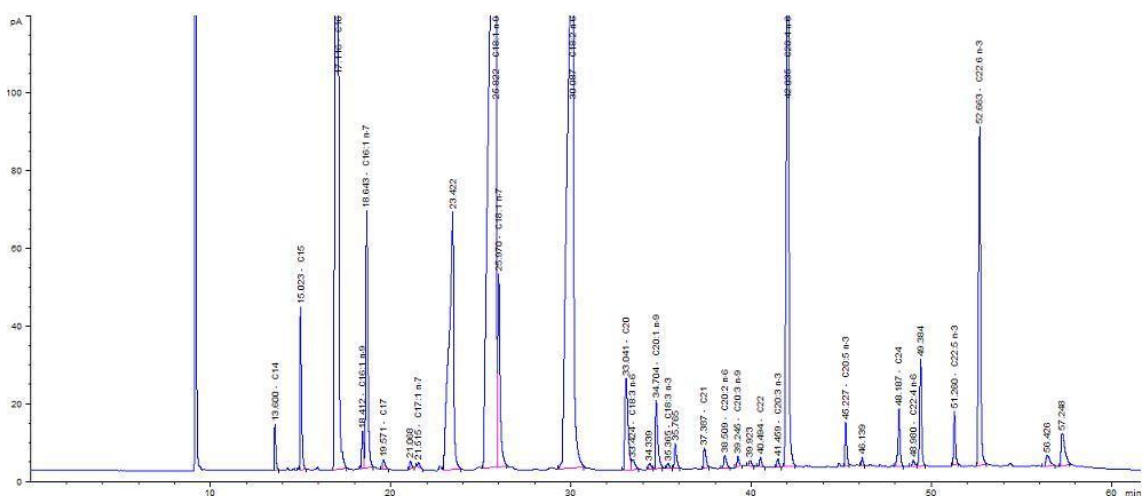


Figura 25. Cromatograma de ácidos grasos por cromatografía gaseosa

4.7.2. Análisis por Metabolómica de los ácidos grasos de los fosfolípidos (PL) de la sangre del cordón umbilical al nacimiento

Los fosfolípidos (PL) en sangre del cordón umbilical se analizaron por técnicas de metabolómica, utilizando espectrometría de masas de baja inyección (FIA-MS/MS) (Shokry et al., 2019a, 2019b). Se diluyeron 10 ml de suero con metanol, que contenía estándares internos para diferentes grupos de lípidos. Tras agitación y centrifugación, se transfirieron los sobrenadantes y se utilizaron directamente para el análisis FIA-MS/MS. Las muestras se analizaron con un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (API 4000 QTRAP 4000 LC/MS/MS System (Sciex, Darmstadt, Alemania) acoplado mediante una fuente de ionización por electrospray, que se utilizó tanto en modo positivo como negativo, a un sistema LC (Agilent, Waldbronn, Alemania). El análisis MS/MS se realizó en modo de monitorización de reacción múltiple. El proceso analítico se postprocesó con el programa informático Analyst 1.5.1.

El análisis por metabolómica permite cuantificar la concentración de los ácidos grasos de PL y de lisofosfolípidos (liso-PL). No obstante, esta técnica analítica aquí aplicada no es capaz de determinar la posición exacta de los dobles enlaces en los ácidos grasos, sino solo indica el número de carbonos del compuesto y el número de dobles enlaces total en el compuesto. En el caso de los PL no indica su distribución de los ácidos grasos entre las dos cadenas laterales del fosfolípido. Como los PL tienen 2 ácidos grasos, y el DHA es el único AG con 6 dobles enlaces, el porcentaje de DHA en los PL se calculó a partir de la concentración de los compuestos de más de 6 dobles enlaces (ya que contienen pues DHA en su estructura) en relación con la concentración total de ácidos grasos en los PL de la muestra.

5. Análisis Estadístico

Tamaño muestral: El tamaño mínimo de muestra fue estimado en 63 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia de 0,5 SD en la variable principal (test neurodesarrollo con una potencia del 80% y un nivel de significación del 0,05. Considerando una tasa de abandono del 25%, se requeriría como mínimo un total de 157 sujetos (Timby et al., 2014).

Análisis descriptivo de los datos: Las variables cualitativas se han presentado mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría. Las variables estudiadas cuantitativas han sido exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogórov-Smirnov (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se han aportado indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles) teniendo en cuenta si la distribución de dichas variables presenta o no una distribución normal.

Análisis bivalente: Se han realizado pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas variables eran cualitativas (Chi cuadrado, prueba exacta de Fisher) y comparaciones para dos muestras cuando una de ellas era cuantitativa (pruebas paramétricas, y si no siguen distribución normal, pruebas no paramétricas). El coeficiente de correlación de Pearson o Rho de Spearman, según la homogeneidad de la distribución de datos, se calculará para determinar la correlación entre los resultados de las escalas y las variables numéricas.

Se ha completado el análisis valiéndose del análisis multivalente, por un lado, a través de la prueba ANCOVA, para conocer si las diferencias encontradas en el análisis bivalente se mantienen tras ajustar por diferentes factores de confusión, a su vez se desarrollarán modelos de regresión logística binaria, con el fin de determinar que variables, resultan más destacables para diferenciar entre el grupo experimental y control.

Como variables confusoras se han utilizado: sexo, IMC y edad de los hijos e hijas, si han sido alimentados con leche materna durante más de cinco semanas o no, el CI de la madre, ayudando a estudiar y controlar las posibles variables de confusión o modificadoras del efecto.

Para los diferentes análisis estadísticos se ha utilizado el programa informático SPSS versión 21 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1. Datos Sociodemográficos

En la Tabla 9, se muestran los datos sociodemográficos de los sujetos que completaron el estudio. En el momento de la evaluación, los niños tenían 8 años y medio de edad. Estos conformaron 2 grupos experimentales: grupo control y grupo de hijos de madres con diabetes gestacional (DMG).

Aunque el grupo de hijos de madres con DMG tenían en el momento de la evaluación una edad ligeramente superior respecto a la del grupo control ($104,7 \pm 2,1$ vs. $105,5 \pm 2,7$ meses; $p = 0,040$), estas diferencias estaban dentro del rango contemplado para la evaluación neuropsicológica de más/menos 6 meses respecto a los 8 años y medio de los niños (102 meses). Por otro lado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de chicos y chicas ($p = 0,244$), así como en la proporción de hijos controles con hijos de madres de DMG entre ambos centros (Murcia y Granada, $p = 0,280$).

En cuanto a las características de las madres, las del grupo con DMG presentaron mayor IMC tanto en el momento del estudio, como antes del parto (Tabla 9). En relación a como fue controlada la DMG durante el embarazo en las madres del grupo experimental, el 42,1%, controló esta sólo con dieta y adquisición de hábitos saludables (alimentación y actividad física), mientras que el 43,4% precisó administración de insulina, para que sus niveles glucémicos se mantuvieran en rango. Así pues, las madres con diabetes estaban pareadas en cuanto al tipo de tratamiento recibido.

El nivel de ingresos de los padres no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos, aunque tendió a ser menor en las familias con madre con DMG ($p = 0,059$). No obstante, el nivel educativo tanto de la madre como del padre fue inferior en el grupo DMG, especialmente en el nivel de estudios

Tabla 9. Características Sociodemográficas de los sujetos del estudio.

Variables		Grupo Control (n=80)	Grupo Hijos de DMG (n=76)	p
Centro ¹	Murcia	27,5% (22)	35,5% (27)	0,280
	Granada	72,5% (58)	64,5% (49)	
Niños				
Edad (meses)	-	104,7 ± 2,1	105,5 ± 2,7	0,040*
Sexo ¹	Masculino	51,3%	60,5%	0,244
	Femenino	48,8%	39,5%	
IMC Niño	-	17,4 ± 2,4	18,8 ± 3,4	0,005*
IMC Puntuación Z- Niño	-	0,59 ± 1,1	1,09 ± 1,3	0,011*
Grasa corporal (kg) ²	-	6,1 [4,9-8,5]	7,6 [5,6-10,2]	0,02*
Grasa Corporal (%)	-	21 ± 6	24,4 ± 6,3	0,016*
Peso Niño Z-score	-	0,63 ± 1,1	0,99 ± 1,2	0,062
Altura Niño Z-score	-	0,39 ± 0,9	0,26 ± 0,8	0,334
Tensión Arteria Sistólica	-	106 ± 12,3	106 ± 11,4	0,967
Tensión Arteria Diastólica	-	62,6 ± 9,3	61,9 ± 9,7	0,684
Pulsaciones por minuto	-	83 ± 11,2	83 ± 13,5	0,744
Patologías en las dos semanas previas ¹	Si	15,2%	17,1%	0,746
	No	84,8%	82,9%	
Enfermedad Crónica ¹	Si	7,7%	11,8%	0,385
	No	92,3%	88,2%	
Padres				
IMC Pregestacional Madre	-	22,51 ± 2,6	27,18 ± 6,5	<0,001**
IMC Madre	-	23,92 ± 3,8	27,67 ± 5,4	<0,001**
Lactancia ¹	<5 Semanas	15%	43,2%	<0,001**
	>5 semanas	85%	56,8%	<0,001**
Exposición a Tabaco ¹	Si	38%	44%	0,447
	No	62%	56%	
Nivel Educativo Madre ¹	Básicos	5,1%	21,1%	<0,001**
	Medios	23,1%	43,4%	
	Avanzados	71,8%	35,5%	
CI Madre ²	-	108 [96-117]	101 [85,5-114]	0,026*
Nivel Educativo Padre ¹	Básicos	15,6%	23,3%	0,040*
	Medios	32,5%	45,2%	
	Avanzados	51,9%	31,5%	
Nivel de Salario Hogar ¹	Bajo	10,4%	24,7%	0,059
	Medio	37,7%	35,6%	
	Alto	51,9%	39,7%	
Control de la Diabetes ¹	Dieta	-	42,1%	
	Insulina	-	43,4%	

Media ± Desviación Estándar, para variables continuas que siguen la distribución normal. Análisis estadístico t-Student.

¹Proporción en porcentaje – Análisis estadístico Chi cuadrado.

²Mediana [Rango Intercuartílico], para variables continuas que no siguen la distribución normal. Análisis estadístico U Man Whitney.

IMC: índice de masa corporal; CI: cociente intelectual.

avanzados. Así mismo, el cociente intelectual (CI) de la madre fue significativamente inferior en el grupo DMG (Tabla 9). Así pues, las madres con DMG presentan menor nivel educativo, así como menor nivel de CI lo que se debe de tener en cuenta para el ajuste de variables confusoras (co-variables). No se han hallado diferencias significativas en cuanto a exposición al tabaco en el hogar ($p = 0,447$).

En los niños no se observaron diferencias estadísticamente significativas en variables relacionadas con la salud cardiaca, como la presión arterial sistólica, diastólica o pulsaciones por minuto (Tabla 9). Sin embargo, en las variables antropométricas, el índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en lo hijos de 8 años de madres con DMG, tanto en valores absolutos ($18,81 \pm 3,37$ vs. $17,44 \pm 2,39$ / $p = 0,005$) como cuando se ajusta el mismo por la puntuación de z-score respecto a la población ($p = 0,011$), lo que se debe a la tendencia a mayor peso corporal en esos niños ($p = 0,062$) ya que la altura de los niños era similar entre ambos grupos. Además, los hijos de madres con DMG tenían una mayor cantidad de grasa corporal evaluado mediante impedanciometría. No obstante, tras ajustar el z-score de IMC del niño por el IMC materno, las diferencias se pierden debido al bajo número de sujetos ($p = 0,181$) para relacionar dichas características, aunque se mantiene dicha tendencia.

Por otra parte, la duración de la alimentación con lactancia materna que recibieron estos niños al nacimiento fue menor en los hijos de madres con DMG, siendo la proporción de hijos de madres controles que fueron alimentados durante más de cinco semanas con lactancia materna significativamente mayor (85%), mientras que en el grupo de niños nacidos de madres con DMG solo alcanzó el 56,8%. La alimentación con lactancia materna es un factor que puede afectar también a la programación de obesidad en los niños.

2. Evaluación Dietética de los Niños

Se realizó una evaluación de la dieta de los niños pasando a las madres un cuestionario de consumo de frecuencia de alimentos. En la Tabla 10 se puede comprobar que los niños de madres diabéticas no realizaban una dieta muy diferente de la de los niños controles. Sorprendentemente, las madres que tuvieron DMG indican que el consumo de fruta de sus hijos tiende a ser superior al de los controles ($p = 0,094$). En cualquier caso, no se observan diferencias en el consumo de bollería y azúcar entre los niños de ambos grupos. Además, tampoco se observan diferencias en el consumo de pescado entre los niños de ambos grupos de estudio.

Tabla 10. Consumo en gramos a la semana de distintos grupos de alimentos por los niños evaluado mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos.

Alimentos	Grupo Control (N=57)	Hijos de Madres con DMG (N=61)	p
Lácteos	1381 ± 834	1623 ± 929	0,140
Cereales	1462 ± 1003	1211 ± 799	0,122
Verduras	1133 ± 948	1172 ± 812	0,804
Frutas	756 ± 392	1022 ± 1176	0,094
Frutos Secos	175 ± 178	185 ± 261	0,806
Legumbres	130 ± 54	135 ± 77	0,710
Huevos	132 ± 71	155 ± 202	0,390
Carnes	350 ± 220	434 ± 389	0,139
Embutidos	429 ± 248	496 ± 384	0,246
Pescado*	281 ± 214	307 ± 376	0,636
Pescado en Conserva	69 ± 110	46 ± 55	0,147
Pescado Total	349 ± 248	352 ± 387	0,952
Aceites	795 ± 602	848 ± 547	0,609
Bollería	485 ± 470	544 ± 528	0,515
Azúcar	960 ± 742	905 ± 591	0,646
Aperitivos	116 ± 102	148 ± 181	0,229
Salsas	316 ± 461	277 ± 315	0,575
Precocinados	307 ± 230	379 ± 411	0,236
Bebidas	1379 ± 837	1344 ± 610	0,589

Los datos se expresaron como **Media ± DE**.

p = Valor de p mediante análisis estadístico de t-Student.

*Engloba tanto el pescado fresco como congelado.

Tabla 11. Consumo de nutrientes en niños de 8,5 años evaluado por registro dietético de 3 días.

Nutrientes	Grupo Control (N=64)	Hijos de Madres con DMG (N=66)	p
Calorías (Kcal/d)	2046 ± 401	1969 ± 406	0,278
Proteínas (g/d)	80 ± 17	77 ± 19	0,327
Carbohidratos (g/d)	210 ± 49	199 ± 43,8	0,202
Almidón (g/d)	100 ± 23,8	98 ± 25,4	0,614
Azúcares Sencillos (g/d)	99 ± 33	90 ± 25,5	0,077
Fibra Soluble (g/d)	3,5 ± 1,3	3,1 ± 1,3	0,165
Fibra Insoluble (g/d)	6 / ± 2,8	5,4 ± 2,7	0,297
Lípidos (g/d)	94 ± 22,9	92 ± 23	0,565
A.G. Saturados (g/d)	32 ± 8,3	31,5 ± 7,9	0,533
A.G. Monoinsaturados (g/d)	43 ± 12,3	41 ± 12	0,405
A.G. Poliinsaturados (g/d)	11 ± 3,2	11,2 ± 3,6	0,679
Colesterol (g/d)	327 ± 92	313 ± 98	0,585
Agua (g/d)	1580 ± 563	1485 ± 469	0,382
Fibra Vegetal (g/d)	15,9 ± 5,3	14,9 ± 4,7	0,297
A.G. Poliinsaturadosn-6 (g/d)	7,5 ± 2,6	7,8 ± 3	0,469
A.G. Poliinsaturados n-3 (g/d)	0,94 ± 0,5	0,95 ± 0,5	0,842
Índice Glucémico (IG) (%)	49 ± 4,5	47,8 ± 7,4	0,107

Los datos se expresaron como **Media ± DE**.

p = Valor de p mediante análisis estadístico de t-Student.

A.G: Ácidos Grasos.

Índice Glucémico de la dieta (IG): Obtenido de multiplicar la cantidad de gramos de carbohidratos del alimento, por el índice glucémico del alimento, y dividido entre 100.

Los padres realizaron además un registro dietético de 3 días consecutivos de las dietas de los niños anotando los alimentos consumidos durante 3 días, de los cuales 1 correspondía a fin de semana. En la Tabla 11 se observa el desglose en nutrientes de la dieta de los niños. En ella se puede observar que la cantidad de energía de las dietas es similar entre los grupos, lo que confirmaría los resultados del cuestionario de frecuencia de alimentos. Además, el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 procedentes del pescado tampoco es diferente entre los grupos de niños, en concordancia con el cuestionario anterior. El consumo de bebidas azucaradas tiende a ser inferior en el grupo de hijos de madres con DMG (p = 0,077). El Índice Glucémico de la dieta nos indica que es bajo ya que no supera el 55% y es similar en ambos grupos de niños. Así pues, la dieta de los niños de madres con DMG no parece ser diferente o menos saludable que la de los niños control.

3. Actividad Física de los Niños

En cuanto a la actividad física, los hijos de madres con DMG tendieron a realizar menos actividad física, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ni en los MET/día estimadas en los actímetros (DMG: 2004 ± 286 vs. Control: 2095 ± 338 , $p = 0,089$) ni en los scores estimados (a través de cuestionario PAQ) en la semana previa a la visita ni en el score del FELS de actividad en los 6-12 meses anteriores a la visita. Se observan ligeras diferencias en la intensidad de actividad física (MET/d) sobre todo en los fines de semana entre niños controles y de madres con DMG, siendo menor en este último grupo de sujetos, mientras que estas diferencias no se aprecian durante los días de semana (Tabla 12).

Un equivalente metabólico (1 MET) es la cantidad de energía (oxígeno) que el cuerpo utiliza cuando se está sentado tranquilamente (por ejemplo, leyendo un libro) que corresponde a $3,5 \text{ ml O}_2/\text{Kg} \times \text{min}$, que es el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales.

Por otra parte, la intensidad se puede describir como un múltiplo de este valor. Cuando decimos que una persona está haciendo un ejercicio con una intensidad de 10 METs, significa que está ejerciendo una intensidad 10 veces mayor de lo que haría en reposo. Así, los METs se emplean con el fin de poder comparar el coste energético de distintas actividades. Los valores entre 1 y 3 son considerados como actividades de intensidad leve, entre 3 y 6 actividad moderada y, más allá de 6 vigorosa. Tras calcular los METS al minuto (MET/min) de ambos grupos, se puede comprobar que los niños participantes en el estudio realizan de media una actividad ligera.

Con los actímetros se estimó además unas 7 horas/d de sueño de los niños sin diferencias entre grupos. La exposición a la luz tiende a ser mayor en fin de semana que entre semana para ambos grupos, con menor exposición a la luz en los hijos de madres diabéticas que en los controles, lo que queda

finalmente reflejado en menor exposición total de luz a la semana en este grupo de niños de madres diabéticas.

A partir de los Met/min estimados en los actímetros, es posible calcular las Kcal consumidas por los sujetos en la realización de su actividad física mediante la ecuación (Met/min x Peso (kg) x 0,0175). No existen diferencias en la cantidad de energía total consumida en Kcal entre ambos grupos por semana (DMG: 1941 ± 431 vs. Control: 1872 ± 447, $p = 0,089$), y tampoco entre fin de semana o días entre semana, con lo que la diferencia de actividad no supone finalmente diferencia en el consumo de Kcal entre ambos grupos de sujetos.

Tabla 12. Evaluación de las horas de sueño y energía consumido por los niños.

	Grupo Control (N=72)	Hijos de Madres con DMG (N=67)	p
Actividad			
Total MET/min (S.C)	1,46 ± 0,2	1,39 ± 0,2	0,081
Total MET/día (S.C.)	2095 ± 338	2004 ± 286	0,089
MET/día (E.S.)	1989 ± 343	1945 ± 326	0,425
MET/min (E.S.)	1,38 ± 0,2	1,35 ± 0,2	0,425
MET/día (F.S.)	2360 ± 521	2194 ± 70	0,050*
MET/min (F.S.)	1,63 ± 0,4	1,52 ± 0,3	0,050*
PAQ	2,8 ± 0,5	2,67 ± 0,7	0,153
FELS	7,9 ± 1,5	7,8 ± 1,5	0,782
Sueño / luz			
Horas sueño (S.C)	7,16 ± 0,9	7 ± 0,1	0,277
Exp. a luz (Lux/día) ² (S.C)	2,37x10⁶ ± 1,38x10⁶	1,93x10⁶ ± 1,06x10⁶	0,037*
Horas sueño (E.S)	7,13 ± 0,9	7,02 ± 0,9	0,482
Exp. a luz (Lux/día) ² (E.S)	2,21x10⁶ ± 1,35x10⁶	1,74x10⁶ ± 9,56x10⁵	0,021*
Horas sueño (F.S.)	7,24 ± 1,6	6,92 ± 1	0,099
Exp. a luz (Lux/día) ² (F.S)	2,78x10 ⁶ ± 1,94x10 ⁶	2,41x10 ⁶ ± 1,66 x10 ⁶	0,235
Estimación de energía consumida			
Total Kcal ² (S.C)	1872 ± 447	1941 ± 431	0,369
Kcal Fin de semana ²	2091 ± 583	2095 ± 501	0,968
Kcal Entre semana ²	1784 ± 442	1880 ± 483	0,240

Los datos se expresaron como **Media ± DE**.

p = Valor de p mediante análisis estadístico de t -Student.

S.C: Semana completa. / E.S: Entre semana. / F.S: Fin de semana. / Exp: Exposición.

Lux: Cantidad de luz proyectada sobre una superficie.

PAQ: Physical Activity Questionnaire for Older Children.

FELS: Fels Physical Activity Questionnaire for Children.

4. Efectos de la DMG en el Neurodesarrollo de los Hijos.

4.1. Evaluación del Comportamiento de los Niños Mediante Cuestionario CBCL.

En la Tabla 13, se muestran las puntuaciones T ajustadas por sexo y edad de los niños obtenidas tras aplicar el cuestionario CBCL que mide problemas emocionales y comportamentales que los niños pueden presentar a los 8 años de edad. En ellas se comparan las puntuaciones medias entre ambos grupos antes y después de ser ajustados por variables confusoras.

Con respecto al CBCL, en ninguno de los casos las puntuaciones medias superaban los puntos de corte de las escalas que indican la presencia de sintomatología grave. Sin embargo, los hijos de madres con DMG mostraron dificultades significativamente mayores en la escala global de la prueba (Puntuación Total CBCL), así como en las escalas de segundo orden, tanto en sintomatología internalizante como externalizante; no obstante, tras el ajuste por las variables confusoras (centro donde se ha realizado el estudio, IMC de los niños, cociente intelectual de la Madre, y alimentación con lactancia materna más de cinco semanas), las diferencias significativas observadas en estados últimas variables desaparecieron. En las escalas de primer orden, los hijos de madres con DMG se mostraron más ansiosos, agresivos y con problemas de atención; tras el ajuste por variables confusoras las diferencias observadas entre los grupos en problemas de atención y agresividad permanecen (Tabla 13). Por otro lado, aunque no llega a ser significativo ($p < 0,1$), existe cierta tendencia a presentar mayores de problemas de conducta obsesiva, y conducta oposicionante/desafiante con sus padres, en los niños de madres con diabetes gestacional (Tabla 13). Al ajustar por variables confusoras (centro donde se ha realizado el estudio, IMC de los niños, cociente intelectual de la Madre, y recibir lactancia materna más de cinco semanas), el total de la puntuación del CBCL de las escalas de segundo orden, continuó siendo significativamente mayor en los hijos de madres con DMG, aunque se mantiene la tendencia de presentar mayores problemas para la sintomatología externalizante. Esta significación en la puntuación total es debido sobre todo a mayores problemas de atención y

agresividad que siguen siendo estadísticamente significativos y superiores en los hijos con madres que tuvieron DMG. Al utilizar las puntuaciones T del CBCL que ya vienen determinadas en función de la edad y el sexo, dichas variables se han obviado en este ANCOVA. La decisión de inclusión de las variables confusoras se hizo en base a la revisión de la literatura científica, y a aquellas variables que presentaban relación con algunas de las variables de neurodesarrollo del estudio.

Tabla 13. Efectos de la diabetes gestacional en el comportamiento de los niños evaluado mediante cuestionario CBCL.

CBCL	Grupo Control (N=77)	Grupo Hijos de DMG (N=74)	p	padj.
Ansiedad/Depresión	55,8 ± 6,7	58,3 ± 7,7	0,027*	0,298
Retraimiento/Depresión	55,8 ± 7,5	56,7 ± 7,2	0,441	0,356
Problemas Somáticos	56 ± 5,8	57,4 ± 5,5	0,137	0,345
Problemas Sociales	54,2 ± 5,1	55,4 ± 5,6	0,183	0,381
Prob. de Sueño/Obsesiones	53,7 ± 5,2	55,4 ± 6,2	0,071	0,175
Problemas de Atención	54,04 ± 5,2	56,4 ± 6,3	0,013*	0,012*
Conducta Desafiante	53,1 ± 3,8	54,5 ± 5,4	0,081	0,259
Problemas Agresividad	53,5 ± 4,8	55,9 ± 6,2	0,008*	0,037*
Problemas Internalizantes	54 ± 9,1	57,2 ± 9,0	0,030*	0,174
Problemas Externalizantes	49 ± 8,8	53,3 ± 8,4	0,003*	0,067
Puntuación Total	50,6 ± 9,2	55,1 ± 8,9	0,003*	0,031*

Los datos se expresaron como **Media ± DE**.

p = Valor de p mediante análisis estadístico de t-Student.

padj. = Análisis de Covarianza (ANCOVA) utilizando un modelo lineal general univariante que incluye los efectos principales de los factores de confusión Centro, Cociente Intelectual Materno, Lactancia materna más de 5 semanas, IMC Niños.

Prob: Problemas

Finalmente, se realizó una regresión logística binaria para evaluar si las variables del CBCL podían predecir por sí mismas que un niño perteneciera al grupo control o al grupo de hijos de madres diabéticas (Tabla 14). En este caso, se utilizaron las puntuaciones directas del cuestionario de CBCL ajustadas por las covariables confusoras del estudio, incluyendo también el sexo y la edad de los niños. En la Tabla 14 observamos que los problemas de atención fueron un 18% mayores en los niños de madres con DMG. La duración de la Lactancia es un 20% inferior en las madres diabéticas. La duración de la lactancia se muestra

como una covariable protectora de las más importantes, aunque un menor CI de la madre y mayor IMC del niño también tienden a ser relevantes en el modelo.

Tabla 14. Regresión Logística Binaria de puntuaciones directas del test CBCL en niños de 8,5 años de edad; N = 138.

	O.R. (I.C. 95%)	p
CI Madre (Cov.)	0,980 (0,959-1,001)	0,064
IMC Niño (Cov.)	1,135 (0,993-1,297)	0,063
Lactancia (Cov.)	0,197 (0,080-0,486)	<0,001*
Problemas Atención - CBCL	1,177 (1,039-1,332)	0,008*
Constante	1,384	0,859

O.R: Odds Ratio; p: nivel de significancia

-2log de la verosimilitud: 160,369 / R cuadrado de Nagelkerke 0,268.

Modelo ajustado para, Centro, Sexo, Edad, CI Madre, IMC del niño, Semanas de Lactancia al nacimiento y CBCL con introducción de variables hacia atrás.

Cov: Covariable.

4.2. Evaluación de Conductas ante el Sueño de los Niños mediante Cuestionario PSQ.

El cuestionario Pediatrics Sleep questionnaire (PSQ) explora las dificultades y problemas que pueden tener los niños a la hora de dormir según las respuestas proporcionadas por los padres, y los resultados se muestran en la Tabla 15. Atendiendo a conductas que puedan inducir un incremento en las dificultades para el sueño de los niños, aunque aparecen diferencias para la conducta durante la noche ($p = 0,038$), ésta no se mantiene tras realizar el análisis multivariante junto con las variables confusoras, sin embargo, los análisis también muestran un mayor riesgo de padecer TDAH ($p = 0,011$) en los hijos de madres con DMG que se mantuvieron incluso al corregir por las variables confusoras del estudio.

Al realizar la regresión logística binaria para evaluar si las variables del PSQ podían predecir por sí mismas que un niño perteneciera al grupo control o al grupo hijo de madre con DMG (Tabla 16), se puede comprobar que los niños nacidos de madres diabéticas asocian un alto riesgo para desarrollar problemas de TDAH, aunque las puntuaciones tan bajas de la escala, infravaloran o

sobredimensionan los riesgos, por lo que su interpretación habría que tomarla con cautela.

Tabla 15. Efectos de la diabetes gestacional en conductas ante el sueño cuestionario PSQ.

PSQ	Grupo Control (N=79)	Hijos de Madres con DMG(N=74)	p	padj.
Conducta durante la noche	0,12 ± 0,10	0,15 ± 0,11	0,038*	0,292
Prob. respiratorios sueño	0,12 ± 0,12	0,15 ± 0,13	0,192	0,550
Conducta durante el día	0,12 ± 0,06	0,10 ± 0,06	0,836	0,629
Problemas de Sueño	0,61 ± 0,09	0,07 ± 0,10	0,540	0,948
Riesgo TDAH	0,09 ± 0,15	0,17 ± 0,23	0,011*	0,050*

Los datos se expresaron como **Media ± DE.**

p = Valor de p mediante análisis estadístico de t-Student.

Padj. = Análisis de Covarianza (ANCOVA) utilizando un modelo lineal general univariante que incluye los efectos principales de los factores de confusión Centro, Cociente Intelectual Materno, Lactancia materna más de 5 semanas, IMC Niños.

Vuelven a aparecer las tres variables confusoras CI Madre, Lactancia, aunque en este caso aparece también el IMC del menor que se considera un factor de riesgo, como variables relevantes que diferencian entre ambos grupos.

Tabla 16. Regresión Logística Binaria de variables del PSQ. Variables que diferencia ambos grupos; N = 138.

	O.R. (I.C. 95%)	p
CI Madre (Cov.)	0,977 (0,956-0,999)	0,036*
Lactancia (Cov.)	0,204 (0,084-0,496)	<0,001*
IMC Niño (Cov.)	1,171 (1,022-1,342)	0,023*
Conducta durante la noche - PSQ	0,001 (<0,001-1,577)	0,066
Riesgo TDAH -PSQ	10,380 (1,197-90,008)	0,034*
Constante	2,587	0,600

O.R: Odds Ratio; p: nivel de significancia

-2log de la verosimilitud: 159,558 / R cuadrado de Nagelkerke 0,272

Modelo ajustado para, Centro, Sexo, Edad, CI Madre, IMC del niño, Semanas Lactancia al nacimiento y CBCL **con introducción de variables hacia atrás.**

Cov: Covariable.

4.3. Evaluación del Cociente Intelectual mediante Test K-BIT.

A la hora de comprobar las diferencias entre los niños del grupo de madres con DMG y el grupo control a nivel intelectual, la Tabla 17 recoge los resultados del nivel de inteligencia de los menores, evaluado a través del cuestionario K-BIT. En dicha tabla nuevamente se comparan las puntuaciones medias de ambos grupos, antes y después de ser ajustadas por las variables confusoras, con excepción de la edad ya que el CI viene determinado por la misma.

Tabla 17. Efectos de la diabetes gestacional en la puntuación del K-BIT.

K-BIT	Grupo Control (N=80)	Grupo Hijos de DMG (N=76)	p	padj.
Cl. Verbal	116 ± 11,9	111 ± 14,1	0,040*	0,035*
Cl. No Verbal	114 ± 12,4	108 ± 12,8	0,010*	0,157
Cl. Compuesto	115 ± 11,9	108 ± 12,9	0,006*	0,035*

Los datos se expresaron como **Media ± DE**.

p = Valor de *p* mediante análisis estadístico de *t*-Student.

Padj. = Análisis de Covarianza (ANCOVA) utilizando un modelo lineal general univariante que incluye los efectos principales de los factores de confusión Centro, Cociente Intelectual Materno, Lactancia materna más de 5 semanas, IMC Niños.

Los resultados obtenidos a través del K-BIT muestran que, aunque los niños de ambos grupos presentan unos índices de CI en torno a la media de la población, los niños del grupo de madres con diabetes gestacional presentan de manera significativa puntuaciones más bajas en la escala global o compuesta. Además, en las áreas de inteligencia verbal y no verbal ($p = 0,006$ / $p = 0,040$ / $p = 0,010$), muestran un CI menor en torno a 5/7 puntos, en función de la escala valorada.

Tras el ajuste por variables que pueden presentar un factor de confusión, persiste la tendencia a presentar puntuaciones más bajas en el grupo de niños de madres con DMG en comparación con los niños del grupo control tanto para el CI Verbal ($p = 0,035$) como para el CI global ($p = 0,035$).

No obstante, tras la realización de una regresión logística binaria, utilizando las diferentes escalas de K-BIT junto con las variables confusoras, las diferencias entre ambos grupos en el nivel de inteligencia, no parece ser suficiente como para poder predecir la pertenencia a los dos grupos analizados en el estudio.

4.4. Evaluación del Neurodesarrollo mediante la Aplicación de la Batería Neuropsicológica BENCI.

En las diferentes pruebas de la BENCI, no se han hallado diferencias entre ambos grupos, a excepción del número de omisiones en la prueba de ejecución continua (no emisión de respuesta ante la aparición del ítem clave), siendo significativamente mayor el número de éstas en hijos de madres con diabetes gestacional ($p = 0,032$). La Tabla 18, recoge los resultados de la medición de las diferentes capacidades tales como: la atención, capacidad de reacción, memoria y funciones ejecutivas, medidas a través de la Batería Neuropsicológica BENCI.

Tras el ajuste con las variables confusoras, encontramos que, si bien la significación estadística en las subescalas de la prueba de ejecución continua se pierde. Además, comprobamos que los hijos del grupo de madres con DMG tardan menos tiempo para realizar la prueba de visomotor alterno y la diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,010$).

En esta ocasión, teniendo en cuentas las variables de la BENCI, nos encontramos que la regresión logística (Tabla 19) muestra nuevamente que las covariables, número de semanas de lactancia e IMC de los niños, se muestran como variables significativas a la hora de predecir qué niños pertenecen a los grupos de estudiados. A su vez, los hijos de madres con DMG tienen un 21% más de probabilidad de tener más omisiones en la prueba de ejecución continua, puntuaciones más altas en la prueba de variables omisiones (ejecución continua), así como 3,8 más probabilidades de tener intrusiones en la prueba de

memoria verbal ensayo demorado. Sin embargo, tienen menos probabilidad de tener errores en la prueba de Visomotor Alterno.

Tabla 18. Efectos de la diabetes gestacional en la puntuación de la BENCI.

BENCI		Grupo Control (N=67)	Grupo Hijos de DMG (N=63)	p	padj.
Ej. Continua	Aciertos	57,6 ± 2,3	56,6 ± 4,2	0,084	0,456
	Omisiones	2,57 ± 2,5	4,1 ± 5	0,032*	0,077
	Comisiones	6,05 ± 6,5	6,62 ± 7,3	0,635	0,941
	Tiempo Reacción (Media)	0,35 ± 0,5	0,38 ± 0,5	0,761	0,899
Aciertos – Memoria Trabajo		5,8 ± 1,7	6,19 ± 1,6	0,175	0,236
Memoria Verbal	Aciertos 1er Ens.	4,73 ± 1,5	4,6 ± 1,3	0,653	0,683
	Aciertos 2º Ens.	6,2 ± 1,7	6,08 ± 1,4	0,642	0,651
	Aciertos 3er Ens.	6,9 ± 1,9	6,9 ± 1,5	0,938	0,472
	Aciertos Ens. Demorado	5,9 ± 2	6,1 ± 1,7	0,482	0,406
	Aciertos Reconocimiento	16,8 ± 1,1	17 ± 1,1	0,345	0,097
	Errores Reconocimiento	1,16 ± 1,1	0,98 ± 1,1	0,345	0,097
	Intrusiones Total	0,61 ± 1,1	0,71 ± 1,2	0,610	0,337
	Intrusiones Ens. Demorado	0,18 ± 0,4	0,25 ± 0,4	0,326	0,091
	Perseverancias – Total	0,54 ± 0,8	0,56 ± 0,9	0,906	0,687
	Perseveracias Ens. Demorado	0,22 ± 0,4	0,16 ± 0,4	0,350	0,206
Visomotor	Tiempo Total	28,4 ± 8,3	28,2 ± 11,6	0,894	0,661
	Nº de Errores	0,55 ± 0,9	0,57 ± 1,2	0,918	0,455
	Tiempo Total – Vis. Alterno	15,6 ± 9,1	13,7 ± 7,9	0,227	0,010*
	Nº de Errores – Vis. Alterno	1,19 ± 2,4	0,79 ± 1,2	0,227	0,165

Los datos se expresaron como **Media ± DE.**

p = Valor de *p* mediante análisis estadístico de *t*-Student.

Padj. = Análisis de Covarianza (ANCOVA) utilizando un modelo lineal general univariante que incluye los efectos principales de los factores de confusión Centro, Cociente Intelectual Materno, Lactancia materna más de 5 semanas, IMC Niños.

Ens. Ensayo; Vis: Vismotor

Tabla 19. Regresión Logística Binaria de variables de la BENCI. Variables que diferencia ambos grupos; N = 115.

	O.R. (I.C. 95%)	p
CI Madre (Cov.)	0,973 (0,944-1,002)	0,071
Lactancia (Cov.)	0,218 (0,069-0,693)	0,015*
IMC Niño (Cov.)	1,257 (1,045-1,514)	0,010*
Omisiones - Ejecución Continua	1,218 (1,060-1,4)	0,005*
Aciertos Reconocimiento / Mem. Verbal	1,530 (0,998-2,346)	0,051
Intrusiones Ens. Demorado. / Mem. Verbal	3,765 (1,214-11,677)	0,022*
Perseveraciones Ens. Demo. / Mem. Verbal	0,334 (0,105-1,058)	0,062
N.º de errores / Visomotor Alterno	0,590 (0,411-0,846)	0,004*
Constante	0	0,001*

O.R: Odds Ratio; p: nivel de significancia

-2log de la verosimilitud: 120,388 / R cuadrado de Nagelkerke 0,383.

Modelo ajustado para, Centro, Sexo, Edad, CI Madre, IMC del niño, Semanas Lactancia al nacimiento y CBCL **con introducción de variables hacia atrás.**

Cov: Covariable; Mem: memoria; Ens: ensayo.

4.5. Efectos en el Temperamento en Hijos de Madres con DMG.

En este apartado se han recogido las puntuaciones relacionadas con el temperamento de los niños obtenidas mediante los cuestionarios EAS y el Temperament in Middle Childhood Questionnaire (TMCQ) (Tabla 20). También se muestran los resultados del análisis bivariante y del multivariante ajustando por variables confusoras.

Aunque se observan pocas diferencias entre grupos respecto al temperamento, los hijos de madres diabéticas muestran puntuaciones más altas en el nivel de sensibilidad perceptiva, mostrándose más sensibles a elementos perceptivos del entorno y persistiendo dichas diferencias cuando la comparación se realiza ajustando con las variables confusoras ($p = 0,014$ / $p = 0,011$). Es importante mencionar, que la escala TMCQ se realizó en menor número de sujetos que el EAS, ya que esta prueba se incorporó una vez iniciado el estudio.

Tabla 20. Efectos de la diabetes gestacional en la puntuación del temperamento infantil mediante EAS y del TMCQ.

Temperamento	Grupo Control	Hijos de Madres con DMG	p	padj.
EAS	N=80	N=74		
Sociabilidad	18 ± 2,8	17,8 ± 2,9	0,656	0,258
Actividad	17,7 ± 3,9	17,8 ± 4,1	0,703	0,753
Emocionalidad	13,5 ± 3,7	14,5 ± 4,3	0,100	0,487
Timidez	11,5 ± 4,3	12,2 ± 4,6	0,345	0,258
TMCQ	N=58	N=53		
Nivel Actividad	35,5 ± 6,4	34,5 ± 8	0,463	0,821
Asertividad Dominancia	26,5 ± 5	27,3 ± 4,7	0,408	0,381
Focal Atención	23,0 ± 6	22,7 ± 7,7	0,340	0,292
Fantasía	34,05 ± 6,3	36,1 ± 6,1	0,091	0,050*
Tristeza	25,2 ± 5,7	26,4 ± 7,2	0,322	0,579
Timidez	12,9 ± 4,5	13,9 ± 5,9	0,321	0,492
Control Activación	50,1 ± 6,9	49,4 ± 8,3	0,606	0,435
Afiliación	41,2 ± 4,5	41,0 ± 4,5	0,370	0,270
Ira/Frustración	20,2 ± 5,4	22,3 ± 6,2	0,057	0,092
Malestar	25,7 ± 5,5	25,3 ± 5,9	0,695	0,095
Miedo	22,8 ± 7,4	24,4 ± 7,1	0,270	0,722
Placer Alta Intensidad	34,2 ± 7,9	35 ± 7,6	0,585	0,164
Impulsividad	33,5 ± 8,4	36,3 ± 9,2	0,096	0,132
Control Inhibitorio	27,6 ± 4,3	25,9 ± 5	0,064	0,124
Placer Baja Intensidad	33,8 ± 4	34,3 ± 4,7	0,487	0,439
Sensibilidad Perceptiva	32,0 ± 7,4	35,3 ± 6,3	0,014*	0,011*
Autotranquilización	28,2 ± 4,5	27,7 ± 5,5	0,591	0,906

Los datos se expresaron como **Media ± DE**.

p = Valor de p mediante análisis estadístico de t-Student.

padj. = Análisis de Covarianza (ANCOVA) utilizando un modelo lineal general univariante que incluye los efectos principales de los factores de confusión Centro, Cociente Intelectual Materno, Lactancia materna más de 5 semanas, IMC Niños.

No obstante, se puede constatar la existencia de cierta tendencia por parte de los hijos de madres con diabéticas a mostrarse más fantasiosos, más impulsivos y emocionalmente reactivos, aunque con menos capacidad de poner en marcha estrategias de control inhibitorio (p = 0,064).

Esta tendencia que se mantiene tras realizar los análisis multivariantes, aunque la variable fantasía, llega a alcanzar la significancia estadística (p = 0,05) y la emocionalidad (EAS), parece resultar relevante tras el análisis con el resto de las variables confusoras.

Para terminar con el análisis por áreas, se sometió a las variables de los cuestionarios EAS y TMCQ a la regresión logística, para ver que variables resultan más significativas para diferenciar ambos grupos (Tabla 21), como diferencia con el resto de los análisis hasta ahora, el centro en el que se ha realizado el estudio se muestra como una variable significativa para diferenciar ambos grupos, ya que, en el caso de Murcia, el reclutamiento se inició antes que en Granada.

Tabla 21. Regresión Logística Binaria para variables del cuestionario EAS y TMCQ. Variables que diferencia ambos grupos; N = 103.

	O.R. (I.C. 95%)	p
CI Madre (Cov.)	0,956 (0,920-0,993)	0,021*
Lactancia (Cov.)	0,129 (0,036-0,457)	0,001*
IMC Niño (Cov.)	1,452 (1,158-1,822)	0,001*
Centro de Estudio (Cov.)	7,280 (1,712-30,950)	0,007*
Fantasia – TMCQ	1,088 (0,993-1,193)	0,070
Timidez – TMCQ	1,109 (0,983-1,252)	0,092
Malestar – TMCQ	0,825 (0,730-0,933)	0,002*
Sensibilidad Perceptiva – TMCQ	1,096 (1,009-1,191)	0,030*
Constante	0,010	0,199

O.R: Odds Ratio; p: nivel de significancia

-2log de la verosimilitud: 93,969 / R cuadrado de Nagelkerke 0,498.

Modelo ajustado para, Centro, Sexo, Edad, CI Madre, IMC del niño, Semanas Lactancia al nacimiento y CBCL **con introducción de variables hacia atrás.**

Cov: Covariable.

En relación con las variables de estudio, vuelven a aparecer la sensibilidad perceptiva y el malestar como variables relevantes, aunque en diferente sentido, ya que los hijos de madres con DMG, informan de menos malestar, pero se muestran más sensibles perceptivamente.

4.6. Análisis de Regresión Logística

Finalmente se realizó en la Tabla 22 una regresión logística binaria, incluyendo todos los parámetros de neurodesarrollo evaluado en los niños, exceptuando las del cuestionario PSQ, debido a que, al ser puntuaciones de muy

poca magnitud, sobredimensionaban o infra dimensionaban las diferentes ODDs ratio, complicando su interpretación. También se excluyó el cuestionario TMCQ, ya que, al contar con un número bastante inferior de sujetos que realizaron el cuestionario, el tamaño muestral para el análisis estadístico se veía reducido de manera drástica. Aunque con alguna salvedad, la inclusión de todas las variables confirma los resultados que se han podido observar en los distintos análisis por áreas.

Tabla 22. Regresión Logística Binaria de neurodesarrollo en niños y diabetes gestacional materna; N = 110.

	O.R. (I.C. 95%)	p
CI Madre (Cov.)	0,945 (0,906-0,986)	0,009*
IMC Niño (Cov.)	1,239 (0,984-1,558)	0,068
Lactancia (Cov.)	0,186 (0,048-0,725)	0,015*
Ansiedad/Depresión ¹	0,817 (0,678-0,984)	0,033*
Problemas de Atención ¹	1,365 (1,122-1,661)	0,002*
Omisiones Ejecución Continua ²	1,369 (1,113-1,684)	0,003*
Acierto Memoria Trabajo ²	2,549 (1,313-4,949)	0,006*
Acierto 2º Ens. Mem. Verbal ²	0,550 (0,312-0,969)	0,039*
Aciertos Ens. Demorado. Mem. Verbal ²	1,837 (1,127-2,996)	0,015*
Aciertos Reconocimiento. Mem. Verbal ²	1,754 (1,006-3,059)	0,048*
Intrusiones Ens. Demorado - Mem. Verbal ²	7,569 (1,738-32,96)	0,007*
Perseveraciones. Ens. Demorado Mem. Verbal ²	0,151 (0,033-0,697)	0,015*
Tiempo Total – Visomotor Alterno ²	0,896 (0,826-0,972)	0,008*
Nº de Errores – Visomotor Alterno ²	0,555 (0,342-0,901)	0,017*
Actividad ³	0,850 (0,729-0,991)	0,038*
Emocionalidad ³	1,157 (0,982-1,364)	0,081
Constante	0,011	0,470

¹CBCL; ²BENCI; ³EAS

O.R: Odds Ratio; p: nivel de significancia

-2log de la verosimilitud: 95,02 / R cuadrado de Nagelkerke 0,542.

Modelo ajustado para, Centro, Sexo, Edad, CI Madre, IMC del niño, Semanas Lactancia al nacimiento y CBCL **con introducción de variables hacia atrás.**

Cov: Covariable; Mem: memoria; Ens: ensayo.

En referencia a las variables confusoras, menor coeficiente de inteligencia de la madre, y ser alimentado durante menos de cinco semanas con leche materna, se muestran como variables estadísticamente significativas de riesgo

en la predicción de diferenciar entre niños de madres diabéticas respecto a niños con madres sin diabetes en el embarazo.

Atendiendo a cada grupo de variables de neurodesarrollo, en referencia al comportamiento (CBCL), los hijos de madres con diabetes gestacional tienen un 36,5% más de probabilidad de presentar problemas de atención. Sorprendentemente los problemas de ansiedad/depresión detectada por el cuestionario CBCL tiene un OR inferior a 1, lo que indicaría un efecto protector de la DMG. Al realizar las pruebas de memoria verbal de la BENCI, al ser más impulsivos tienen más errores, pero también más aciertos, teniendo los hijos de madres diabéticas un 36,9% más probabilidad de presentar más omisiones en la tarea de ejecución continua. También tienen más aciertos en la tarea de memoria de trabajo y más aciertos en la tarea de memoria verbal en el ensayo demorado, sin embargo, mayor riesgo (más de 7 veces) de presentar más intrusiones en esta prueba, pero menos perseveraciones en la prueba BENCI. Finalmente, los hijos de madres con DMG, han necesitado menos tiempo y han cometido menos errores en la prueba de Visomotor Alterno.

En cuanto al temperamento, que en este caso solo es medido con el cuestionario EAS, se puede apreciar que los hijos de madres con DMG, tienen menos probabilidad de presentar altas puntuaciones en la escala de actividad; aunque en principio esto pudiera parecer extraño e inconsistente con mayor riesgo de presentar problemas de atención y/o hiperactividad en los hijos de madres con DMG, la escala de Actividad del EAS, mide entre otras cosas el tiempo de permanencia en una actividad, siendo un valor bajo precisamente un síntoma claro de diagnóstico de TDAH.

5. Efecto de la Inteligencia de la Madre y la Duración de la Lactancia Materna en las Diferentes Áreas Evaluadas del Neurodesarrollo de los Niños

Durante los diferentes análisis realizados, tanto el CI de la madre, como haber sido alimentado con leche materna durante más de cinco semanas o no (lactancia), se han revelado como variables importantes, que determinan en cierta manera las puntuaciones de neurodesarrollo. Con el fin de determinar el efecto de estas covariables para el posible tratamiento de los sujetos, se categorizaron las variables de neurodesarrollo en base al percentil 50 obteniéndose 2 categorías (alta y baja puntuación en la prueba de neurodesarrollo). Posteriormente estudiamos dichas categorizaciones en base a las covariables CI materno y duración de la lactancia de las que queremos diferenciar su efecto.

5.1. Efecto del Coeficiente de Inteligencia de la Madre sobre las Diferentes áreas del Neurodesarrollo Evaluadas

Para el caso de la covariable CI materno, se consideraron como grupo de referencia los niños de madres controles con un CI medio-alto ($CI > 100$) y lo compararíamos con los siguientes grupos: niños de Madres con DMG y CI medio-alto ($CI > 100$), niños de madres con DMG y CI bajo materno ($CI < 100$), y finalmente niños control y CI materno bajo ($CI < 100$).

Al hacer la regresión logística de los resultados del test de comportamiento CBCL, observamos que el grupo de niños con madres con DMG y con un CI medio alto (CI mayor de 100), tiene 2 veces más riesgo de tener problemas de atención por encima de la mediana que el grupo de referencia que eran niños de madres controles y CI medio-alto (Tabla 23). Si comparamos el grupo de hijos de madres diabéticas, pero CI bajo ($CI < 100$) el riesgo aumenta hasta 5 veces siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, no hay diferencia si comparamos los niños controles con los controles del grupo de

referencia con distinto CI materno. Así pues, la DMG es importante para detectar problemas de atención incluso en las que tienen en CI medio-alto.

Tabla 23. Modelos de Regresión Logística Binaria que evalúan las probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana para los cuestionarios CBCL y PSQ.

	DMG - CI > 100		DMG - CI < 100		Control - CI < 100	
	*OR (95% CI)	p adj.	OR (95% CI)	p adj.	OR (95% CI)	p adj.
CBCL N=138	N=41		N=27		N=18	
Problemas Somáticos	1,398 (0,571-3,423)	0,463	2,707 (0,881-8,317)	0,082	2,506 (0,735-8,548)	0,142
Problemas de Atención	2,947 (1,138-7,631)	0,026*	4,512 (1,423-14,3)	0,010*	0,844 (0,258-2,768)	0,844
Prob. Agresividad	1,017 (0,404-2,558)	0,972	2,408 (0,783-7,409)	0,125	0,769 (0,237-2,491)	0,661
PSQ N=147	N=44		N=29		N=19	
Conducta durante el día	0,499 (0,196-1,274)	0,146	1,357 (0,437-4,212)	0,146	1,887 (0,640-5,566)	0,250

*Las OR (Odds Ratio), se presentan para los hijos de madres con DMG y para el grupo control en función del CI de la madre, utilizando al **grupo control con CI materno alto: > 100 (N=52/55)** como grupo de **referencia**.

El modelo de regresión logística ha sido ajustado por las semanas de lactancia, sexo del niño, centro, IMC y edad del menor.

p: nivel de significancia

Esto mismo lo podemos observar cuando analizamos por ejemplo el CI del niño evaluado mediante la prueba K-BIT (Tabla 24). Los niños de madre con DMG y CI bajo son los que tienen peores resultados respecto al grupo de referencia (control y CI materno medio alto) siendo hasta un 74% inferiores (0,279 [0,09-0,862], p = 0,026), mientras que los que proceden del grupo de DMG con CI medio-alta solo presentan un 19% más de riesgo que los del grupo de referencia (control con CI medio-alto) aunque las diferencias en este ni siquiera son significativas. Así pues, sobre el CI Compuesto del K-BIT el CI materno sumado al DMG es francamente demoledor.

Tabla 24. Modelos de Regresión Logística Binaria que evalúan las probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana para las pruebas K-BIT y BENCI.

	DMG - CI > 100		DMG - CI < 100		Control - CI < 100	
	* OR (95% CI)	p adj.	OR (95% CI)	p adj.	OR (95% CI)	p adj.
K-BIT N=142	N=41		N=28		N=20	
Matrices	0,678 (0,281-1,636)	0,387	0,460 (0,164-1,288)	0,140	0,598 (0,204-1,755)	0,349
CI Compuesto	0,873 (0,353-2,157)	0,769	0,279 (0,09-0,862)	0,026*	1,008 (0,336-3,02)	0,989
BENCI N=116	N=34		N=22		N=12	
Aciertos 1er Ensayo ¹	0,643 (0,241-1,714)	0,377	1,928 (0,528-7,042)	0,321	0,290 (0,071-1,179)	0,084
Aciertos 3er Ensayo ¹	0,774 (0,277-2,164)	0,625	0,340 (0,09-1,283)	0,111	0,722 (0,174-2,992)	0,653
Intrusiones	2,133 (0,677-6,720)	0,196	3,008 (0,7-12,922)	0,139	0,495 (0,053-4,586)	0,536
Ens. Demorado ¹	0,576 (0,212-1,562)	0,278	1,443 (0,426-4,884)	0,556	4,786 (0,886-25,864)	0,069

¹ Memoria Verbal; ² Mediana; p: nivel de significancia

*Las OR, se presentan para los hijos de madres con DMG y para el grupo control en función del CI de la madre, utilizando al **grupo control con CI materno alto:> 100 (N=53/48)** como grupo de **referencia**.

El modelo de regresión logística ha sido ajustado por las semanas de lactancia, sexo del niño, centro, IMC y edad del menor.

También podemos apreciar (Tabla 25), que es la DMG la que parece mediar en la puntuación en la escala de fantasía de los menores (3,608 [1,096-11,881] p = 0,035), sin que el CI materno parezca relevante, como se puede apreciar también para ira/frustración (2,969 [1,001-8,803] p = 0,05) y para sensibilidad perceptiva (6,447 [1,846-22,524] p = 0,003). Por el contrario, para placer de alta intensidad (0,152 [0,031-0,747] p = 0,02) tendríamos el efecto contrario, ya que es el CI de la madre el que parece mediar en los resultados más que el haber nacido de una madre con DMG. Mismo caso tendríamos en la variable Malestar, pero algún dato extremo, sobredimensiona el resultado, por lo que no es interpretable.

Tabla 25. Modelos de Regresión Logística Binaria que evalúan las probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana para los cuestionarios EAS y TMCQ.

	DMG - CI > 100		DMG - CI < 100		Control - CI < 100	
	* OR (95% CI)	p adj.	OR (95% CI)	p adj.	OR (95% CI)	p adj.
EAS N=140	N=41		N=26		N=20	
Sociabilidad	0,659 (0,275-1,577)	0,349	0,427 (0,15-1,215)	0,111	0,523 (0,177-1,539)	0,239
TMCQ N=105	N=31		N=18		N=13	
Focal Atención	0,554 (0,191-1,611)	0,278	0,373 (0,110-1,268)	0,114	0,442 (0,115-1,704)	0,236
Fantasía	3,608 (1,096-11,881)	0,035*	2,068 (0,547-7,817)	0,284	0,520 (0,106-2,538)	0,419
Tristeza	0,812 (0,277-2,382)	0,704	2,239 (0,653-7,682)	0,200	4,139 (0,936-18,302)	0,061
Timidez	0,978 (0,33-2,903)	0,969	2,245 (0,625-8,058)	0,215	4,283 (0,934-19,634)	0,061
Control Activación	0,755 (0,264-2,156)	0,599	0,265 (0,075-0,940)	0,04*	0,445 (0,115-1,717)	0,240
Afiliación	2,465 (0,837 – 7,257)	0,102	0,9 (0,268– 3,017)	0,864	0,651 (0,162 – 2,621)	0,546
Ira/Frustración	2,969 (1,001-8,803)	0,05*	2,511 (0,734-8,594)	0,142	1,817 (0,484-6,821)	0,376
Malestar	0,430 (0,131-1,41)	0,164	1,328 (0,33-5,341)	0,690	21,549 (2,792-166,289)	0,003*
Miedo	1,575 (0,539-4,604)	0,406	2,679 (0,784-9,160)	0,116	3,957 (0,97-16,142)	0,055
Placer Alta Intensidad	1,680 (0,576-4,902)	0,342	0,593 (0,174-2,02)	0,403	0,152 (0,031-0,747)	0,02*
Impulsividad	2,55 (0,856-7,591)	0,093	2,439 (0,702-8,47)	0,160	1,831 (0,478-7,016)	0,378
Control Inhibitorio	0,489 (0,160-1,494)	0,209	0,331 (0,091-1,195)	0,091	0,289 (0,07-1,197)	0,087
Sensibilidad Perceptiva	6,447 (1,846-22,524)	0,003 *	1,393 (0,376-5,16)	0,620	0,951 (0,237-3,809)	0,943
Auto-tranquilización	1,363 (0,445-4,176)	0,588	0,251 (0,068-0,927)	0,038*	0,341 (0,084-1,388)	0,133

*Las OR (Odds Ratio), se presentan para los hijos de madres con DMG y para el grupo control en función del CI de la madre, utilizando al **grupo control con CI materno alto:> 100 (N=53/43)** como grupo de **referencia**.

El modelo de regresión logística ha sido ajustado por las semanas de lactancia, sexo del niño, centro, IMC y edad del menor.

p: nivel de significancia

Por último, los hijos de madres con DMG con un CI medio-bajo, presentan en torno al 75% más de riesgo de tener puntuaciones por encima de la mediana para control de la activación y para autotranquilización. Por lo que la conjunción de los dos casos resulta muy relevante, siendo dos aspectos del temperamento que se relacionan directamente con la hiperactividad y que por tanto van en la misma dirección que los vistos anteriormente en problemas de comportamiento.

5.2. Efecto de la Duración de la Lactancia sobre las Diferentes Áreas del Neurodesarrollo Evaluadas

En el caso de la covariable “Semanas de Lactancia”, consideramos como grupo de referencia los niños de madres controles alimentados con leche materna durante más de cinco semanas (Control / Lact > 5 sem) y lo compararíamos con los siguientes grupos: niños de madres con DMG alimentados con leche materna durante más de cinco semanas (DMG / Lac > 5 sem); niños de madres con DMG con lactancia materna menos de cinco semanas (DMG / Lact < 5 sem) y finalmente niños del grupo control con lactancia materna menos de cinco semanas (Control / Lact < 5 sem).

Los modelos de regresión logística (Tabla 26), muestran que es la DMG per sé la que principalmente afecta a los problemas de atención sin que la duración de la lactancia lo evite (3,289 [1,345-8,045], $p = 0,009$). En cambio, para los problemas de sueño, las semanas de lactancia conlleva a mayores puntuaciones en los grupos tanto de DMG como controles, ya que tanto para el grupo control como para el grupo de hijos de DMG, tienen en torno a 2,8 más probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana en los problemas de sueño evaluado simplemente por el cuestionario PSQ.

Lo mismo parece ocurrir con vocabulario en la prueba del K-BIT (Tabla 27), donde los niños controles alimentados durante menos de 5 semanas con leche materna, tienen peor resultado que el resto de grupos.

Como dato curioso, aunque poco relevante, podemos ver que son los niños tanto controles como de madres con DMG alimentados con leche materna durante menos tiempo, los que han tenido mejor desempeño en la prueba de reconocimiento de memoria verbal, ya que significativamente han tenido más aciertos y menos errores que en el resto de grupos comparados.

Tabla 26. Modelos de Regresión Logística Binaria que evalúan las probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana para los cuestionarios CBCL y PSQ considerando como grupo de referencia al grupo control con más de 5 semanas de lactancia materna

	DMG / Lact > 5 sem		DMG / Lact < 5 sem		Control / Lact < 5 sem	
	*OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
CBCL						
N=140	N=40		N=28		N=10	
Problemas Sociales	1,236 (0,523-2,916)	0,629	2,068 (0,805-5,314)	0,131	0,489 (0,092-2,597)	0,401
Problemas Sueño/Obs	1,107 (0,450-2,723)	0,824	2,133 (0,79-5,758)	0,135	0,634 (0,116-3,478)	0,600
Problemas Atención	3,289 (1,345-8,045)	0,009*	1,045 (0,412-2,704)	0,910	0,188 (0,022-1,610)	0,127
Puntuación Total	1,317 (0,562-3,089)	0,526	1,375 (0,532-3,549)	0,511	0,135 (0,016-1,155)	0,069
PSQ	N=40		N=32		N=12	
Problemas de Sueño	0,989 (0,410-2,406)	0,989	2,866 (1,082-7,592)	0,034*	2,862 (0,723-11,322)	0,134

*Las OR (Odds Ratio), se presentan para los hijos de madres con DMG y para el grupo control en función del CI de la madre, utilizando al **grupo control con Lactancia materna de al menos 5 semanas (N=62/50)** como grupo de referencia.

El modelo de regresión logística ha sido ajustado por CI de la madre, sexo, centro, IMC y edad del menor.

Sem: semanas.; Obs: Obsesiones; p: nivel de significancia

Por último, en cuanto al temperamento (Tabla 28), podemos ver que es la DMG y no la lactancia, la que parece ser variable mediadora para Fantasía, Ira/Frustración y Malestar, mientras la relación de esta junto con la DMG si parece tener un efecto importante para la emocionalidad según el EAS, (3,204 [1,182-8,680] p = 0,022).

Tabla 27. Modelos de Regresión Logística Binaria que evalúan las probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana para las pruebas K-BIT y BENCI.

	DMG / Lac > 5 sem		DMG / Lac < 5 sem		Control/Lac < 5 sem	
	*OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
K-BIT N=142	N=41		N=28		N=11	
Vocabulario	0,626 (0,268-1,459)	0,278	0,759 (0,293-1,967)	0,570	0,184 (0,035-0,035)	0,046*
CI Compuesto	0,463 (0,195-1,100)	0,081	0,469 (0,179-1,230)	0,124	0,395 (0,100-1,559)	0,185
BENCI N=116	N=36		N=20		N=10	
Ejecución Continua ¹	1,150 (0,439-3,011)	0,775	2,983 (0,955-9,318)	0,060	1,848 (0,441-7,735)	0,401
Aciertos ² Ensayo ²	0,431 (0,161-1,153)	0,094	2,383 (0,772-7,359)	0,131	0,706 (0,166-3,004)	0,638
Aciertos Demorado ²	1,393 (0,539-3,589)	0,494	2,605 (0,858-7,907)	,091	4,681 (1,017-21,540)	0,047*
Aciertos Reconocimiento ²	2,132 (0,766-5,934)	0,147	4,488 1,381-14,587)	0,013*	2,341 (0,525-10,447)	0,265
Errores Reconocimiento ²	0,469 (0,169-1,306)	0,147	0,223 (0,069-0,724)	0,013*	0,427 (0,096-1,906)	0,265
Intrusiones Ens. Demorado ²	2,804 (0,847-9,284)	0,091	2,410 (0,632-9,193)	0,198	1,425 (0,220-9,244)	0,711
Perseveraciones Ens. Demorado ²	0,768 (0,224-2,625)	0,673	0,980 (0,254-3,778)	0,976	4,460 (0,994-20,02)	0,051
Tiempo de Reacción ³	0,384 (0,143-1,032)	0,058	0,575 (0,183-1,804)	0,343	0,265 (0,058-1,211)	0,087
Nº de Errores - Visomotor	0,600 (0,221-1,625)	0,315	0,381 (0,106-1,366)	0,138	1,728 (0,419-7,126)	0,449

¹Atención, ²Memoria Verbal; ³Mediana; p: nivel de significancia

*Las OR, se presentan para los hijos de madres con DMG y para el grupo control en función de las semanas de lactancia, utilizando al **grupo control con Lactancia > 5 semanas (N= 62/50)** como grupo de **referencia**.

El modelo de regresión logística ha sido ajustado por las semanas de lactancia, sexo, centro, IMC y edad del menor.

Ens: Ensayo:

Tabla 28. Modelos de Regresión Logística Binaria que evalúan las probabilidades de tener puntuaciones por encima de la mediana para los cuestionarios EAS y TMCQ.

	DMG / Lac > 5 sem		DMG / Lac < 5 sem		Control / Lac < 5 sem	
	*OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
EAS N=140	N=39		N=28		N=11	
Emocionalidad	1,091 (0,473-2,519)	0,838	3,204 (1,182-8,680)	0,022*	1,023 (0,273-3,838)	0,973
Timidez	1,389 (0,605-3,189)	0,438	2,134 (0,830-5,486)	0,116	1,003 (0,267-3,764)	0,997
TMCQ N=106	N=29		N=20		N=7	
Fantasía	4,002 (1,246-12,856)	0,020*	1,867 (0,535-6,516)	0,327	0,553 (0,069-4,409)	0,576
Afiliación	1,915 (0,672-5,457)	0,224	2,615 (0,819-8,346)	0,104	1,095 (0,199-6,015)	0,917
Ira/Frustración	2,936 (1,019-8,457)	0,046*	1,157 (0,376-3,562)	0,800	1,052 (0,202-5,479)	0,952
Malestar	0,145 (0,037-0,560)	0,005*	0,549 (0,147-2,054)	0,373	0,307 (0,045-2,085)	0,227
Impulsividad	2,431 (0,826-7,157)	0,107	1,376 (0,440-4,302)	0,583	1,290 (0,239-6,970)	0,767
Control Inhibitorio	0,413 (0,138-1,231)	0,112	1,661 (0,504-5,469)	0,404	0,680 (0,122-3,783)	0,659
Sensibilidad Perceptiva	2,201 (0,710-6,825)	0,172	1,807 (0,562-5,813)	0,321	0,108 (0,011-1,034)	0,054

*Las OR, se presentan para los hijos de madres con DMG y para el grupo control en función de las semanas de lactancia, utilizando al **grupo control con Lactancia > 5 semanas (N= 62/49)** como grupo de **referencia**.

El modelo de regresión logística ha sido ajustado por las semanas de lactancia, sexo, centro, IMC y edad del menor.

Sem: semanas; p: nivel de significancia.

6. Estado de DHA Y Transferencia Placentaria al Nacimiento.

En estudios previos realizados por el grupo, se observó que los niños de madres con DMG del centro de Murcia tenían menores niveles de PUFA n-3 y de DHA en sangre venosa de cordón (Prieto-Sánchez et al., 2017). Realizamos un estudio del porcentaje de DHA en fosfatidil-colina de sangre venosa de cordón al nacimiento de los niños de ambos centros del presente estudio, y podemos observar en la Figura 26, que se vuelve a describir una situación de tendencia a

menor porcentaje de DHA en fosfatidil-colina de sangre venosa de cordón en los hijos de madres con DMG ($p = 0,090$).

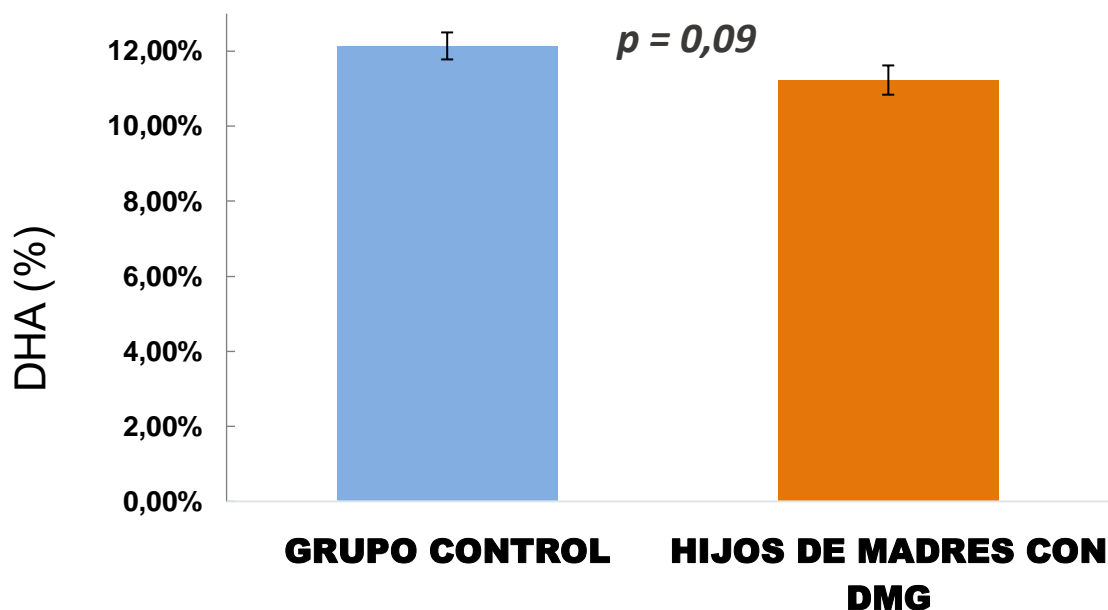


Figura 26. Porcentaje de DHA en fosfatidil colina de sangre venosa de cordón al nacimiento de los niños del grupo control ($n = 70$) y de hijos de madres con DMG ($n = 58$) de ambos centros (Granada + Murcia) del presente estudio.

Además, analizamos la concentración de DHA, y no sólo el porcentaje, pudiendo comprobar que la concentración de DHA (Figura 27) es significativamente inferior en los fosfolípidos de sangre de cordón de hijos de madre con DMG ($109,08 \pm 48,11 \mu\text{mol/l}$ control vs. $86,78 \pm 26,39 \mu\text{mol/l}$, ($p = 0,001$)). Los menores valores de DHA en los niños de DMG al nacimiento podrían afectar al neurodesarrollo de estos.

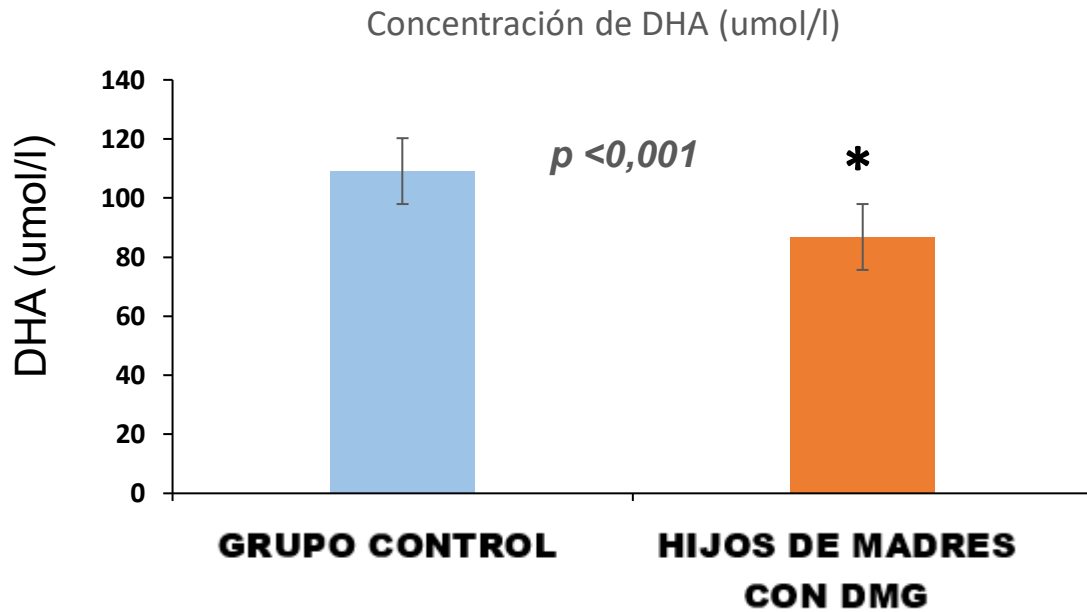


Figura 27. Concentración de DHA en fosfatidil colina de sangre venosa de cordón al nacimiento de los niños del grupo control ($n = 70$) y de hijos de madres con DMG ($n = 58$) de ambos centros (Granada + Murcia).

Se analizó además el nivel de expresión de la proteína MFSD2a que es una proteína transportadora preferente del DHA, que se ubica en la placenta, y se pudo comprobar que las madres con DMG tienen menor nivel de este transportador MFSD2a en la placenta lo que podría explicar los menores valores de DHA en sangre venosa de cordón (Figura 28).

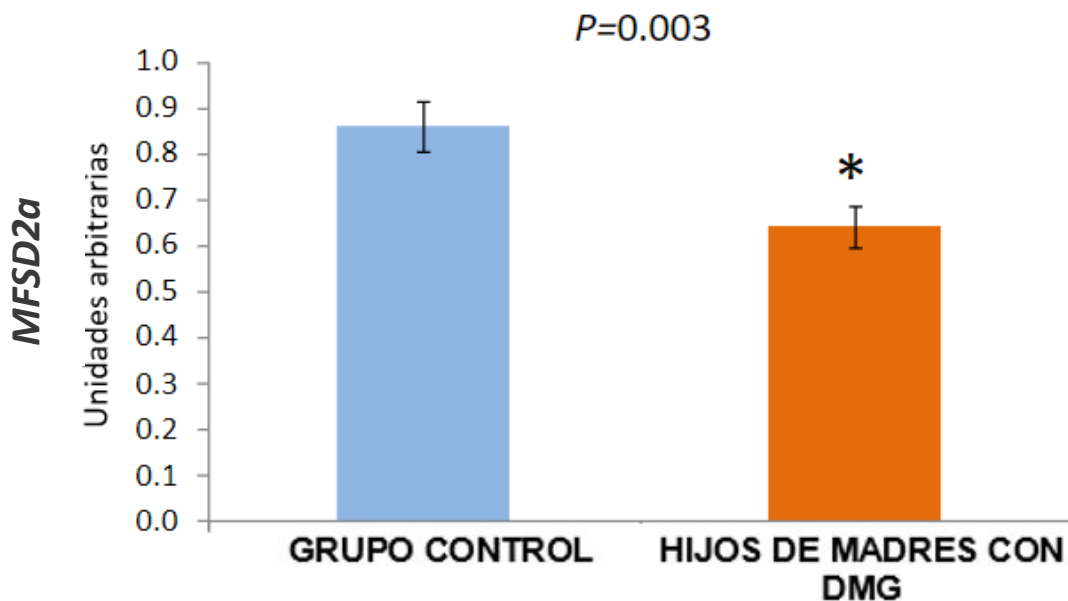


Figura 28. Nivel de expresión de la proteína Major Family Superdomain 2a (MFSD2A) en placenta de madres con DMG ($n = 75$) y controles ($n = 72$) en ambos centros (Granada + Murcia).

7. Perfil de Ácidos Grasos en Mucosa Bucal de los Niños a los 8,5 Años de Edad

Se realizó además un análisis de ácidos grasos de la mucosa bucal de los niños a los 8,5 años, ya que es un biomarcador del nivel de AG en fosfolípidos del suero (Tabla 29). En dicha tabla observamos que los hijos de madre con DMG tendía a tener mayor proporción de ácidos grasos saturados en la mucosa ($p = 0,075$), y especialmente del ácido graso esteárico 18:0 ($p = 0,028$).

A los 8 años de edad los niños mostraron un porcentaje de ácidos grasos esenciales similar entre grupos de ácidos grasos esenciales, tanto para el ácido linoleico (18:2-n-6) como para el ácido linolénico (18:3-n-3), sin observarse diferencias en la desaturación de los mismos, y con valores similares entre ambos grupos para los ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3.

Así pues, el contenido de ácidos grasos saturados es ligeramente mayor en los niños de madre con DMG sin observarse diferencias en el nivel de ácidos grasos poliinsaturados, o en el contenido de DHA de la mucosa bucal a los 8,5 años.

Tabla 29. Perfil de ácidos grasos (%) en mucosa bucal de niños de 8.5 años.

Ácidos Grasos	Grupo Control (N=69)	Hijos de Madres con DMG (N=62)	p
C14:0	2,21 / ± 6,57	1,25 / ± 0,98	0,257
C16:0	28,77 / ± 6,66	30,62 / ± 8,65	0,177
C16:1-n-9	2,8 / ± 1,44	2,84 / ± 1,60	0,880
C17:0	0,532 / ± 0,23	0,56 / ± 0,23	0,543
C18:0	29,87 / ± 10,43	33,66 / ± 8,91	0,028*
C18:1-n-9	20,32 / ± 8,15	17,32 / ± 8,90	0,046*
C18:2-n-6	11,52 / ± 7,72	9,93 / ± 6,02	0,196
C18:3-n-6	0,21 / ± 0,32	0,21 / ± 0,39	0,981
C18:3-n-3	0,39 / ± 0,72	0,26 / ± 0,35	0,194
C20:0	0,38 / ± 0,11	0,42 / ± 0,76	0,025*
C20:1n-9	0,27 / ± 0,26	0,22 / ± 0,29	0,328
C20:2n-6	0,17 / ± 0,11	0,14 / ± 0,11	0,105
C20:3n-9	0,035 / ± 0,05	0,024 / ± 0,04	0,248
C20:3n-6	0,53 / ± 0,26	0,56 / ± 0,31	0,571
AA (20:4-n-6)	1,41 / ± 0,85	1,38 / ± 0,82	0,827
EPA	0,044 / ± 0,87	0,049 / ± 0,11	0,761
C22:4-n-6	0,17 / ± 0,13	0,16 / ± 0,12	0,748
C22:5-n-6	0,02 / ± 0,05	0,025 / ± 0,08	0,691
C22:5-n-3	0,055 / ± 0,06	0,060 / ± 0,06	0,616
DHA (22:6-n-3)	0,47 / ± 0,27	0,5 / ± 0,42	0,606
SFA	61,78 / ± 14,72	66,5 / ± 15,38	0,075
MUFA	23,39 / ± 8,69	20,38 / ± 8,69	0,065
PUFA	14,84 / ± 8,31	13,12 / ± 6,69	0,197
PUFAn-6	13,84 / ± 8	12,22 / ± 6,43	0,206
PUFAn-3	0,97 / ± 0,88	0,88 / ± 0,64	0,514
n-6n-3	17,9 / ± 12,42	18,01 / ± 15,73	0,962
LCPUFAn-6	2,3 / ± 1,28	2,26 / ± 1,25	0,869
LCPUFAn-3	0,57 / ± 0,35	0,61 / ± 0,51	0,572

Los datos se expresaron como **Media ± DE**

p = Valor de P mediante análisis estadístico de t-Student

DHA: ácido docosahexaenoico (22:6 n-e); AA, ácido araquidónico (20:4 n-6); SFA, ácidos grasos saturados; MUFA, ácidos grasos monoinsaturados, PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; LC-PUFA ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (más de 22 carbonos).

8. Asociación del Neurodesarrollo con el Nivel de DHA al Nacimiento o los 8.5 Años

Ya que el DHA es un ácido graso con una función importante para el neurodesarrollo, se analizó la asociación de las concentraciones de DHA con las funciones de neurodesarrollo analizadas en los niños del presente estudio.

La concentración de DHA en fosfolípidos de sangre venosa de cordón umbilical, se asoció de forma inversa con problemas de comportamiento de los niños a los 8 años de edad evaluados con el test CBCL, tanto con problemas internalizantes como externalizantes (Tabla 30). Además, cuando analizamos estas asociaciones, pero con los porcentajes de DHA de la mucosa bucal en la infancia, continuamos observando como el DHA se asocia de forma inversa con los problemas externalizantes evaluados con el cuestionario CBCL, y en concreto con la presencia de problemas de conducta desafiante de los niños frente a los padres.

Además, en un estudio previo, los ácidos grasos fueron analizados en sangre de cordón umbilical mediante metabolómica, obteniendo los resultados en concentración absoluta. A partir de ellos se llevó a cabo una estimación del dato en porcentaje de ácidos grasos en cordón umbilical (CU), y teniendo en cuenta la limitación debida a que la metabolómica indica la concentración del total de masa del compuesto, y si son fosfolípidos (FL), se puede combinar el DHA con otro ácido graso en el compuesto, lo que limita la exactitud del análisis como porcentaje en las muestras de CU. Esto podría explicar el hecho de que las correlaciones sean más altas con las concentraciones de DHA en los fosfolípidos del plasma obtenidas en el CU, que los datos expresados como porcentaje. En el caso de la mucosa oral a los 8 años, se hizo un análisis de ácidos grasos totales en el que los AG son liberados del resto de la estructura carbonada por un proceso de metilación, para su posterior análisis por cromatografía gaseosa, lo que permite cuantificar de forma precisa el porcentaje de unos ácidos grasos respecto a otros en las muestras. En el caso de la mucosa oral, no se puede expresar la cantidad de ácidos grasos en concentración absoluta, porque ésta dependería de la intensidad con la que los niños hicieron la prueba del raspado de la mucosa para obtener la muestra, y por eso el resultado se expresa en porcentaje de unos ácidos grasos respecto a otros para los análisis.

Por otra parte, en otras pruebas como la actividad, emocionalidad, o el desarrollarlo de placer, las puntuaciones también están inversamente

relacionadas con el nivel de DHA, tanto al nacimiento como a los 8,5 años (Tabla 30).

Tabla 30. Correlaciones entre el nivel de DHA en mucosa y sangre de cordón umbilical con las puntuaciones cognitivas, de conducta y temperamento evaluadas

	DHA Mucosa Oral a los 8 años (%)		DHA fosfolípidos CU ($\mu\text{mol/l}$)		DHA fosfolípidos cordón (%)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
CBCL						
Ansiedad/Depresión	-0,014	0,874	-0,207	0,088	-0,133	0,275
Problemas Somáticos	0,034	0,702	-0,198	0,103	-0,31	0,798
Problemas de Atención	-0,106	0,234	-0,206	0,089	-0,166	0,172
Conducta Desafiante	-0,245	0,005*	-0,132	0,278	-0,039	0,749
Problemas Internalizantes	0,027	0,766	-0,280	0,020*	-0,126	0,304
Problemas Externalizantes	-0,186	0,037*	-0,252	0,036*	-0,144	0,237
Puntuación Total	-0,096	0,283	-0,336	0,005*	-0,155	0,202
PSQ						
Conducta durante la noche	-0,031	0,725	-0,233	0,056	-0,229	0,060
Conducta durante el día	0,011	0,898	-0,166	0,346	0,033	0,788
K - BIT						
CI Verbal	0,006	0,944	-0,138	0,254	-0,144	0,348
BENCI						
Tiempo Total	0,010	0,915	0,140	0,332	0,236	0,099
Número de Errores	0,038	0,693	0,271	0,057	0,255	0,074
EAS						
Actividad	-0,070	0,429	-0,270	0,026*	-0,221	0,071
Emocionalidad	-0,146	0,096	-0,086	0,485	0,023	0,851
TMCQ						
Nivel Actividad	-0,259	0,012*	-0,034	0,822	-0,041	0,784
Afiliación	-0,066	0,527	0,252	0,091	0,282	0,057
Placer Alta Intensidad	-0,169	0,105	-0,344	0,019*	-0,326	0,027*

CU: Cordón Umbilical; *r*: Coeficiente de correlación de Pearson; *p*: nivel de significancia.

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN GENERAL

El propósito de esta tesis doctoral ha consistido en discernir si la diabetes gestacional, debido a las alteraciones metabólicas que produce durante el embarazo, puede tener efectos adversos en la salud de los hijos nacidos de estas madres, “programando” al niño hacia futuras enfermedades y afectaciones neurológicas y evaluar posibles biomarcadores lipídicos de tales alteraciones.

1. Efecto de la Diabetes Gestacional en la Composición Corporal en niños de 8,5 años.

En el presente estudio encontramos que tanto las madres que tuvieron diabetes gestacional como sus hijos a los 8 años tienen un mayor IMC (Tabla 9) que los hijos de madres no diabéticas. El índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en los hijos de 8,5 años de madres con DMG, tanto en valores absolutos, como cuando se ajusta el mismo por la puntuación de z-score respecto a la población, lo que se debe a la tendencia a mayor peso corporal en esos niños ($p = 0,062$) ya que la altura de los niños era similar entre ambos grupos. Además, los hijos de madres con DMG tenían una mayor cantidad de grasa corporal evaluado mediante impedanciometría (Tabla 9), con lo que se confirma que estos niños tienen una mayor probabilidad de desarrollar obesidad.

Diversos autores han indicado que la DMG es un factor de riesgo de obesidad en los niños al nacimiento (Logan et al., 2017) y posteriormente en la infancia (Francis et al., 2023), y también en población española (Shokry et al., 2019a, 2019b). Aunque varios autores sostienen que la posible relación hallada entre el IMC de los menores y la exposición a la DMG puede estar “confundida” por el IMC más alto que suelen tener las madres que sufren la DMG (Boerschmann et al., 2010; Chen et al., 2020; Clausen et al., 2009; Pitchika et al., 2018), otros estudios han indicado una relación clara entre la DMG y la obesidad de los niños incluso tras ajustar por el peso materno durante la

gestación. Así el gran estudio de Gillman et al., (2003), utilizando datos nacionales de EEUU del Nurses` Health Study II, que evaluaba a casi 15.000 niños (entre 9 y 14 años) encontraba un 40% más de riesgo para los hijos de madres con DMG de presentar obesidad incluso tras ajustar por IMC Materno. Por otro lado, un reciente metaanálisis del grupo de Kawasaki et al., (2018) con una $n = 21.691$, comprobaba que los hijos de madres con DMG tenían una puntuación z del IMC de 0,14 más alta que los niños no expuestos a la diabetes durante la gestación. Sidell et al., (2021) por otro lado mostraba que los hijos de madres con DMG necesitaban menos años para presentar 1 desviación estándar superior al IMC normativo, aunque tras ajustar los análisis según IMC previo al embarazo y el aumento del peso gestacional, los resultados eran más altos.

En el estudio de seguimiento de Hiperglucemia y Resultados Adversos del Embarazo (HAPO) (Lowe et al., 2018), el ajuste por el IMC materno atenuó las asociaciones observadas de DMG con medidas de adiposidad infantil, pero múltiples asociaciones siguieron siendo significativas, lo que demuestra que la diabetes gestacional se asoció con estas medidas independientemente del IMC materno. Esto fue consistente con los efectos independientes y aditivos de la obesidad materna y la diabetes gestacional en los resultados de adiposidad del recién nacido en el Estudio HAPO (Metzger et al., 2008).

En el presente estudio, con un número de sujetos no muy alto para determinar variables clínicas antropométricas, las diferencias observadas en el IMC de los niños nacidos de madres diabéticas dejan de ser significativas si se ajusta por el IMC materno. Esto no quiere decir que no exista relación entre la DMG y el IMC de los niños, o que ésta sea espuria, pues estudios con muestras más grandes, y por tanto, con mayor potencia estadística, si son capaces de encontrar significación estadística al determinar que los hijos de madres con DMG, tienen un mayor riesgo de presentar obesidad durante su desarrollo.

Tanto los hijos de madres con diabetes gestacional, como los niños del grupo control, siguieron en el presente estudio dietas similares según la evaluación dietética realizada a través de dos cuestionarios diferentes (uno de frecuencia y otro de registro de alimentos de 24h). No se han encontrado

diferencias reseñables en ninguno de los nutrientes evaluados, sin encontrarse diferencias en el consumo de pescado o de azúcares sencillos, o en el índice glucémico de las mismas, siendo la cantidad de energía de las dietas similares entre ambos grupos. Así pues, el mayor IMC de los niños de madres diabéticas no se debería a un mayor consumo alimentario en los mismos sino a un problema metabólico de utilización de la energía. No obstante, no se puede descartar que las madres hayan adoptado patrones alimentarios más saludables al ser conscientes de estar participando en un estudio de investigación, como una especie de efecto Hawthorne, que lleve a disminuir las posibles diferencias que pudieran existir previamente al estudio, lo que podría suscitar dudas respecto a la fiabilidad de la encuesta, debido a la sensibilidad de las madres por su propia condición (Tabla 10).

Así pues, la dieta de los niños de madres con DMG no parece ser diferente o menos saludable que la de los niños control, utilizando 2 sistemas diferentes de evaluación de las mismas como es el cuestionario de frecuencia de alimentos o un registro dietético diario durante 3 días.

Por otro lado, solo encontramos ligeras diferencias en el nivel de actividad física que los niños realizaron de media a lo largo del día, evaluado mediante la actimetría. Los hijos de madres con DMG tendieron a realizar menos actividad física, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ni en los MET/día estimadas en los actímetros (DMG: 2004 ± 286 vs. Control: 2095 ± 338 , $p = 0,089$), ni en los scores estimados (a través de cuestionario PAQ) en la semana previa a la visita, ni tampoco en el score del FELS de actividad en los 6-12 meses anteriores a la visita. Solo aparecen diferencias en la intensidad de actividad física (MET/d) en los fines de semana entre niños controles y de madres con DMG, siendo menor en este último grupo de sujetos, mientras que estas diferencias no se aprecian durante los días de semana, por lo que no es relevante en el cómputo global de la semana. La exposición a la luz tiende a ser mayor en fin de semana que entre semana para ambos grupos, con menor exposición a la luz en los hijos de madres diabéticas que en los controles, lo que queda finalmente reflejado en menor exposición total de luz a la semana en este grupo de niños de madres diabéticas.

Al analizar, los datos diferenciando entre fin de semana o semana laboral, tampoco encontramos diferencias en la cantidad de energía total consumida en Kcal entre ambos grupos por semana (DMG: 1941 ± 431 vs. Control: 1872 ± 447 , $p= 0,089$), y tampoco entre fin de semana o días entre semana, con lo que la diferencia de actividad no supone finalmente diferencia en el consumo de Kcal entre ambos grupos de sujetos. Resultados similares fueron descritos por Crume et al., (2011), que tampoco encontraban diferencias ni en el consumo calórico, ni en la actividad física entre hijos de madres con DMG y controles en niños con 10 años de media a través de un cuestionario de actividad física. Leppänen et al., (2019), estudiando a hijos de madres con riesgo de padecer DMG, tampoco encontraba diferencias en la actividad física, comparando con el grupo control, en niños de 7 años medido a través de acelerómetro, al igual que Zhao et al., (2016) comparando también con acelerómetro a hijos de madres con DMG y controles entre los 9 a 11 años, en función del nivel de actividad moderada-vigorosa que realizaban los menores. Tampoco encontraron diferencias entre ambos grupos.

Así pues, las diferencias halladas entre el IMC y el porcentaje de grasa corporal en los hijos de madres con DMG en comparación con los niños del grupo control en el presente estudio, se deben más bien a una programación metabólica inducida durante el embarazo, y no por los diferentes estilos de vida (alimentarios y/o de actividad) mantenidos durante los primeros 8 años de vida.

La DMG se presenta, por tanto, como una variable que se interrelaciona con otras afecciones como pueden ser un alto IMC materno, y usualmente concurren ambas al mismo tiempo, haciendo que en tales casos la afección en los hijos sea de mayor gravedad. Es importante destacar dicha relación, pues el riesgo de la DMG se ve incrementado cuando el IMC materno es más alto en la población lo que es cada vez más prevalente, (Kim et al., 2012).

2. Efectos de la DMG en el Perfil de Ácidos Grasos en Cordón Umbilical al Nacimiento.

Otro de los objetivos planteados en esta tesis ha sido la valorar si el DHA al momento de nacimiento es un predictor del neurodesarrollo en hijos de madres con DMG. En el presente estudio se ha podido comprobar que los hijos de madres con DMG tienden a presentar menor nivel de DHA en fosfolípidos de sangre venosa de cordón umbilical ($p = 0,090$; Figura 26), siendo las diferencias estadísticamente significativas cuando los datos se expresan en concentraciones absolutas, de tal forma que encontramos menos concentración de DHA en los fosfolípidos de sangre de cordón de hijos de madres con DMG ($p = 0,001$; Figura 27).

Estos resultados corroboran estudios previos de otros investigadores que han descrito una disminución en las concentraciones de DHA en sangre de cordón umbilical en madres con DMG, aunque no existan diferencias a nivel de concentración del mismo en el plasma materno (Léveillé, Rouxel, et al., 2018; Yoeju Min et al., 2005; Ortega-Senovilla et al., 2020; Thomas et al., 2005; Wijendran et al., 2000; Zhao et al., 2016); no obstante, existen dos estudios que no encontraron tales diferencias (Chen et al., 2010; Ortega-Senovilla et al., 2009). Recientemente el equipo de Hai-Tao et al., (2021) ha realizado un metaanálisis aglutinando 12 estudios con una muestra total de 1675 casos (Control = 1061, DMG = 614), en el que muestra claramente como las madres con DMG tienen hijos con menor porcentaje de DHA y ácidos grasos poliinsaturados en sangre venosa de cordón umbilical (Shokry et al., 2019a, 2019b).

Investigaciones llevadas a cabo en mujeres embarazadas con DMG, mediante la administración de ácidos grasos marcados con isótopos estables, han confirmado una disminución en la transferencia absoluta de DHA a través de la placenta en comparación con mujeres sanas (Pagán et al., 2013); estos resultados han llevado a algunos autores a sostener que la placenta pueda estar

implicada en la reducción de dicha transferencia de DHA al feto (Pagán et al., 2013; Prieto-Sánchez et al., 2017, 2019).

Recientemente se ha descubierto cómo una proteína transportadora selectiva de lisofosfolípidos y preferente del DHA, llamada MFSD2a (Nguyen et al., 2014), podría ayudar a explicar esta menor concentración del DHA en sangre de cordón umbilical (Prieto-Sánchez et al., 2019). Nuestros resultados también corroboran que las madres con DMG, presentan una menor expresión de la proteína MFSD2a en la placenta ($p = 0,003$; Figura 28), lo que apoyaría la hipótesis anterior.

Estos resultados permiten generar una hipótesis que ayude a explicar el proceso por el cual, aunque no se encuentren diferencias importantes en el perfil de AG tanto en el plasma materno como en la placenta, si se encuentran menores niveles de LC-PUFAs a nivel de plasma del CU y por tanto de DHA. Este hecho destacaría el papel del transportador de AG MFSD2a dentro de la placenta, que tal como indica Prieto-Sánchez et al., (2017) se trata de un mecanismo de transporte alterado que puede explicar los porcentajes reducidos de DHA en la sangre del CU de la DMG, y que podría ser el responsable de la reducción de la transferencia del DHA a través de la placenta. Además, los resultados obtenidos por Min et al., (2016), afianzarían esta hipótesis ya que, un aumento de la ingesta de DHA durante el embarazo en mujeres con DMG no aumentaba los niveles de sangre del cordón umbilical, ya que una mayor concentración de DHA materno, no supone un mayor nivel de DHA en el feto en madres diabéticas.

Todo ello remarca la importancia de la suplementación del DHA en el embarazo, ya que podría conferir propiedades neuroprotectoras, tal como parece ocurrir en embarazos sanos (Gould et al., 2013; Rees et al., 2014), en los que la placenta toma preferentemente DHA y lo transfiere de la circulación materna, a la fetal, resultando en niveles de sangre del cordón umbilical más altos en comparación con los niveles maternos (Yehuda et al., 1999).

Se han realizado pocos estudios evaluando si la suplementación con DHA en el embarazo pudiera ser beneficiosa en madres con DMG. Tanto el estudio de suplementación de (Min et al., 2016) como la investigación de Zhou et al., (2012) o más recientemente el estudio de cohortes NELA de programación de asma de la Región de Murcia (Gázquez et al., 2021), han demostrado que la suplementación del DHA durante el embarazo en madres con DMG mejora el estado de DHA de la madre, pero no tanto del feto. Esto sugeriría que las alteraciones en el tejido placentario asociadas a la DMG podrían reducir el efecto de la suplementación con DHA en el feto (Min et al., 2016). No obstante, recientemente, un estudio randomizado controlado con placebo en diabéticas pregestacionales y suplementación con 120mg EPA+608 mg DHA/d desde el primer trimestre de embarazo, sí que mostró una mejora en los niveles de DHA tanto maternos como en cordón umbilical (Ivanisevic et al., 2021), o que podría sugerir que la administración del DHA desde el inicio de la gestación pueda mejorar los efectos de la suplementación en estas mujeres. Estos resultados deben corroborarse con otros estudios por lo que es necesario un mayor número de investigaciones para poder obtener una información más clara, que permita establecer las mejores recomendaciones con DHA en la madre con DMG.

3. Efectos de la DMG en el Perfil de Ácidos Grasos a los 8,5 Años.

Una vez constatado que los hijos recién nacidos de madres con DMG tienen menores niveles de DHA en sangre de cordón, no se ha estudiado si estos niños en su desarrollo durante la etapa infantil, siguen presentando un déficit en sus niveles de AG como el DHA, o si por el contrario, estas diferencias encontradas en el momento del nacimiento, se ven disipadas por el estilo de vida seguido durante su desarrollo. Por ello, en esta tesis, se planteó estudiar cuál era el efecto que la DMG materna podía tener sobre el perfil de ácidos grasos en la mucosa oral de los niños los 8 años y medio.

Según la información actual, no se ha realizado ningún estudio previo que haya evaluado el perfil de AG y, en consecuencia, de DHA, en niños nacidos de madres con DMG, por lo que no está claro si los niveles de DHA, siguen permaneciendo bajos durante los primeros años de vida. Existe una investigación en niños cuyas madres tenían diabetes tipo 1, que informaba que el contenido de DHA en las membranas celulares de los eritrocitos de niños nacidos de madres con diabetes tipo I era similar a los 3 meses, pero a los 12 meses se observó una reducción de DHA en la fosfatidiletanolamina en estos niños (Winkler et al., 2008).

Los resultados del presente estudio muestran que a los 8,5 años de edad los hijos de madres con DMG (Tabla 29), tenían un porcentaje de ácidos grasos esenciales similar entre ambos grupos, tanto para el ácido linoleico (18:2-n-6) como para el ácido linolénico (18:3-n-3), así como respecto a los ácidos grasos poliinsaturados n-6 ($p = 0,869$) y n-3 ($p = 0,572$). En particular, se destacó que, a diferencia del período neonatal, no se encontraron diferencias en los niveles de DHA y PUFA n-3 entre los hijos nacidos de madres con DMG respecto a las madres sanas. No obstante, se observa una tendencia a mayor porcentaje de ácidos grasos saturados en la mucosa oral de los niños cuyas madres padecen DMG, pero no se encontraron diferencias significativas en los niveles de ácidos grasos poliinsaturados ni en el contenido de DHA en la mucosa bucal a los 8,5 años de edad.

Una posible explicación para la falta de diferencia de DHA encontrada entre ambos grupos, podría atribuirse al hecho de que el consumo de pescado era similar entre ambos grupos de niños. Este hallazgo sugiere que la ingesta de pescado, conocido por ser una fuente rica en ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo tanto el DHA y otros PUFA n-3 como el EPA, podría haber contribuido a niveles comparables de estos compuestos en ambos grupos. El consumo equitativo de pescado entre los niños de madres con DMG y los niños del grupo de control, podría haber compensado las posibles diferencias metabólicas relacionadas con la enfermedad materna, resultando en niveles similares de ácidos grasos esenciales y de polinsaturados de cadena larga en la mucosa bucal a los 8,5 años de edad.

Por otro lado, la tendencia a mayor ingesta de AG saturados podría deberse al ajuste de glucemia en estos niños, ya que la glucosa se puede transformar en AG saturados por la vía *de novo*. Los AG saturados se relacionan con mayor predisposición a la obesidad que podría estar pues fomentada en estos niños tal y como hemos descrito anteriormente.

Dada la importancia del DHA como nutriente para el desarrollo neurológico infantil, y habiéndose podido constatar la deficiencia del mismo producida durante la gestación en los hijos de madres con DMG, es importante conocer si la posible alteración en el neurodesarrollo observada en niños nacidos de madres con DMG se asocia con los niveles de DHA, no solo al nacimiento sino en el momento de realización de las evaluaciones neuropsicológicas.

4. Efectos de la DMG en el Desarrollo del Comportamiento en Niños/as a los 8,5 años.

Los resultados obtenidos en el presente estudio avalan la hipótesis de que los hijos de madres con DMG, muestran un mayor riesgo de desarrollar problemas comportamentales y emocionales.

Atendiendo a los resultados obtenidos mediante el Child Behavior Checklist (CBCL) (Tabla 13), los hijos de madres con DMG, presentan puntuaciones medias más altas en la escala total de la prueba frente a los niños del grupo control ($p = 0,003$), si bien dichas puntuaciones se encuentran dentro del rango normal. Se pudo corroborar que los hijos de madres con DMG muestran puntuaciones más altas en problemas de sintomatología internalizante respecto a los niños nacidos de madres sanas ($p = 0,030$), al igual que en la escala de ansiedad/depresión; no obstante, estas diferencias significativas desaparecían tras ajustar por factores de confusión.

En el análisis de regresión completo con el resto de test neurológicos, nuevamente atención y ansiedad se relacionaban con haber sido gestado por una madre con DMG, pero sorprendentemente, los problemas de ansiedad/depresión, mostraban una OR inferior a 1 lo que indicaría un efecto protector de la DMG sobre estas variables (Tabla 22). Esta discrepancia podría ser debido a la inclusión de las variables de la BENCI y EAS en el análisis de regresión logística (Tabla 22), ya que son muy dispares en magnitud para este ítem.

Aunque no muchos estudios han valorado si los hijos de madres con DMG presentan mayores problemas de comportamiento, y en ocasiones valoran a niños más pequeños, existen algunos datos con los que podemos comparar nuestros resultados. Krzeczkowski et al., (2019), encontraron que los hijos de madres con DMG, presentaban mayor riesgo de presentar puntuaciones límite para la ansiedad a los 2 años de edad, cuya significación desaparecía tras el ajuste por covariables. Además, Chiu et al., (2009) y Nomura et al., (2012) en niños entre los 4 y 6 años de edad así como Nogueira et al., (2021) en un estudio de cohorte, sí que encontraron mayores puntuaciones o mayor riesgo en hijos de madres con DMG de desarrollar problemas de ansiedad/depresión, incluso en análisis ajustados por covariables. Otros autores, han reportado una asociación, pero cuando ésta estaba mediatizada por alguna otra variable, como en el caso de Kong et al., (2020), que solo demostró un mayor riesgo de depresión o ansiedad, cuando las madres se encontraban en la categoría de sobrepeso u obesidad durante la gestación. Shuffrey et al., (2023) por otro lado, también publicaron que los niños de 4 años nacidos de madres diabéticas, presentan un mayor riesgo de sintomatología internalizante, pero solo en el caso de los chicos. Por su parte, también existen estudios que no han podido demostrar relación alguna entre la sintomatología internalizante y la DMG como son los de Ornoy et al., (1999), o más recientemente el de Nieto-Ruiz et al., (2023).

Esta mayor presencia de **sintomatología internalizante** en los hijos de madres con DMG, es compatible con algunos de los resultados hallados en el presente estudio mediante evaluación del temperamento (Tabla 20). Ya que los

hijos de madres con DMG, presentaron mayor **sensibilidad perceptiva** ($p_{adj.} = 0,011$), lo que los lleva a procesar más estímulos del entorno y mayor fantasía ($p_{adj.} = 0,05$) que les conduce a tener mayores niveles de imaginación y sensibilidad estética. Siendo las variables anteriores, respuestas compatibles que pueden incurrir o relacionarse con la internalización.

Comparando los resultados del presente estudio, con investigaciones anteriores, se puede afirmar que, si bien la relación entre la DMG y la sintomatología internalizante puede estar modulada por otras variables, cada vez hay mayor evidencia en señalar que los niños nacidos de madres con DMG, presentan un mayor riesgo de desarrollar **problemas de tipo ansioso o depresivo**, durante su desarrollo.

Respecto a la sintomatología externalizante, al igual que ocurría con los problemas internalizantes (Tabla 13), los hijos de madres con DMG, presentan puntuaciones medias más altas ($p = 0,003$), aunque tras el ajuste por las variables confusoras, dicha significación se pierde. Los **problemas de externalización** se deben principalmente a las puntuaciones más altas en la escala de **problemas de agresividad**, cuyas diferencias en detrimento de los hijos de madres con DMG (puntuaciones más altas), se siguen manteniendo incluso tras el ajuste por factores de confusión ($p_{adj.} = 0,037$).

Por otra parte, se ha podido comprobar que los hijos de madres con DMG presentaban a los 8,5 años de edad mayores puntuaciones en la escala de **problemas de atención**, antes y después de ajustar los análisis por variables confusoras ($p_{adj.} = 0,012$). Es tal la relevancia de los problemas de atención que, en los diferentes modelos de análisis de regresión realizados, cuando se añadía esta variable los problemas de atención siempre resultaron significativos a la hora de diferenciar a los hijos de madres con DMG de los niños del grupo control. Los **problemas de atención**, junto con los **problemas de comportamiento**, son quizás una de las manifestaciones más claras de los problemas derivados del **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**. Los resultados obtenidos en el presente estudio apuntan en la dirección de que los hijos de madres con DMG presentan un mayor riesgo de sufrir dicho trastorno, tal y como

muestran los resultados de la escala PSQ, que indican que los hijos de madres con DMG presentan más riesgo de desarrollar TDAH que los niños nacidos de madres sanas, antes y después del ajuste por variables confusoras ($p_{adj.} = 0,05$). Además, los análisis relacionados con las variables temperamentales parecen incidir en dicha idea, ya que se observa que los hijos de madres con DMG, presentan puntuaciones más altas, siendo la diferencia estadísticamente significativa en **Sensibilidad Perceptiva** ($p = 0,011$), que indica más sensibilidad a los estímulos externos y, además, muestran una tendencia a ser más impulsivos, presentar menor tolerancia a la frustración y menor control inhibitorio. Los resultados obtenidos son similares a los de Nomura et al., (2012), que mostraron en hijos de madres con DMG más problemas de impulsividad, persistencia y menos inhibición.

Por tanto, no es de extrañar, que el TDAH sea uno de los campos que más atención a tenido a la hora de estudiar las consecuencias que la DMG puede tener en la descendencia, aunque por el momento con resultados dispares. Varios investigadores, han realizado estudios comparativos que han examinado la posible relación entre la DMG y el TDAH sin encontrar una evidencia concluyente (Akaltun et al., 2019; Chiu et al., 2009; Ornoy et al., 1999; Pohlabeln et al., 2017; Say et al., 2016). Sin embargo, en un estudio más reciente realizado por Roigé-Castellví et al., (2021), los autores observaron que la presencia de DMG se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar TDAH de tipo combinado ($p = 0,019$). Igualmente Nomura et al., (2012) en su estudio realizado en niños de 4 y 6 años de edad, demostraron que nacer de una madre diabética junto a un estado socioeconómico bajo, duplica el riesgo de desarrollar TDAH.

También, estudios recientes de cohortes con poblaciones más grandes, han sido consistentes en encontrar una relación entre la DMG y el TDAH, ya que de los ocho estudios encontrados en la literatura (Tabla 8) solo dos (Li et al., 2016; Xiang et al., 2018), no observaron relación entre ambas afecciones, mientras que Chen et al., (2023), Chen et al., (2021), Kong et al., (2020), Lin et al., (2019), Perea et al., (2022), sí que demostraron una relación estadísticamente significativa. De tres metaanálisis que han valorado dicha relación, dos de ellos (Rowland y Wilson, 2021; Zeng et al., 2020), no

encontraron diferencias estadísticamente significativas, mientras que Zhao et al., (2019) si que hallaron mayores OR en hijos de madres con DMG, especialmente cuando los análisis se circunscribieron a población caucásica.

Respecto a la **sintomatología externalizante**, tras una extensa revisión, la mayoría de los artículos coinciden con los resultados obtenidos en el presente estudio pues en todos los casos se han comprobado una relación entre la DMG y un mayor riesgo de desarrollar **problemas de agresividad y/o de conducta desafiante**, que son de los trastornos más relacionados con la sintomatología externalizante. El único artículo publicado que no reporta relación entre la DMG y la sintomatología externalizante es el estudio de Ornoy et al., (1999). Krzeczowski et al., (2019) en niños de 2 años y Shuffrey et al., (2023), en niños de 4 años, sin embargo, si encontraron que los hijos de madres con DMG, presentan mayores puntuaciones en sintomatología externalizante, aunque en ambos casos, los análisis ajustados perdían la significación. Nieto-Ruiz et al., (2023) en niños con 3,5 años encontraron también puntuaciones medias más altas tanto en la escala de **comportamiento agresivo**, como en la de conducta **oposicionista desafiante**, y Chiu et al., (2009), en niños con 7,3 años de media, demostraron un mayor riesgo de presentar puntuaciones límite en **comportamiento agresivo**, aunque no en conducta oposicionista. Finalmente, Nogueira et al., (2021), también encontraron una OR mayor en hijos de madres con DMG para problemas de comportamiento. A tenor de todos los resultados, parece sensato establecer que la DMG, tiene una relación clara con los problemas de **comportamiento externalizantes**, y también con el **TDAH**.

Es relevante señalar que, en la mayoría de los casos, las medias grupales no difieren significativamente de la población normal. Esto implica que las diferencias entre grupos son más fáciles de identificar, pero no necesariamente indican patología cuando se obtienen puntuaciones más altas en una escala. Estas puntuaciones más altas pueden simplemente reflejar una mayor dificultad en ese área en particular. Sin embargo, un diagnóstico de TDAH conlleva que esa misma sintomatología supere un umbral, lo que determina que aunque muchas personas puedan presentar sintomatología compatible o dificultades en dicha área, ésta no tenga la entidad suficiente para considerarse un trastorno.

Aunque parece estar claro que la gestación con DMG aumenta el riesgo de síntomas externalizantes y compatibles con el TDAH, la observación anterior podría explicar el por qué es difícil, establecer una relación directa entre la DMG y el diagnóstico de TDAH. Esta idea se encontraría apoyada por los resultados mostrados en artículos de grandes cohortes que debido a su mayor potencia estadística son capaces de mostrar relaciones significativas más tenues, pero que debido a su repetición se hacen más visibles que en los estudios de caso control. A su vez, existen otras variables que parecen mediatizar la gravedad con la que la DMG puede afectar al feto en su futuro desarrollo, aunque esto será desarrollado más tarde.

5. Efectos de la DMG en Habilidades Cognitivas a los 8,5 Años

Junto con el efecto que la DMG puede tener en el comportamiento de los niños a los 8,5 años, el principal objetivo de nuestro proyecto, ha sido valorar las posibles consecuencias de la exposición fetal a la diabetes materna en otros aspectos del neurodesarrollo.

5.1. Inteligencia y lenguaje

Los resultados del presente estudio muestran que **los hijos de madres con DMG**, pueden **presentar 7 puntos menos de media de CI total** según las mediciones obtenidas a través del K-BIT (Tabla 17), lo que le confiere una diferencia estadísticamente significativa antes y después del ajuste por variables confusoras ($p_{adj.} = 0,035$). No obstante, las puntuaciones medias de CI en ambos grupos se consideran dentro del rango de normalidad. Aunque el análisis univariante muestra que los hijos de madres con DMG presentan menores puntuaciones tanto en el CI verbal ($p = 0,040$), como no verbal ($p = 0,010$), tras el ajuste por los factores de confusión, solo mantienen la diferencia significativa para el CI Verbal ($p_{adj.} = 0,035$). Esto nos lleva a plantearnos que la DMG parece

afectar especialmente al área verbal en el desarrollo de estos menores y por tanto a la inteligencia general. No obstante, los análisis de regresión logística no la detectan como una variable relevante para diferenciar entre ambos grupos.

Atendiendo en primer lugar, a la inteligencia como habilidad global, en la literatura científica publicada hasta el momento, Akaltun et al., 2019 y Bolaños et al., 2015 obtienen unos resultados similares a los obtenidos en el presente estudio, indicando un peor desempeño en hijos de madres con DMG mayores de 6 años. Otros autores, aunque también encuentran una relación negativa entre la gestación con DMG y la inteligencia, esta se pierde, cuando se tienen en cuenta algunos factores de confusión, como en el caso de Girchenko, et al., (2018) con el sobrepeso materno y complicaciones pregestacionales. Por otro lado, Fraser et al., (2014), cuando realiza el análisis centrado en hermanos, controlando por los factores ambientales familiares comunes, también pierde la relación entre la DMG y la inteligencia. Ornoy et al., (1999) encuentra diferencias estadísticamente significativas en niños entre 5 y 8 años, pero no en niños de 9 y 11 años.

Otra cuestión importante es la influencia que otras variables pueden tener en conjunción con el efecto de la DMG sobre la capacidad mental durante el desarrollo de los niños, ya que la severidad de la DMG, parece influir en la manera en la que ésta afecta a las puntuaciones de CI (Zornoza-Moreno et al., 2014), al igual que el nivel socioeconómico (Nomura et al., 2012). Por último, Adane et al., (2016) y Aguilar Cordero et al., (2015) tras sendas revisiones sistemáticas, concluían que la mayoría de los resultados respaldan la asociación negativa entre la DMG y el desarrollo cognitivo; igualmente el metaanálisis de Robles et al., (2015) que, aunque incluía también casos de DMPG, demostraron que los niños expuestos a la DMG, obtenían de media peores resultados. Dichas conclusiones avalan los resultados obtenidos en el presente estudio.

En lo que respecta al área verbal, en niños de menores de 6 años, (rango de edad que concentra más estudios), la mayoría de los estudios indican que los hijos de madres con DMG obtienen peores resultados en el área del lenguaje, o fallan a la hora de cumplir con los hitos de desarrollo acorde a su edad en algunas

de las áreas que miden las pruebas (Fraser et al., 2012; Nomura et al., 2012; Pathirana, 2022; Saito et al., 2022; Saros et al., 2023; Su et al., 2021; Torres-Espínola et al., 2015; Wang et al., 2021); sin embargo no encuentran dicha relación Cai et al., (2016), Daraki et al., (2017) y Rizzo et al., (1994).

Por otro lado, en niños mayores de 6 años, y por tanto con edades más cercanas a las de nuestro estudio, los resultados son más concluyentes y congruentes con los aportados aquí, ya que la mayoría de los estudios revisados encuentran que los hijos de madres con DMG muestran un peor desempeño en el área de lenguaje (Akaltun et al., 2019; Dionne et al., 2008; Girchenko, et al., 2018; Veena et al., 2010); solo dos estudios parecen indicar algo diferente, aunque ambos son matizables; en el estudio de Bolaños et al., (2015), aunque los hijos de madres con DMG obtenían peores resultados, estos no eran significativos, y contaban con una baja potencia estadística al ser una muestra pequeña con solo 28 niños gestados con DMG. Por otro lado, Ornoy et al., (1999), encontraron que los hijos de madres con DMG entre los 5-8 años de edad mostraban un peor desempeño que los niños del grupo control, aunque la significancia de esta diferencia desaparecía en los niños mayores de entre 9-11 años.

Los resultados exhiben una coherencia significativa al evidenciar que los hijos de madre con DMG muestran un desempeño intelectual inferior, aunque más especialmente en el ámbito del lenguaje, siendo estas diferencias más constantes y consistentes en niños mayores de 6 años. Ello podría estar parcialmente explicado, por el propio proceso de adquisición del lenguaje, que no es adquirido mínimamente hasta las 2 años (edad en la que los niños comienzan a producir palabras y frases simples) y que confiere por tanto una mayor variabilidad individual, a la hora de la adquisición de la capacidad de comprensión y expresión, donde pueden mediar muchas variables psicosociales, al no existir la escolarización, por ejemplo, que permite que todos los niños cuenten con un entorno donde trabajar dicha habilidad.

5.2. Atención, Memoria y desarrollo Visomotor

En la medición del resto habilidades cognitivas (Tabla 18), no se observan diferencias en el área de memoria de trabajo entre ambos grupos. En la tarea de **ejecución continua**, que valora la **atención**, la **velocidad de procesamiento**, la **capacidad de inhibición** y la **resistencia a las distracciones**, se comprueba que los hijos de madres con DMG difieren significativamente respecto a los niños del grupo de control en el número de omisiones ($p = 0,032$), lo que indica que son menos capaces de mantener el rendimiento en una prueba que requiere una atención continua. No obstante, esta diferencia no resultó significativa tras el ajuste. También en la prueba de **habilidad visomotora alterna**, los análisis ajustados muestran que los hijos de madres con DMG son más rápidos realizando la tarea ($p = 0,01$), sin que por ello tengan un mayor número de errores.

El mayor **número de interferencias** a la hora de recordar una lista de palabras, tras una interrupción de la tarea, sería congruente con las dificultades que Veena et al., (2010) encontraron en hijos de madres con DMG en la **memoria a largo plazo**. Por su parte Nomura et al., (2012) en el dominio general de memoria también encontraron un peor desempeño en hijos de madres con DMG, Daraki et al., (2017) y Bolaños et al., (2015) no hallaron diferencias estadísticamente significativas, no observando ninguna relación entre la DMG y la memoria en niños.

En relación a la **atención**, Veena et al., (2010) al igual que en este presente estudio, también encontraron dificultades atencionales en hijos de madres con DMG, sin embargo Nomura et al., (2012) no encontraron diferencias en cuanto al rendimiento en una tarea atencional, aunque si mayores riesgos de presentar TDAH como se indicó anteriormente.

Además, los estudios de EEG de Nelson et al., (2000; 2003), Cai et al., (2016) y Córdón et al., (2009) , comprobaron que, a través de los potenciales evocados, los niños podían mostrar deficiencias sutiles en el **procesamiento de**

la atención y la **memoria**, aunque en ocasiones éstas no eran detectadas mediante cuestionarios conductuales.

Analizando los datos en su conjunto, nos atrevemos a sugerir que tanto las dificultades atencionales encontradas, así como la mayor velocidad a la hora de realizar una tarea visomotora, son resultados compatibles con el trastorno de TDAH, a saber, las dificultades de atención y la hiperactividad o necesidad de reacción rápida. Lo que estos resultados siguen apoyando la hipótesis anterior planteada, que indicaba que los niños expuestos a DMG pueden tener un riesgo aumentado de tener dificultades relacionadas con la sintomatología TDAH.

En resumen, podríamos decir que los hijos de madres con DMG presentan **mayores dificultades de atención**, así como también mayor rapidez o velocidad en tareas de coordinación visomotora, aunque son necesarios más estudios para corroborar la consistencia de dichos resultados.

6. Influencia de las Variables Confusoras sobre el Neurodesarrollo

Tal y como hemos discutido en anteriores apartados, tanto de la literatura previa, como de nuestros resultados, existen ciertos factores que coexisten con la DMG afectando al neurodesarrollo. De las variables confusoras seleccionadas en nuestro estudio en el modelo de análisis de regresión logística (Tabla 22), que consistentemente han mostrado tener efectos importantes sobre el neurodesarrollo, destacan el **CI materno**, y el haber sido alimentado con **leche materna durante más de cinco semanas**.

En cuanto a la relación que las **semanas de lactancia** puede tener con la DMG los análisis realizados muestran que la duración de la lactancia no tiene una relación clara con la DMG, apareciendo como una variable relevante en los análisis de regresión probablemente debido a que las madres con DMG,

presentan mayores dificultades a la hora de amamantar a sus hijos. La DMG se asocia con mayor obesidad de las madres durante el embarazo, existiendo claras evidencias que asocian la obesidad materna con menor duración de la lactancia (García et al., 2016), y a su vez, un estudio reciente sugiere que las madres con DMG parecen poner fin a la lactancia materna antes que las madres sin DMG (Baerug et al., 2018). No obstante, la **mayor duración de la lactancia** no consigue evitar los efectos adversos de la DMG, aunque diversos estudios indican que los niños que son alimentados con leche materna, presentan mejores resultados en el neurodesarrollo (Carrapato, 2003; Eickmann et al., 2007; Simopoulos, 2010). Esto se podría explicar por la composición de la propia leche materna con múltiples compuestos bioactivos tales como los componentes del glóbulo graso de la leche, gangliósidos y otros compuestos como DHA directamente relacionados con el neurodesarrollo. Algunos autores han indicado que la leche materna de madres con DMG contienen menos LC-PUFAs (Jackson et al., 1994), aunque también existen autores que no confirman dichos resultados (Bitman et al., 1989). En esta línea Plagemann et al., (2005) y Rodekamp et al., (2006), llegaron a mostrar un impacto negativo de la leche materna diabética durante la primera semana neonatal, pero esto no se ha confirmado en estudios posteriores.

En relación al **CI de la madres**, hemos evaluado el efecto que dicha variable tienen en su relación con la DMG y el neurodesarrollo. Los hijos de madres con DMG y un CI por encima de la media, tenían casi 3 veces más riesgo de presentar problemas de atención que los niños del grupo control cuyas madres tenían un CI por encima de 100; además, cuando las madres presentaban un CI por debajo de la media además de DMG, el riesgo se incrementa hasta 4,5 veces. Así pues, **un CI materno bajo complica los efectos negativos que la DMG parece tener sobre los problemas de atención de los niños**. Los hijos de madres sanas con un CI por debajo de la media, tenían puntuaciones similares a los niños del grupo control cuyas madres presentaban un CI por encima de 100, por lo que el CI materno, per se no es suficiente para generar por sí mismo los problemas de atención.

Una relación similar entre el CI materno y la DMG la encontramos también al analizar su efecto sobre el nivel de inteligencia de los menores; los hijos de madres con DMG y que además muestran un CI por debajo de la mediana, presentan un 74% más de riesgo de presentar puntuaciones inferiores de CI (K-BIT) que los niños del grupo control cuyas madres presentaban un CI medio alto. Así pues, la sinergia producida entre la DMG y el CI materno potencia enormemente el efecto negativo para dicha área del neurodesarrollo infantil.

A nivel de las medidas de **temperamento**, nos encontramos que, tanto para el control de la activación, como para la autotranquilización, el CI materno parece ejercer un mayor peso a la hora de encontrar mayores dificultades, ya que los grupos en los que las madres presente un CI por debajo de 100, sus hijos presentan más dificultades en estas áreas; además, cuando dicho CI está por debajo de la media y sus madres habían padecido DMG, este riesgo se veía nuevamente incrementado de manera significativa.

A raíz de dichos análisis, podemos anticipar que el **nivel intelectual materno**, se muestra como una variable a destacar que puede empeorar el pronóstico de las dificultades propiamente desencadenadas por la gestación con DMG.

Varios estudios muestran la alta correlación existente entre el nivel de inteligencia y el umbral de ingresos tales como los de Rowe et al., (1999), y más recientemente Zagorsky, (2007). Nuestros resultados podrían ser comparables a los de Nomura et al., (2012) que destacaba que los hijos de madres con DMG y que además pertenecían al grupo de bajo estatus socioeconómico, fueron los que presentaron un mayor riesgo de tener un funcionamiento neuroconductual comprometido, determinado por un CI más bajo y un lenguaje más pobre, así como mayor riesgo de TDAH infantil. Además, contrariamente a lo que se ha encontrado en la mayoría de la literatura científica, los hijos de madres con DMG en población India, presentan un mejor desempeño en diversas habilidades cognitivas como el lenguaje y la atención que los niños del grupo control (Veena et al., 2010). En dicho país, las madres que padecen DMG, al contrario que las madres de otros lugares, tenían mayor nivel socioeconómico familiar, así como

mayor nivel de estudios. Así pues, no es descabellado suponer que, en esta población, el grupo de madres del grupo control podría experimentar déficits alimentarios, así como otros eventos vitales adversos, que serían aún más perjudiciales e iatrogénicos sobre el neurodesarrollo que los asociados específicamente a la DMG.

Una hipótesis que podría explicar por qué los hijos de madres con DMG, presentan mayores riesgos de problemas de neurodesarrollo, puede deberse a que las personas de bajo nivel cultural pueden tener mayor problema a la hora de seguir los tratamientos para la diabetes. No hay que obviar que la base del manejo de la DMG es la modificación de la dieta y del estilo de vida y la monitorización de la glucosa, existiendo ya estudios con sujetos con diabetes tipo 2, que han demostrado que aquellos pacientes con conocimientos escasos sobre salud y aritmética, tienen a menudo dificultades con este tipo de actividades (Bailey et al., 2014). Concretamente en la DMG, Burks et al., (2017) encontraron asociaciones significativas entre indicadores socioeconómicos maternos y manejo de la DMG; por otro lado Mathieu et al., (2014), encontraron que las madres con bajo nivel educativo, se asociaban con un seguimiento posparto más deficiente.

Así pues, las covariables de CI materno, IMC del niño y lactancia materna han sido tenidas en cuenta en los análisis de evaluación del neurodesarrollo junto con la edad y el sexo del niño, considerando importante remarcar su importancia para los análisis de este tipo de estudios con DMG.

7. DHA COMO BIOMARCADOR DEL NEURODESARROLLO

Ya que el DHA es un ácido graso con una función importante para el neurodesarrollo, otro de los objetivos planteados en esta tesis fue evaluar si este ácido graso podría ser un biomarcador precoz y persistente del neurodesarrollo en las primeras etapas de la vida. Con tal fin hemos valorado si los niveles de DHA tanto a nivel de cordón umbilical en el momento del nacimiento, como a los

8,5 años, guardaban relación con variables relacionadas con el neurodesarrollo en la infancia, o bien con problemas emocionales y comportamentales.

7.1. Relación entre DHA en sangre de cordón al momento del nacimiento y el neurodesarrollo a los 8,5 años

Nuestros resultados muestran que la concentración de DHA en los fosfolípidos de sangre venosa de cordón umbilical (Tabla 30), se correlacionan de manera inversa con variables asociadas al temperamento tales como el nivel de actividad ($p = 0,026$) y el placer de alta intensidad. Los niños con menor concentración de DHA en sangre de CU, mostraban preferencias por actividades con un alto nivel de actividad y/o velocidad de acción, así como encontraban mayor disfrute en situaciones que involucraban estímulos de alta intensidad, velocidad, o resultaban novedosos (TMCQ Placer alta intensidad $p = 0,019$). Además, también tendían a buscar menos la relación con los demás y cercanía (Afiliación $p = 0,091$).

Por otro lado, los niños con menor concentración de DHA, muestran también una correlación inversa, con los problemas comportamentales (CBCL total $p = 0,005$), ya sea por **problemas internalizantes** ($p = 0,02$), ya que los niños con menor concentración de DHA en CU tienden a presentar puntuaciones más altas en problemas de ansiedad, y somatización ($p = 0,103$) o por **problemas externalizantes** ($p = 0,036$). Sin embargo, no se han encontrado correlaciones significativas con el CI (K-BIT) o con el neurodesarrollo en las pruebas obtenidas a través de la batería neuropsicológico (BENCI).

Cuando se analiza el porcentaje de DHA (significativamente diferente en el momento del nacimiento), solo se mantiene la significación para el **placer de alta intensidad** ($p = 0,027$). También se pudo comprobar que los niños con menor porcentaje de DHA tardan menos tiempo en realizar una tarea de neurodesarrollo.

Solo dos estudios han valorado la relación que los niveles DHA en suero de cordón umbilical, pueden tener con el neurodesarrollo en niños cuyas madres padecían DMG. Aunque en la presente investigación no hemos encontrado correlación entre los niveles de DHA en CU y las variables relacionadas con la inteligencia o habilidades cognitivas a los 8,5 años, Zornoza-Moreno et al., (2014), si halló una correlación entre los niveles de DHA con la puntuación psicomotora, y una tendencia en la puntuación de desarrollo mental del BSID – II a los 6 meses, aunque a los 12 meses dicha correlación ya no era significativa, aunque seguían mostrando la misma tendencia. Por otro lado, He et al., (2021), en un estudio con 178 DMG y 378 controles, encontraron en los niños a los 12 meses de edad, que el DHA se mostraba como un indicador de rendimiento en el índice mental de desarrollo medido por la escala Bayley-I, no obstante, a los 12 meses de edad es difícil valorar el desarrollo cognitivo.

Aunque no se ha encontrado más literatura científica que relacione la DMG con los valores de DHA y el neurodesarrollo, varios estudios han estudiado la relación de la concentración del DHA con las diferentes habilidades cognitivas, en población sana sin DMG o con otro tipo de afección. Al igual que nuestros resultados en habilidades cognitivas, el equipo de Bakker et al., (2003), no encontró relación entre los niveles de DHA en cordón con el rendimiento cognitivo a los 7 años. Sin embargo, otros autores sí que han comprobado alguna relación con algunas de las variables del neurodesarrollo. Boucher et al., (2011) demostraron que un estado prenatal más alto de DHA, influye positivamente en el procesamiento de la información visual y de la actividad cerebral en la niñez posterior. Voigt et al., (2002) encontraron una relación del DHA prenatal con el índice motor al año de vida, mientras que Helland et al., (2003), por su parte observaron que las madres que incorporaron aceite de bacalao, una fuente rica en ácidos grasos omega-3, en su dieta durante el embarazo y la lactancia, evidenciaron puntuaciones de cociente intelectual más altas en el examen K-ABC cuando sus hijos alcanzaron los 7 años de edad. En el estudio realizado por Almeida et al., (2017), se encontró que un menor nivel de DHA (ácido docosahexaenoico) en el organismo se asociaba con una conectividad funcional reducida en las redes de atención cortical relacionadas con eventos. Por otro lado, el estudio de McNamara et al., (2010) demostró, por primera vez, la relación

directa entre el DHA y la activación cerebral durante una tarea de atención sostenida en niños de 8 a 10 años. Sin embargo, a pesar de estos efectos observados en la función cerebral, no se tradujeron en mejoras en el rendimiento visual.

Otro medio para comprobar la importancia del DHA, es evaluando sus efectos en estudios de suplementación durante el embarazo. Algunos estudios han revelado que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) omega-3 durante la gestación y lactancia ha tenido un efecto significativo en el desempeño cognitivo en diversas áreas. Por ejemplo, se ha observado mejoras en tareas de resolución de problemas (Judge et al., (2007) y en medidas de atención y desempeño de distracción (Azaryah et al., 2020; Colombo et al., 2004), resolución de conflictos (Catena et al., 2016), velocidad de procesamiento (Campoy et al., 2020). Sin embargo, otros estudios no han logrado encontrar diferencias significativas entre los grupos que recibieron suplementos y los grupos de control en cuanto al desarrollo motor, del lenguaje, cognitivo o el tamaño cerebral (Campoy et al., 2011; Catena et al., 2019; Dunstan et al., 2008; Makrides et al., 2010; Tofail et al., 2006).

La suplementación con ácidos grasos omega-3 ha demostrado mejorar las medidas de rendimiento escolar en varios estudios. Estos estudios han evaluado la capacidad de aprendizaje, la lectura y la ortografía mediante subpruebas de baterías cognitivas. Boucher et al., (2011), Dalton et al., (2009), McNamara et al., (2010), Richardson et al., (2012) y Ryan y Nelson, (2008), encontraron que la suplementación con omega-3 tuvo un impacto positivo en estas áreas, mostrando mejoras significativas en el rendimiento escolar. Sin embargo, Osendarp et al., (2007) no encontraba ningún efecto.

En la revisión sistemática de (Larqué et al., 2012), se llegó a la conclusión de que varios estudios, aunque no todos, han mostrado mejoras en pruebas de desarrollo neurológico en la descendencia como resultado de la suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) durante el embarazo. También se encontraron relaciones positivas entre los niveles de DHA en el suero materno o en el cordón umbilical y las habilidades cognitivas en los niños. Estos efectos

fueron más evidentes en niños con niveles bajos de DHA, lo que destaca la importancia de identificar a las madres con niveles más bajos de DHA (Campoy et al., 2012).

El hecho de que nuestros resultados no indicaran asociación en cuanto a las habilidades cognitivas, como si parecen mostrar otras investigaciones, puede ser debido quizás a una falta de potencia estadística. Otra cuestión a valorar es la utilización de escalas diferentes entre los diferentes estudios. La mayoría de estudios precedentes han utilizado las diferentes escalas BSID (desde la I hasta la III, conformen han ido desarrollándose) como medida del neurodesarrollo, que solo se puede utilizar hasta los 3-4 años. Las escalas Bayleys, están diseñadas para valorar aquellos niños que se están desarrollando de una manera no típica, lo que las puede hacer más sensibles a la hora de detectar ciertas diferencias en más áreas, ya que el cuestionario K-BIT es una medida general de inteligencia y las escalas BENCI miden habilidades concretas. Otra cuestión a tener en cuenta es que durante las siguientes etapas de desarrollo existen otras variables especialmente dependientes del contexto (estimulación cognitiva, hábitos alimentarios y de vida saludable), que pueden tener mayor peso a la hora de explicar las diferencias en el neurodesarrollo entre ambos grupos que si pueden estar más influidas por los niveles de DHA cuando son más pequeños, lo que puede llevar a que se pierda la significancia en etapas posteriores del desarrollo. En relación al comportamiento, ningún estudio relacionado con la DMG, ha estudiado este componente, pero sí que podemos atender a los que han valorado en población normal la concentración de DHA en cordón con dicho campo. Entendiendo el funcionamiento conductual y emocional generalmente se refiere a la conducta de un individuo e incluye la autorregulación de las reacciones a las emociones y situaciones. Los problemas conductuales más frecuentes que se diagnostican en la infancia son el TDAH, los trastornos del espectro autista, trastornos de ansiedad y trastornos de conducta que generalmente se clasifican en problemas de internalización (ansiedad, somatización...) y externalización (agresión, desafío...).

Los estudios de casos y controles han demostrado un estado más alto de DHA en cordón en los controles en comparación con los niños con TDAH (Gale

et al., 2008; Janssen y Kiliaan, 2014; López-Vicente et al., 2019), o peor comportamiento de los niños a los 8 años en las madres que menos pescado y mariscos consumían durante la gestación (Hibbeln et al., 2007), o mayor rango de problemas internalizantes a los 7 años (Krabbendam et al., 2007). Estos resultados estarían en consonancia con los encontrados en nuestro estudio, que indicaban una relación con el DHA tanto en sintomatología internalizante, como externalizante, atención, así como con algunas variables relacionadas con el temperamento, compatibles con comportamiento de alta actividad y que serían indicativos de la relación existente entre los niveles plasmáticos de DHA en cordón con las dificultades de comportamiento a los 8 años.

Así pues, todos estos resultados nos confirman la importancia de tener buenos niveles de DHA tanto en las primeras etapas del desarrollo como en las siguientes etapas de la infancia para el correcto funcionamiento a nivel emocional y comportamental de los niños, mientras que los resultados en los tests de inteligencia parecen ser menos concluyentes.

7.2. DHA durante la infancia

Apenas se disponen de datos de DHA en la infancia ya que hasta hace poco no se disponía de un biomarcador no invasivo de DHA, ya que las tomas de muestras de sangre, presentan problemas éticos para estos estudios en la infancia. Con la publicación del método de evaluación de valoración del DHA de las células de la mejilla, disponemos de un biomarcador no invasivo para estudiar los niveles de DHA y que puede usarse en cualquier edad ya que, se ha demostrado que los niveles de DHA en las células de la mejilla se correlacionan bien con la ingesta dietética ($r = 0,65$), el plasma ($r = 0,61$) y los niveles de DHA en glóbulos rojos ($r = 0,58$) (Connor et al., 2000; Klingler et al., 2011, 2013).

Sorprendentemente, en nuestros resultados hemos podido constatar que también existe una correlación inversa entre la concentración de DHA en porcentaje en mucosa oral de los niños y los problemas con sintomatología

externalizante ($p = 0,037$), mostrando más puntuación también en la escala de comportamiento perturbador o desafiante ($p = 0,005$). A nivel de temperamento, al igual que con la concentración plasmática en cordón, a niveles más bajos de DHA, el nivel de actividad es más alto ($p = 0,012$), y tienden también a disfrutar más de las experiencias que requieren de estímulos de alta intensidad ($p = 0,105$), muestran una tendencia a activarse más fácil e intensamente ($p = 0,096$). No obstante, seguimos sin encontrar relación entre el DHA de mucosa oral con las diferentes habilidades cognitivas.

Hasta donde sabemos, no existe ningún estudio que haya valorado los niveles de DHA en niños que han padecido la DMG durante la gestación, por lo que estos resultados son los primeros a este respecto. No obstante, sí que existen estudios que han comprobado la relación de los niveles de DHA en niños de población normal o en función de alguna otra patología.

Varios autores han indicado relación entre los niveles de DHA a los 8,5 años con diferentes habilidades cognitivas. Kirby et al., (2010), encontraban que el DHA en las células de la mejilla se asociaba de manera positiva con el CI no verbal, en niños de 8 a 10 años. Más recientemente Mulder et al., (2022) veía que los niveles de DHA en niños de casi 6 años, se relacionaban de manera positiva con puntuaciones de lenguaje y algunas de las escalas del K-ABC. Sin embargo, Boucher et al., (2011), solo encontraba relación entre la ingesta actual de DHA con una actividad cerebral durante la realización de una tarea que requería un procesamiento de familiaridad, a pesar de haber medido múltiples áreas.

Otros estudios, también han valorado si la suplementación con DHA tenía algún efecto en dichas habilidades. En ese sentido, Ryan y Nelson, (2008), suplementaron con 400mg de DHA a niños sanos de 4 años durante 4 meses, pero no encontraron que la suplementación mostrara algún efecto en ninguna de las pruebas de la función cognitiva. Dalton et al., (2009) por el contrario si observó que tras suplementar durante 6 meses con DHA la dieta de niños entre los 7 y los 9 años, presentaban mejores niveles de lectura. Estos resultados no se replicaron por Richardson et al., unos años después (Richardson et al., 2012),

utilizando un suplemento con 600 mg de DHA/día o un placebo correspondiente durante 16 semanas, encontrando que el rendimiento en lectura no difería según el tratamiento; aunque, para los niños con puntajes de lectura de referencia \leq percentil 20, la suplementación con DHA condujo a una ganancia adicional de edad de lectura.

Sin embargo, a nivel de comportamiento o trastornos del mismo, si parece existir una relación más clara. En ese sentido, nuestros resultados serían coherentes con los encontrados por Kirby et al., (2010), que encontraban una asociación entre el mayor nivel de DHA en células de mejilla con menores problemas de comportamiento, según la calificación del maestro. Aunque nosotros no encontramos una relación directa con los problemas de atención, sí que la hemos encontrado con los problemas de conducta y el nivel de actividad, que son a su vez síntomas propios de los trastornos de TDAH; campo en el que varios autores han encontrado en niños diagnosticados de dicho déficit, menores concentración de DHA en la infancia (Armon-Omer et al., 2021; Colter et al., 2008; Crippa et al., 2018; Mitchell et al., 1987; Stevens et al., 1995). También, otros autores, encontraron un estado más alto de DHA en los controles en comparación con los niños con TEA (Al-Farsi et al., 2013; Brigandi et al., 2015; Jory, 2016). Así pues, la relación entre el DHA y su relación con menores problemas de conducta a los 8,5 años parece confirmarse, tras los resultados mostrados por varias investigaciones.

Una vez reconocida dicha relación, algunos estudios han tratado de analizar si la suplementación con DHA en la infancia, podría ayudar a mejorar la sintomatología de los problemas de conducta, ante la hipótesis de que, si en estos casos se evidencia menores niveles de DHA, el incremento de los niveles de DHA, podría llevar a una mejora en la conducta. Algunos autores han encontrado datos prometedores, ya que observaron que algunos niños, tras un incremento de la concentración de DHA, mostraban mejoras en el comportamiento según la percepción de sus padres (Manor et al., 2013; Milte et al., 2012, 2015; Perera et al., 2012; Richardson et al., 2012). Sin embargo, son más los autores que no han encontrado mejoría en el comportamiento a pesar de aumentar contenido de DHA en fosfolípidos plasmáticos, (Hamazaki et al.,

2008; Hirayama et al., 2004; Itomura et al., 2005; James et al., 2011; Tan et al., 2012; Voigt et al., 2002). Gould et al., (2021), tras una revisión sistemáticos de los estudios que valoraban la suplementación de DHA y el comportamiento, establecía que la evidencia disponible hasta el momento no proporcionaba suficiente respaldo para llegar a una conclusión definitiva para respaldar la recomendación de suplementación con DHA en la infancia.

En relación a los resultados encontrados en la literatura, podemos hipotetizar que es posible que la inconsistencia de los mismos, pueda ser debida a que, en la mayoría de los casos, no se tienen en cuenta los posibles efectos moduladores de la edad y el género, tan relevantes para los problemas de comportamiento (Stonehouse, 2014). Umhau et al., (2009), también sostiene que cualquier beneficio potencial de aumentar el DHA cerebral a través de cambios dietéticos puede no manifestarse completamente en ensayos clínicos de solo unas pocas semanas ya que es posible que el cerebro no esté saturado de DHA después de 16 semanas de suplementación, pero los resultados medibles pueden hacerse evidentes después de 16 semanas.

Independientemente de la necesidad de más estudios que consigan valorar dichos aspectos, nuestros conocimientos actuales nos pueden llevar a pensar que los menores valores de DHA al nacimiento, debido en parte a la menor expresión proteica del transportador de la placenta MFSD2a, confirman una alteración de la transferencia placentaria del DHA en las madres diabéticas que puede ser relacionada con las posteriores puntuaciones de los tests de comportamiento. Esto podría afectar a la programación fetal del neurodesarrollo, siendo factible que una posterior mejora de los niveles de DHA en edades posteriores, resulte menos eficiente para "contrarrestar" los efectos adversos iniciales. Por ello, aunque los beneficios de la suplementación de ácido docosahexaenoico (DHA) resulten escasos a la hora del desarrollo de habilidades intelectuales excepcionales o sobre patologías, resulta sensato que individuos en buen estado de salud incorporen DHA en su alimentación con el fin de optimizar el rendimiento cognitivo en todas las etapas del ciclo vital.

Entre las limitaciones que podemos encontrar en nuestro estudio, tenemos que al menos en el caso de Murcia, se ha producido una mortandad experimental cercana a un veinte por ciento de la muestra original, que no ha posibilitado medir en su conjunto a todos los niños evaluados en el momento del nacimiento, aunque se ha alcanzado el número de sujetos estimado en el análisis del tamaño muestral. Además, las diferencias observadas se mantienen tras el ajuste por variables confusoras, lo que apoyaría los resultados obtenidos en esta tesis. Por otro lado, no se han estudiado las posibles diferencias que podrían existir entre niños y niñas, siendo el porcentaje de ambos sexos similar en los dos grupos del estudio. No obstante, los test de neurodesarrollo como tales como el CBCL, BENCI... están ajustados por sexo para su normalización y ésta no fue una covariable significativa en los análisis de regresión. Por último, ante la relevancia de los problemas de atención detectados, sería conveniente utilizar un cuestionario que midiera exclusivamente el TDAH, con el fin de poder estudiar mejor la relación que dicha afección tiene con la DMG.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Los hijos de madres con DMG, presentan mayor IMC en comparación con los niños del grupo control, así como mayor adiposidad, aunque dicha relación se ve potenciada por el mayor IMC materno. No encontramos diferencias en el tipo de dieta seguida por los niños y solo se observa menor grado de actividad en los niños nacidos de madres con DMG durante los fines de semana. Así pues, el mayor IMC infantil parece deberse más a una peor programación metabólica fetal que a los estilos de vida seguidos por el niño a los 8,5 años.
2. Los hijos de madres con DMG, presentan menor concentración de DHA en fosfatidil-colina en sangre venosa de cordón umbilical en comparación con el grupo control. Esto podría deberse a problemas en la transferencia placentaria de este nutriente por la menor expresión de la proteína transportadora del DHA conocida como MFSD2a en el momento del nacimiento.
3. Los niveles de DHA en mucosa bucal a los 8,5 años, no difieren entre los hijos de madres con DMG con los niños del grupo control. Esto puede ser debido a que no se encontraron diferencias en el consumo de pescado entre ambos grupos de niños. Tampoco se encontraron diferencias en el consumo de bebidas azucaradas.
4. Los hijos de madres con DMG presentan menor puntuación del CI verbal y CI total que los controles, mostrando también mayor celeridad a la hora de realizar una prueba de habilidad visomotora. No obstante, estas puntuaciones cognitivas no se asociaron con los niveles de DHA ni al nacimiento ni a los 8,5 años de edad.
5. Los hijos de madres con DMG, presentan puntuaciones más altas en la escala de problemas de comportamiento total obtenidas con el test CBCL, presentando además mayores puntuaciones en problemas de

atención y de agresividad. También presentan mayores riesgos de TDAH medido por el cuestionario PSQ. Respecto al temperamento, presentan mayores niveles de fantasía y sensibilidad perceptiva, y tienden a presentar más puntuaciones de impulsividad y control inhibitorio. Así pues, los hijos de madre con DMG presentan mayor índice de problemas de comportamiento tendiendo a ser más impulsivos.

6. La concentración de DHA al nacimiento se relaciona de forma inversa con los problemas de comportamiento tanto internalizantes como externalizantes, así como con el grado de actividad y la necesidad de realizar actividades de alta intensidad. Además, el DHA de mucosa oral a los 8 años también se asocia de forma inversa con problemas de conducta desafiante y con mayores niveles de actividad. Así pues, el DHA al nacimiento es un biomarcador de problemas de conducta posteriores en la infancia en la DMG, incluso superior al DHA evaluado directamente en los niños a los 8,5 años.

CONSIDERACIONES GENERALES

Los resultados obtenidos nos confirman la importancia de mantener un aporte de DHA adecuado desde la gestación especialmente en mujeres con DMG, ya que el DHA al nacimiento se asocia con problemas posteriores del comportamiento en la descendencia. Además, sería importante que desde los servicios de salud pública se intente mejorar el nivel educativo de las mujeres con pocos recursos para minimizar los efectos deletéreos de la DMG. Esta alteración metabólica durante el embarazo tiene consecuencias adversas en la transferencia de nutrientes al feto como el DHA que parecen afectar al posterior neurodesarrollo y conducta de los niños. Estos resultados confirman la necesidad de un aporte de DHA desde las primeras etapas de la vida para minimizar dichos riesgos.

REFERENCIAS

VII. REFERENCIAS

- Åberg, y Westbom, L. (2001). Association between maternal pre-existing or gestational diabetes and health problems in children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 90(7), 746–750. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb02799.x>
- Abeywardana, S., Bower, C., Halliday, J., Chan, A., y Sullivan, E. A. (2010). Prevalence of neural tube defects in Australia prior to mandatory fortification of bread-making flour with folic acid. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 34(4), 351–355. <https://doi.org/10.1111/j.1753-6405.2010.00565.x>
- Aceti, A., Santhakumaran, S., Logan, K. M., Philipps, L. H., Prior, E., Gale, C., Hyde, M. J., y Modi, N. (2012). The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55(11), 3114–3127. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2689-8>
- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for Child Behavior Checklist/4-18 and 1991. Profile*. Burlington, VT: University of Vermont, Dept. of Psychiatry.
- Achenbach, T. M., y Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms y Profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth y Families.
- Activinsights Ltd. (2016). *GENEactiv* (5.1).
- Activinsights Ltd. (2020). *Activinsights*. (No. 2020). <https://www.activinsights.com/products/geneactiv/>
- Adam, S., y Rheeder, P. (2017). Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *South African Medical Journal*, 107(6), 523–527. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12043>
- Adane, A. A., Mishra, G. D., y Tooth, L. R. (2016). Diabetes in pregnancy and childhood cognitive development: A systematic review. *Pediatrics*, 137(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4234>
- Aguilar Cordero, M. J., Baena García, L., Rodríguez Blanque, R., Latorre García, J., Mur Villar, N., y Sánchez López, A. M. (2015). Diabetes mellitus materna y su influencia en el neurodesarrollo del niño: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 32 (6), 2484–2495. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.10069>
- Akaltun, İ., Yapça, Ö. E., Ayaydin, H., y Kara, T. (2019). An evaluation of attention deficit hyperactivity disorder and specific learning disorder in children born to diabetic gravidas: A case control study. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 20(4), 442–448. <https://doi.org/10.5455/apd.10445>
- Al-Farsi, Y. M., Waly, M. I., Deth, R. C., Al-Sharbati, M. M., Al-Shafae, M., Al-Farsi, O., Al-Khaduri, M. M., Al-Adawi, S., Hodgson, N. W., Gupta, I., y Ouhtit, A. (2013). Impact of nutrition on serum levels of docosahexaenoic acid among Omani children with autism. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 29(9), 1142–1146. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.009>

- Alcántara, M.-V., López-Soler, C., Castro, M., y López, J. J. (2013). Alteraciones psicológicas en menores expuestos a violencia de género: prevalencia y diferencias de género y edad . In *Anales de Psicología* (Vol. 29, pp. 741–747). scieloes .
- Almeida, D. M., Jandacek, R. J., Weber, W. A., y McNamara, R. K. (2017). Docosahexaenoic acid biostatus is associated with event-related functional connectivity in cortical attention networks of typically developing children. *Nutritional Neuroscience*, 20(4), 246–254. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000046>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). (2018). Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 131(2), e49–e64. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002501>
- American Diabetes Association, (ADA). (2021). Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44, S200–S210. <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>
- Andrade, P., Betancourt, D., y Vallejo, A. (2010). Escala para evaluar problemas emocionales y conductuales en adolescentes. *Investigación Universitaria Multidisciplinaria: Revista de Investigación de La Universidad Simón Bolívar, ISSN-e 1665-692X, Nº. 9, 2010, 9, 4.*
- Anjos, T., Altmäe, S., Emmett, P., Tiemeier, H., Closa-Monasterolo, R., Luque, V., Wiseman, S., Pérez-García, M., Lattka, E., Demmelmair, H., Egan, B., Straub, N., Szajewska, H., Evans, J., Horton, C., Paus, T., Isaacs, E., van Klinken, J. W., Koletzko, B., y Campoy, C. (2013). Nutrition and neurodevelopment in children: focus on NUTRIMENTHE project. *European Journal of Nutrition*, 52(8), 1825–1842. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0560-4>
- Arisaka, M., Arisaka, O., y Yamashiro, Y. (1991). Fatty acid and prostaglandin metabolism in children with diabetes mellitus. II. The effect of evening primrose oil supplementation on serum fatty acid and plasma prostaglandin levels. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 43(3), 197–201. [https://doi.org/10.1016/0952-3278\(91\)90169-6](https://doi.org/10.1016/0952-3278(91)90169-6)
- Armon-Omer, A., Amir, E., Neuman, H., Khateeb, S., Mizrachi, I., Shalan, M., Tamir, S., y Yatzkar, U. (2021). Unique Trans-fatty Acid Profile in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 740169. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.740169>
- Ato, E., Galian, M. D., y Fernández-Vilar, M. A. (2020). Difficult temperament and social maladjustment in childhood: The mediating role of family environment. *Anales de Psicología*, 36, 492–502. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-97282020000300015&synrm=iso
- Azaryah, H., Verdejo-Román, J., Martín-Pérez, C., García-Santos, J. A., Martínez-Zaldívar, C., Torres-Espínola, F. J., Campos, D., Koletzko, B., Pérez-García, M., Catena, A., y Campoy, C. (2020). Effects of Maternal Fish Oil and/or 5-Methyl-Tetrahydrofolate Supplementation during Pregnancy on Offspring Brain Resting-State at 10 Years Old: A Follow-Up Study from the NUHEAL Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(9). <https://doi.org/10.3390/nu12092701>
- Baerug, A., Sletner, L., Laake, P., Fretheim, A., Løland, B. F., Waage, C. W., Birkeland, K. I., y Jenum, A. K. (2018). Recent gestational diabetes was associated with mothers stopping

- predominant breastfeeding earlier in a multi-ethnic population. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)*: 1992, 107(6), 1028–1035. <https://doi.org/10.1111/apa.14274>
- Bailey, S. C., Brega, A. G., Crutchfield, T. M., Elasy, T., Herr, H., Kaphingst, K., Karter, A. J., Moreland-Russell, S., Osborn, C. Y., Pignone, M., Rothman, R., y Schillinger, D. (2014). Update on health literacy and diabetes. *The Diabetes Educator*, 40(5), 581–604. <https://doi.org/10.1177/0145721714540220>
- Bakker, E. C., Ghys, A. J. A., Kester, A. D. M., Vles, J. S. H., Dubas, J. S., Blanco, C. E., y Hornstra, G. (2003). Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 y of age. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57(1), 89–95. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601506>
- Baschat, A. A. (2014). Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36(2), 136–142. <https://doi.org/10.1159/000353631>
- Bayley, N. (1969). *Bayley scales of mental development*. Psychological Corporation.
- Benton, D. (2008). The influence of children's diet on their cognition and behavior. *European Journal of Nutrition*, 47 Suppl 3, 25–37. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-3003-x>
- Benton, D. (2012). Vitamins and neural and cognitive developmental outcomes in children. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(1), 14–26. <https://doi.org/10.1017/S0029665111003247>
- Berglund, S. K., García-Valdés, L., Torres-Espinola, F. J., Segura, M. T., Martínez-Zaldívar, C., Aguilar, M. J., Agil, A., Lorente, J. A., Florido, J., Padilla, C., López-Sabater, M. C., y Campoy, C. (2016). Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: An observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2809-3>
- Bhavadharini, B., Mahalakshmi, M. M., Anjana, R. M., Maheswari, K., Uma, R., Deepa, M., Unnikrishnan, R., Ranjani, H., Pastakia, S. D., Kayal, A., Ninov, L., Malanda, B., Belton, A., y Mohan, V. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in urban and rural Tamil Nadu using IADPSG and WHO 1999 criteria (WINGS 6). *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0028-6>
- Bitman, J., Hamosh, M., Hamosh, P., Lutes, V., Neville, M. C., Seacat, J., y Wood, D. L. (1989). Milk composition and volume during the onset of lactation in a diabetic mother. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50(6), 1364–1369. <https://doi.org/10.1093/ajcn/50.6.1364>
- Black, A. P., Brimblecombe, J., Eyles, H., Morris, P., Vally, H., y O Dea, K. (2012). Food subsidy programs and the health and nutritional status of disadvantaged families in high income countries: a systematic review. *BMC Public Health*, 12, 1099. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1099>
- Bobes, M. T., Jover, M., Llácer, B., Carot, J. M., y Sanjuan, J. (2011). Adaptación española del eas temperament survey para la evaluación del temperamento infantil. *Psicothema*, 23(1), 160–166.
- Boerschmann, H., Pflüger, M., Henneberger, L., Ziegler, A.-G., y Hummel, S. (2010). Prevalence

- and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(8), 1845–1849. <https://doi.org/10.2337/dc10-0139>
- Bolaños, L., Matute, E., Ramírez-Dueñas, M. D. L., y Zarabozo, D. (2015). Neuropsychological impairment in school-aged children born to mothers with gestational diabetes. *Journal of Child Neurology*, 30(12), 1616–1624. <https://doi.org/10.1177/0883073815575574>
- Bolton, J. L., y Bilbo, S. D. (2014). Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 307–320. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.3/jbolton>
- Boucher, O., Burden, M. J., Muckle, G., Saint-Amour, D., Ayotte, P., Dewailly, E., Nelson, C. A., Jacobson, S. W., y Jacobson, J. L. (2011). Neurophysiologic and neurobehavioral evidence of beneficial effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on memory function at school age. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(5), 1025–1037. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000323>
- Brenner, R. R., Bernasconi, A. M., y Garda, H. A. (2000). Effect of experimental diabetes on the fatty acid composition, molecular species of phosphatidyl-choline and physical properties of hepatic microsomal membranes. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 63(3), 167–176. <https://doi.org/10.1054/plef.2000.0175>
- Breymann, C. (2015). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Seminars in Hematology*, 52(4), 339–347. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.003>
- Brigandi, S. A., Shao, H., Qian, S. Y., Shen, Y., Wu, B.-L., y Kang, J. X. (2015). Autistic children exhibit decreased levels of essential Fatty acids in red blood cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 10061–10076. <https://doi.org/10.3390/ijms160510061>
- Burks, M. L., Cozzi, G. D., Wang, L., Jagasia, S. M., y Chakkalakal, R. J. (2017). Socioeconomic Status and Care Metrics for Women Diagnosed With Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*, 35(4), 217–226. <https://doi.org/10.2337/cd16-0064>
- Buss, A. H., y Plomin, R. (2014). Temperament: Early Developing Personality Traits: Volume 3. In *Temperament: Early Developing Personality Traits: Volume 3* (Vol. 3). <https://doi.org/10.4324/9781315745701>
- Cafiero, P. J., y Krochik, G. (2020). Maternal diabetes and neurodevelopmental disorders in offspring. In *Medicina* (Vol. 80, Issue 6, pp. 685–695).
- Cai, C., Yuan, K., Yin, J., Feng, D., Bi, Y., Li, Y., Yu, D., Jin, C., Qin, W., y Tian, J. (2016). Striatum morphometry is associated with cognitive control deficits and symptom severity in internet gaming disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 10(1). <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9358-8>
- Cai, S., Qiu, A., Broekman, B. F. P., Wong, E. Q., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Saw, S. M., Soh, S.-E., Kwek, K., Chong, Y.-S., Meaney, M. J., Kramer, M. S., y Rifkin-Graboi, A. (2016). The Influence of Gestational Diabetes on Neurodevelopment of Children in the First Two Years of Life: A Prospective Study. *PloS One*, 11(9), e0162113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162113>

- Campoy, C., Azaryah, H., Torres-Espínola, F. J., Martínez-Zaldívar, C., García-Santos, J. A., Demmelmair, H., Haile, G., Györei, E., Ramírez-Tortosa, M. C., Reischl, E., Rzehak, P., Molloy, A. M., Décsi, T., Luna, J. D., Koletzko, B., y Pérez-García, M. (2020). Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Homocysteine at Birth and Fatty Acid Desaturase Gene Cluster Polymorphisms are Associated with Children's Processing Speed up to Age 9 Years. *Nutrients*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/nu13010131>
- Campoy, C., Chisaguano Tonato, A. M., de la Garza Puentes, A., Sáenz de Pipaón, M., Verduci, E., Koletzko, B., González Casanova, I., Larqué, E., Valenzuela, R., Moreno Villares, J. M., Moreno Villares, J. M., y Gil, Á. (2021). Controversy about the critical role of long-chain polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA), during infancy | Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquid. *Nutricion Hospitalaria*, 38(5), 1101–1112. <https://doi.org/10.20960/nh.03707>
- Campoy, C., Escolano-Margarit, M. V., Ramos, R., Parrilla-Roure, M., Csábi, G., Beyer, J., Ramirez-Tortosa, M. C., Molloy, A. M., Decsi, T., y Koletzko, B. V. (2011). Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(6 Suppl), 1880S-1888S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001107>
- Campoy, C., Escolano-Margarit, M. V., Anjos, T., Szajewska, H., y Uauy, R. (2012). Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *The British Journal of Nutrition*, 107 Suppl, S85-106. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001493>
- Campoy, C., Martín-Bautista, E., García-Valdés, L., Florido, J., Agil, A., Lorente, J. A., Marcos, A., López-Sabater, M. C., Miranda-León, T., Sanz, Y., y Molina-Font, J. A. (2008). [Study of maternal nutrition and genetic on the foetal adiposity programming (The PREOBE study)]. *Nutricion hospitalaria*, 23(6), 584–590.
- Carrapato, M. R. (2003). The offspring of gestational diabetes. In *Journal of Perinatal Medicine* (Vol. 31, Issue 1, pp. 5–11). <https://doi.org/10.1515/JPM.2003.001>
- Carrillo, L., Dalmau, J., Martínez, J. R., Solà, R., y Pérez, F. (2011). Grasas de la dieta y salud cardiovascular. *Atención Primaria*, 43(3), 157.e1-157.e16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.12.003>
- Casanello, P., Krause, B. J., Castro-Rodríguez, J. A., y Uauy, R. (2016). Epigenética y obesidad. *Revista Chilena de Pediatría*, 87, 335–342. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.08.009>
- Catena, A., Martínez-Zaldívar, C., Diaz-Piedra, C., Torres-Espínola, F. J., Brandi, P., Pérez-García, M., Decsi, T., Koletzko, B., y Campoy, C. (2019). On the relationship between head circumference, brain size, prenatal long-chain PUFA/5-methyltetrahydrofolate supplementation and cognitive abilities during childhood. *The British Journal of Nutrition*, 122(s1), S40–S48. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004281>
- Catena, A., Muñoz-Machicao, J. A., Torres-Espínola, F. J., Martínez-Zaldívar, C., Diaz-Piedra, C., Gil, A., Haile, G., Györei, E., Molloy, A. M., Decsi, T., Koletzko, B., y Campoy, C. (2016).

- Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(1), 115–127. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.109108>
- Cattel, R. B. y, y Cattel, A. K. . (1994). *Test de Factor “g”. Escala 3 (Forma A). Institute for personality and ability testing. Adaptación al español*. TEA Ediciones S.A.
- Chavan-Gautam, P., Rani, A., y Freeman, D. J. (2018). Distribution of Fatty Acids and Lipids During Pregnancy. *Advances in Clinical Chemistry*, 84, 209–239. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.12.006>
- Cheatham, C. L., Nerhammer, A. S., Asserhøj, M., Michaelsen, K. F., y Lauritzen, L. (2011). Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. *Lipids*, 46(7), 637–645. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3557-x>
- Chen, K. R., Yu, T., Lien, Y., Chou, Y. Y., y Kuo, P. L. (2023). Childhood neurodevelopmental disorders and maternal diabetes: A population-based cohort study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 65(7), 933–941. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15488>
- Chen, S., Zhao, S., Dalman, C., Karlsson, H., y Gardner, R. (2021). Association of maternal diabetes with neurodevelopmental disorders: autism spectrum disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and intellectual disability. *International Journal of Epidemiology*, 50(2), 459–474. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa212>
- Chen, X., Scholl, T. O., Leskiw, M., Savaille, J., y Stein, T. P. (2010). Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia. *Diabetes Care*, 33(9), 2049–2054. <https://doi.org/10.2337/dc10-0693>
- Chen, Y.-L., Han, L.-L., Shi, X.-L., Su, W.-J., Liu, W., Wang, L.-Y., Huang, P.-Y., Lin, M.-Z., Song, H.-Q., y Li, X.-J. (2020). Adverse pregnancy outcomes on the risk of overweight offspring: a population-based retrospective study in Xiamen, China. *Scientific Reports*, 10(1), 1549. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58423-7>
- Chervin, R. D., Hedger, K., Dillon, J. E., y Pituch, K. J. (2000). Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Medicine*, 1(1), 21–32. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(99\)00009-x](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(99)00009-x)
- Cheung, N. W., y Byth, K. (2003). Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 26(7), 2005–2009. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.7.2005>
- Cheung, N. W., Jiang, S., y Athayde, N. (2018). Impact of the IADPSG criteria for gestational diabetes, and of obesity, on pregnancy outcomes. *The Australian y New Zealand Journal of Obstetrics y Gynaecology*, 58(5), 553–559. <https://doi.org/10.1111/ajo.12772>
- Chiu, Y.-N., Gau, S. S.-F., Tsai, W.-C., Soong, W.-T., y Shang, C.-Y. (2009). Demographic and perinatal factors for behavioral problems among children aged 4-9 in Taiwan. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(4), 569–576. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01979.x>

- Chu, A. H. Y., y Godfrey, K. M. (2021). Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Programming. *Annals of Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1159/000509902>
- Clandinin, M. T., Chappell, J. E., Leong, S., Heim, T., Swyer, P. R., y Chance, G. W. (1980). Extrauterine fatty acid accretion in infant brain: implications for fatty acid requirements. *Early Human Development*, 4(2), 131–138. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(80\)90016-x](https://doi.org/10.1016/0378-3782(80)90016-x)
- Clarke, G. N., Lewinsohn, P. M., Hops, H., y Seeley, J. R. (1992). A self- and parent-report measure of adolescent depression: The Child Behavior Checklist Depression scale (CBCL-D). In *Behavioral Assessment* (Vol. 14, pp. 443–463). Pergamon Press, Inc.
- Clausen, T. D., Mathiesen, E. R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D. M., Lauenborg, J., Schmidt, L., y Damm, P. (2009). Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(7), 2464–2470. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0305>
- Cohen Kadosh, K., Muhandi, L., Parikh, P., Basso, M., Jan Mohamed, H. J., Prawitasari, T., Samuel, F., Ma, G., y Geurts, J. M. (2021). Nutritional Support of Neurodevelopment and Cognitive Function in Infants and Young Children-An Update and Novel Insights. *Nutrients*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/nu13010199>
- Colombo, J., Carlson, S. E., Cheatham, C. L., Shaddy, D. J., Kerling, E. H., Thodosoff, J. M., Gustafson, K. M., y Brez, C. (2013). Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(2), 403–412. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040766>
- Colombo, J., Kannass, K. N., Shaddy, D. J., Kundurthi, S., Maikranz, J. M., Anderson, C. J., Blaga, O. M., y Carlson, S. E. (2004). Maternal DHA and the development of attention in infancy and toddlerhood. *Child Development*, 75(4), 1254–1267. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00737.x>
- Colter, A. L., Cutler, C., y Meckling, K. A. (2008). Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutrition Journal*, 7, 8. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-7-8>
- Conde, J. R. C., González, N. L. G., Barrios, D. G., Campo, C. G., Hernández, Y. S., y Comino, E. S. (2013). Video-EEG recordings in full-term neonates of diabetic mothers: Observational study. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 98(6), 3–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304283>
- Connor, S. L., Zhu, N., Anderson, G. J., Hamill, D., Jaffe, E., Carlson, J., y Connor, W. E. (2000). Cheek cell phospholipids in human infants: a marker of docosahexaenoic and arachidonic acids in the diet, plasma, and red blood cells. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(1), 21–27. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.21>
- Cordero, A., y Calonge, I. (2000). *Adaptación española del K-BIT: Teste Breve de Inteligencia de Kaufman*. TEA Ediciones S.A.
- Cordón, I. M., Georgieff, M. K., y Nelson, C. A. (2009). Neural correlates of emotion processing in typically developing children and children of diabetic mothers. *Developmental*

- Neuropsychology*, 34(6), 683–700. <https://doi.org/10.1080/87565640903265129>
- Cortés-Albornoz, M. C., García-Guáqueta, D. P., Velez-van-Meerbeke, A., y Talero-Gutiérrez, C. (2021). Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. *Nutrients*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/nu13103530>
- Crippa, A., Agostoni, C., Mauri, M., Molteni, M., y Nobile, M. (2018). Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated With Behavior But Not With Cognition in Children With and Without ADHD: An Italian study. *Journal of Attention Disorders*, 22(10), 971–983. <https://doi.org/10.1177/1087054716629215>
- Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S., y Robinson, J. S. (2005). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 352(24), 2477–2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>
- Crume, T. L., Ogden, L., West, N. A., Vehik, K. S., Scherzinger, A., Daniels, S., McDuffie, R., Bischoff, K., Hamman, R. F., Norris, J. M., y Dabelea, D. (2011). Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia*, 54(1), 87–92. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1925-3>
- Cruz-Quintana, F., Pérez-García, M., Fernández López, A. R.-V. L. M., y Pérez-Marfil, M. N. (2013). *Manual de la Batería de Evaluación Neuropsicológica Infantil (BENCI)* (1ª). Ediciones CIDER S.C.
- Cusick, S. E., y Georgieff, M. K. (2012). Nutrient supplementation and neurodevelopment: timing is the key. In *Archives of pediatrics y adolescent medicine* (Vol. 166, Issue 5, pp. 481–482). <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.199>
- Dabelea, D., Snell-Bergeon, J. K., Hartsfield, C. L., Bischoff, K. J., Hamman, R. F., y McDuffie, R. S. (2005). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*, 28(3), 579–584. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.579>
- Dalton, A., Wolmarans, P., Witthuhn, R. C., van Stuijvenberg, M. E., Swanevelder, S. A., y Smuts, C. M. (2009). A randomised control trial in schoolchildren showed improvement in cognitive function after consuming a bread spread, containing fish flour from a marine source. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 80(2–3), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2008.12.006>
- Daraki, V., Roumeliotaki, T., Koutra, K., Georgiou, V., Kampouri, M., Kyriklaki, A., Vafeiadi, M., Papavasiliou, S., Kogevinas, M., y Chatzi, L. (2017). Effect of parental obesity and gestational diabetes on child neuropsychological and behavioral development at 4 years of age: the Rhea mother–child cohort, Crete, Greece. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 26(6), 703–714. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0934-2>
- Darmaun, D. (2020). La nutrition des mille premiers jours: quels enjeux? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34(3), 183–193. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.04.004>
- Das, U. N., y Fams. (2003). Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*,

- 19(1), 62–65. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00852-3](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00852-3)
- de Sousa, R. A. L., Torres, Y. S., Figueiredo, C. P., Passos, G. F., y Clarke, J. R. (2018). Consequences of gestational diabetes to the brain and behavior of the offspring. *Anais Da Academia Brasileira de Ciencias*, 90(2), 2279–2291. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720170264>
- Deans, C., y Maggert, K. A. (2015). What do you mean, “epigenetic”? *Genetics*, 199(4), 887–896. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.173492>
- Deregnier, R., Nelson, C. A., Thomas, K. M., Wewerka, S., y Georgieff, M. K. (2000). Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 137(6), 777–784. <https://doi.org/https://doi.org/10.1067/mpd.2000.109149>
- Dionne, G., Boivin, M., Séguin, J. R., Pérusse, D., y Tremblay, R. E. (2008). Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics*, 122(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3028>
- Dunstan, J. A., Simmer, K., Dixon, G., y Prescott, S. L. (2008). Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 93(1), F45–50. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.099085>
- Eastman, C. J., Ma, G., y Li, M. (2019). Optimal Assessment and Quantification of Iodine Nutrition in Pregnancy and Lactation: Laboratory and Clinical Methods, Controversies and Future Directions. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102378>
- Ednick, M., Cohen, A. P., McPhail, G. L., Beebe, D., Simakajornboon, N., y Amin, R. S. (2009). A review of the effects of sleep during the first year of life on cognitive, psychomotor, and temperament development. *Sleep*, 32(11), 1449–1458. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.11.1449>
- Eickmann, S. H., de Lira, P. I. C., Lima, M. de C., Coutinho, S. B., Teixeira, M. de L. P. D., y Ashworth, A. (2007). Breast feeding and mental and motor development at 12 months in a low-income population in northeast Brazil. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21(2), 129–137. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00795.x>
- Eletri, L., y Mitanchez, D. (2022). How Do the Different Types of Maternal Diabetes during Pregnancy Influence Offspring Outcomes? In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/nu14183870>
- Elliott-Sale, K. J., Barnett, C. T., y Sale, C. (2015). Exercise interventions for weight management during pregnancy and up to 1 year postpartum among normal weight, overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 49(20), 1336–1342. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093875>
- Evans, G. W. (2006). Child development and the physical environment. *Annual Review of Psychology*, 57, 423–451. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190057>
- FAO. (2008). Grasas y ácidos grasos en nutrición humana Consulta de expertos. In *Estudio FAO alimentación y nutrición*. <https://doi.org/978-92-5-3067336>

- Fasfous, A. F., Peralta-Ramirez, M. I., Pérez-Marfil, M. N., Cruz-Quintana, F., Catena-Martinez, A., y Pérez-García, M. (2015). Reliability and validity of the Arabic version of the computerized Battery for Neuropsychological Evaluation of Children (BENCI). *Child Neuropsychology*, 21(2), 210–224. <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.896330>
- Fernández, V. (2014). *Maltrato infantil: Un estudio empírico sobre variables psicopatológicas en menores tutelados*. Facultad de Psicología. Universidad de Murcia.
- Folch, J., Lees, M., y Sloane Stanley, G. H. (1957). A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *The Journal of Biological Chemistry*, 226(1), 497–509.
- Förster, J., y López, I. (2022). Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(4), 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
- Francis, E. C., Kechris, K., Jansson, T., Dabelea, D., y Perng, W. (2023). Novel Metabolic Subtypes in Pregnant Women and Risk of Early Childhood Obesity in Offspring. *JAMA Network Open*, 6(4), e237030. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.7030>
- Fraser, A., Almqvist, C., Larsson, H., Långström, N., y Lawlor, D. A. (2014). Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia*, 57(1), 102–109. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3065-z>
- Fraser, A., Nelson, S. M., MacDonald-Wallis, C., y Lawlor, D. A. (2012). Associations of existing diabetes, gestational diabetes, and glycosuria with offspring iq and educational attainment: The avon longitudinal study of parents and children. *Experimental Diabetes Research*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/963735>
- Fuemmeler, B. F., Zucker, N., Sheng, Y., Sanchez, C. E., Maguire, R., Murphy, S. K., Kollins, S. H., y Hoyo, C. (2019). Pre-Pregnancy Weight and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Executive Functioning Behaviors in Preschool Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph16040667>
- Gale, C. R., Robinson, S. M., Godfrey, K. M., Law, C. M., Schlotz, W., y O'Callaghan, F. J. (2008). Oily fish intake during pregnancy--association with lower hyperactivity but not with higher full-scale IQ in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 49(10), 1061–1068. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01908.x>
- García, A. H., Voortman, T., Baena, C. P., Chowdhury, R., Muka, T., Jaspers, L., Warnakula, S., Tielemans, M. J., Troup, J., Bramer, W. M., Franco, O. H., y van den Hooven, E. H. (2016). Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 74(8), 490–516. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw016>
- Gázquez, A., Giménez-Bañón, M. J., Prieto-Sánchez, M. T., Martínez-Graciá, C., Suárez, C., Santaella-Pascual, M., Galdo-Castiñeira, L., Ballesteros-Meseguer, C., Vioque, J., Martínez-Villanueva, M., García-Marcos, L., y Larqué, E. (2021). Self-reported dha supplementation during pregnancy and its association with obesity or gestational diabetes

- in relation to dha concentration in cord and maternal plasma: Results from nela, a prospective mother-offspring cohort. *Nutrients*, 13(3), 1–18. <https://doi.org/10.3390/nu13030843>
- Georgiadi, A., y Kersten, S. (2012). Mechanisms of gene regulation by fatty acids. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(2), 127–134. <https://doi.org/10.3945/an.111.001602>
- Georgieff, M. K. (2006). The effect of maternal diabetes during pregnancy on the neurodevelopment of offspring. *Minnesota Medicine*, 89(3), 44–47.
- Georgieff, M. K. (2007). Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 614S-620S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.614S>
- Georgieff, M. K., Ramel, S. E., y Cusick, S. E. (2018). Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 107(8), 1310–1321. <https://doi.org/10.1111/apa.14287>
- Ghebremeskel, K., Crawford, M. A., Lowy, C., Min, Y., Thomas, B., Golfetto, I., Bitsanis, D., y Costeloe, K. (2000). Arachidonic and docosahexaenoic acids are strongly associated in maternal and neonatal blood. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(1), 50–56. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600892>
- Gillman, M. W., Oakey, H., Baghurst, P. A., Volkmer, R. E., Robinson, J. S., y Crowther, C. A. (2010). Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care*, 33(5), 964–968. <https://doi.org/10.2337/dc09-1810>
- Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S., Berkey, C. S., Field, A. E., y Colditz, G. A. (2003). Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics*, 111(3), e221-6. <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.e221>
- Girchenko, P., Lahti-Pulkkinen, M., Lahti, J., Pesonen, A. K., Hämäläinen, E., Villa, P. M., Kajantie, E., Laivuori, H., Reynolds, R. M., y Räikkönen, K. (2018). Neonatal regulatory behavior problems are predicted by maternal early pregnancy overweight and obesity: findings from the prospective PREDO Study. *Pediatric Research*, 84(6), 875–881. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0199-1>
- Girchenko, P., Tuovinen, S., Lahti-Pulkkinen, M., Lahti, J., Savolainen, K., Heinonen, K., Pyhälä, R., Reynolds, R. M., Hämäläinen, E., Villa, P. M., Kajantie, E., Pesonen, A. K., Laivuori, H., y Räikkönen, K. (2018). Maternal early pregnancy obesity and related pregnancy and pre-pregnancy disorders: Associations with child developmental milestones in the prospective PREDO Study. *International Journal of Obesity*, 42(5), 995–1007. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0061-x>
- Girón, M. D., Salto, R., González, Y., Girón, J. A., Nieto, N., Periago, J. L., Suárez, M. D., y Hortelano, P. (1999). Modulation of hepatic and intestinal glutathione S-transferases and other antioxidant enzymes by dietary lipids in streptozotocin diabetic rats. *Chemosphere*, 38(13), 3003–3013. [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(98\)00502-5](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(98)00502-5)
- Goni, L., Aray, M., Martínez, A., y Cuervo, M. (2016). Validación de un cuestionario de frecuencia de consumo de grupos de alimentos basado en un sistema de intercambios. In *Nutrición*

- Hospitalaria* (Vol. 33, pp. 1391–1399). scieloes.
- González-Quintero, V. H., Istwan, N. B., Rhea, D. J., Rodriguez, L. I., Cotter, A., Carter, J., Mueller, A., y Stanziano, G. J. (2007). The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30(3), 467–470. <https://doi.org/10.2337/dc06-1875>
- González, H. F., y Visentin, S. (2016a). Nutrients and neurodevelopment: lipids. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 114(5), 472–476. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.472>
- González, H. F., y Visentin, S. (2016b). Micronutrients and neurodevelopment: An update. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 114(6), 570–575. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.570>
- Gould, J. F., Roberts, R. M., y Makrides, M. (2021). The Influence of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid, Docosahexaenoic Acid, on Child Behavioral Functioning: A Review of Randomized Controlled Trials of DHA Supplementation in Pregnancy, the Neonatal Period and Infancy. *Nutrients*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/nu13020415>
- Gould, J. F., Smithers, L. G., y Makrides, M. (2013). The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(3), 531–544. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.045781>
- Hai-Tao, Y., Zhi-Heng, G., Yi-Ru, C., Yue-Ting, L., Hai-Ying, Z., Ya-Juan, L., y Lin, X. (2021). Gestational diabetes mellitus decreased umbilical cord blood polyunsaturated fatty acids: a meta-analysis of observational studies. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 171, 102318. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102318>
- Hamazaki, K., Syafruddin, D., Tunru, I. S., Azwir, M. F., Asih, P. B. S., Sawazaki, S., y Hamazaki, T. (2008). The effects of docosahexaenoic acid-rich fish oil on behavior, school attendance rate and malaria infection in school children--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in Lampung, Indonesia. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 17(2), 258–263.
- Hanson, M. A., Bardsley, A., De-Regil, L. M., Moore, S. E., Oken, E., Poston, L., Ma, R. C., McAuliffe, F. M., Maleta, K., Purandare, C. N., Yajnik, C. S., Rushwan, H., y Morris, J. L. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: “Think Nutrition First”. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 131 Suppl, S213-53. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5)
- Harder, T., Bergmann, R., Kallischnigg, G., y Plagemann, A. (2005). Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 162(5), 397–403. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi222>
- He, X.-J., Dai, R.-X., Tian, C.-Q., y Hu, C.-L. (2021). Neurodevelopmental outcome at 1 year in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology*, 37(1), 88–92. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1754785>

- Helland, I. B., Saugstad, O. D., Smith, L., Saarem, K., Solvoll, K., Ganes, T., y Drevon, C. A. (2001). Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics*, *108*(5), E82. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.e82>
- Helland, I. B., Smith, L., Saarem, K., Saugstad, O. D., y Drevon, C. A. (2003). Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, *111*(1), e39-44. <https://doi.org/10.1542/peds.111.1.e39>
- Hibbeln, J. R., Davis, J. M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C., y Golding, J. (2007). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet (London, England)*, *369*(9561), 578–585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60277-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60277-3)
- Hirayama, S., Hamazaki, T., y Terasawa, K. (2004). Effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder - a placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Clinical Nutrition*, *58*(3), 467–473. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601830>
- Hoodbhoy, Z., Mohammed, N. B., Nathani, K., Sattar, S., Chowdhury, D., Maskatia, S., Tierney, S., Hasan, B., y Das, J. (2021). The impact of maternal preeclampsia and hyperglycemia on the cardiovascular health of the offspring: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Perinatology*. https://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_women_childhealth_paediatr/1015
- Innis, S. M. (2007). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *The Journal of Nutrition*, *137*(4), 855–859. <https://doi.org/10.1093/jn/137.4.855>
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., y Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, *21*(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Itomura, M., Hamazaki, K., Sawazaki, S., Kobayashi, M., Terasawa, K., Watanabe, S., y Hamazaki, T. (2005). The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *16*(3), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2004.10.009>
- Ivanisevic, M., Horvaticek, M., Delmis, K., y Delmis, J. (2021). Supplementation of EPA and DHA in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Medicine*, *53*(1), 848–859. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1936151>
- Jabès, A., Thomas, K. M., Langworthy, S., Georgieff, M. K., y Nelson, C. A. (2015). Functional and Anatomic Consequences of Diabetic Pregnancy on Memory in Ten-Year-Old Children. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, *36*(7), 529–535. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000203>
- Jackson, M. B., Lammi-Keefe, C. J., Jensen, R. G., Couch, S. C., y Ferris, A. M. (1994). Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *60*(3), 353–361.

- <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.3.353>
- James, S., Montgomery, P., y Williams, K. (2011). Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD007992. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007992.pub2>
- Janbek, J., Specht, I. O., y Heitmann, B. L. (2019). Associations between vitamin D status in pregnancy and offspring neurodevelopment: a systematic literature review. *Nutrition Reviews*, 77(5), 330–349. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy071>
- Janssen, C. I. F., y Kiliaan, A. J. (2014). Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) from genesis to senescence: the influence of LCPUFA on neural development, aging, and neurodegeneration. *Progress in Lipid Research*, 53, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.10.002>
- Jensen, C. L. (2006). Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6 Suppl), 1452S-1457S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1452S>
- Jensen, C. L., Voigt, R. G., Llorente, A. M., Peters, S. U., Prager, T. C., Zou, Y. L., Rozelle, J. C., Turcich, M. R., Fraley, J. K., Anderson, R. E., y Heird, W. C. (2010). Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breast-fed term infants. *The Journal of Pediatrics*, 157(6), 900–905. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.006>
- Jiwani, A., Marseille, E., Lohse, N., Damm, P., Hod, M., y Kahn, J. G. (2012). Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *The Journal of Maternal-Fetal y Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25(6), 600–610. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.587921>
- Jo, H., Schieve, L. A., Sharma, A. J., Hinkle, S. N., Li, R., y Lind, J. N. (2015). Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics*, 135(5), e1198-209. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3058>
- Jory, J. (2016). Abnormal fatty acids in Canadian children with autism. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(4), 474–477. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.10.019>
- Judge, M. P., Harel, O., y Lammi-Keefe, C. J. (2007). Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(6), 1572–1577. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1572>
- Kalter-Leibovici, O., Freedman, L. S., Olmer, L., Liebermann, N., Heymann, A., Tal, O., Lerner-Geva, L., Melamed, N., y Hod, M. (2012). Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus: critical appraisal of the new International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group recommendations on a national level. *Diabetes Care* 2012;35:1894–1896. In *Diabetes Care* (Vol. 35, Issue 12, p. 2718). <https://doi.org/10.2337/dc12-er12>
- Kaufman, A. S., y Kaufman, N. L. (1990). *Manual for the kaufman Brief Intelligence Test*. Circle

- Pines, MN: American Guidance Service.
- Kaur, S., Pandhi, P., y Dutta, P. (2011). Painful diabetic neuropathy: An update. *Annals of Neurosciences*, 18(4), 168–175. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.1118409>
- Kawasaki, M., Arata, N., Miyazaki, C., Mori, R., Kikuchi, T., Ogawa, Y., y Ota, E. (2018). Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13(1), e0190676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190676>
- Kelstrup, L., Bytoft, B., Hjort, L., Houshmand-Oeregaard, A., Mathiesen, E. R., Damm, P., y Clausen, T. D. (2020). Diabetes in Pregnancy: Long-Term Complications of Offsprings. In *Gestational Diabetes: A Decade after the HAPO Study*. S.Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000480176>
- Kim, S. Y., England, L., Sappenfield, W., Wilson, H. G., Bish, C. L., Salihu, H. M., y Sharma, A. J. (2012). Racial/ethnic differences in the percentage of gestational diabetes mellitus cases attributable to overweight and obesity, Florida, 2004-2007. *Preventing Chronic Disease*, 9, E88. <https://doi.org/10.5888/pcd9.110249>
- King, H. (1998). Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care*, 21 Suppl 2, B9-13.
- Kirby, A., Woodward, A., Jackson, S., Wang, Y., y Crawford, M. A. (2010). Childrens' learning and behaviour and the association with cheek cell polyunsaturated fatty acid levels. *Research in Developmental Disabilities*, 31(3), 731–742. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.01.015>
- Kirkbride, J. B., Susser, E., Kundakovic, M., Kresovich, J. K., Davey Smith, G., y Relton, C. L. (2012). Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: can we test causal effects? *Epigenomics*, 4(3), 303–315. <https://doi.org/10.2217/epi.12.20>
- Klingler, M., Demmelmair, H., Koletzko, B., y Glaser, C. (2011). Fatty acid status determination by cheek cell sampling combined with methanol-based ultrasound extraction of glycerophospholipids. *Lipids*, 46(10), 981–990. <https://doi.org/10.1007/s11745-011-3576-7>
- Klingler, M., Klem, S., Demmelmair, H., y Koletzko, B. (2013). Comparison of the incorporation of orally administered DHA into plasma, erythrocyte and cheek cell glycerophospholipids. *The British Journal of Nutrition*, 109(5), 962–968. <https://doi.org/10.1017/S000711451200222X>
- Kolb, B. (2002). *Cerebro y Conducta. Una introducción*. McGraw Hill.
- Koletzko, B., Cetin, I., Thomas Brenna, J., Alvino, G., von Berlepsch, J., Biesalski, H. K., Clandinin, T., Debertin, H., Decsi, T., Demmelmair, H., Desoye, G., Dietz, V., Dodds, P., Emmett, P., Facchinetti, F., Gillman, M. W., Heinrich, J., Herrera, E., Heird, W. C., ... Weiler, H. (2007). Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *British Journal of Nutrition*, 98(5), 873–877. <https://doi.org/10.1017/S0007114507764747>
- Koletzko, B., Chourdakis, M., Grote, V., Hellmuth, C., Prell, C., Rzehak, P., Uhl, O., y Weber, M. (2014). Regulation of early human growth: impact on long-term health. *Annals of Nutrition y Metabolism*, 65(2–3), 101–109. <https://doi.org/10.1159/000365873>
- Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K., y Shamir, R. (2005). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology

- and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paedi. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41 Suppl 2, S1-87. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4>
- Kong, L., Chen, X., Gissler, M., y Lavebratt, C. (2020). Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *International Journal of Obesity (2005)*, 44(10), 1981–2000. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-0609-4>
- Kong, L., Chen, X., Liang, Y., Forsell, Y., Gissler, M., y Lavebratt, C. (2022). Association of Preeclampsia and Perinatal Complications with Offspring Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders. *JAMA Network Open*, 5(1), E2145719. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.45719>
- Kong, L., Nilsson, I. A. K., Brismar, K., Gissler, M., y Lavebratt, C. (2020). Associations of Different Types of Maternal Diabetes and Body Mass Index with Offspring Psychiatric Disorders. *JAMA Network Open*, 3(2). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20787>
- Kong, L., Norstedt, G., Schalling, M., Gissler, M., y Lavebratt, C. (2018). The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. *Pediatrics*, 142(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0776>
- Kowalski, K. C., Crocker, P. R. E., y Faulkner, R. A. (1997). Validation of the Physical Activity Questionnaire for Older Children. *Pediatric Exercise Science*, 9(2), 174–186. <https://doi.org/10.1123/pes.9.2.174>
- Krabbendam, L., Bakker, E., Hornstra, G., y van Os, J. (2007). Relationship between DHA status at birth and child problem behaviour at 7 years of age. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 76(1), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2006.09.004>
- Krzeczkowski, J. E., Lau, A., Fitzpatrick, J., Tamana, S., Smithson, L., de Souza, R., Kozyrskyj, A. L., Lefebvre, D., Becker, A. B., Subbarao, P., Tebbutt, S., y To, T. (2019). Maternal Metabolic Complications in Pregnancy and Offspring Behavior Problems at 2 Years of Age. *Maternal and Child Health Journal*, 23(6), 746–755. <https://doi.org/10.1007/s10995-018-2691-y>
- Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., Ito, C., Nonaka, K., y Kadowaki, T. (2002). Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 55(1), 65–85. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(01\)00365-5](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(01)00365-5)
- Lagercrantz, H. (2016). Connecting the brain of the child from synapses to screen-based activity. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 105(4), 352–357. <https://doi.org/10.1111/apa.13298>
- Landon, M. B., Mele, L., Varner, M. W., Casey, B. M., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Rouse, D. J., Tita, A. T. N., Thorp, J. M., Chien, E. K., Saade, G., Grobman, W., Blackwell, S. C., y VanDorsten, J. P. (2020). The relationship of maternal glycemia to childhood obesity and metabolic dysfunction(‡). *The Journal of Maternal-Fetal y Neonatal Medicine : The Official*

- Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(1), 33–41. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1484094>
- Landon, M. B., Rice, M. M., Varner, M. W., Casey, B. M., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Rouse, D. J., Biggio, J. R. J., Thorp, J. M., Chien, E. K., Saade, G., Peaceman, A. M., Blackwell, S. C., y VanDorsten, J. P. (2015). Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care*, 38(3), 445–452. <https://doi.org/10.2337/dc14-2159>
- Larqué, E., Demmelmair, H., Gil-Sánchez, A., Prieto-Sánchez, M. T., Blanco, J. E., Pagán, A., Faber, F. L., Zamora, S., Parrilla, J. J., y Koletzko, B. (2011). Placental transfer of fatty acids and fetal implications. *American Journal of Clinical Nutrition*, 94(6). <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001230>
- Larqué, E., Gil-Sánchez, A., Prieto-Sánchez, M. T., y Koletzko, B. (2012). Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. In *British Journal of Nutrition* (Vol. 107, Issue SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1017/S0007114512001481>
- Larqué, E., Labayen, I., Flodmark, C. E., Lissau, I., Czernin, S., Moreno, L. A., Pietrobelli, A., y Widhalm, K. (2019). From conception to infancy — early risk factors for childhood obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(8), 456–478. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0219-1>
- Larqué, E., Morales, E., Leis, R., y Blanco-Carnero, J. E. (2018). Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(3), 179–192. <https://doi.org/10.1159/000487370>
- Lawlor, D. A., Lichtenstein, P., y Långström, N. (2011). Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation*, 123(3), 258–265. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.980169>
- Leppänen, T., Kulkas, A., Mervaala, E., y Töyräs, J. (2019). Increase in Body Mass Index Decreases Duration of Apneas and Hypopneas in Obstructive Sleep Apnea. *Respiratory Care*, 64(1), 77–84. <https://doi.org/10.4187/respcare.06297>
- Léveillé, P., Hamel, M., Ardilouze, J. L., Pasquier, J. C., Deacon, C., Whittingstall, K., y Plourde, M. (2018). Pilot study of EEG in neonates born to mothers with gestational diabetes mellitus. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 66(January), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.01.003>
- Léveillé, P., Rouxel, C., y Plourde, M. (2018). Diabetic pregnancy, maternal and fetal docosahexaenoic acid: a review of existing evidence. *The Journal of Maternal-Fetal y Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(10), 1358–1363. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1314460>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., y Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assesment* (4th ed). Oxford University Press.
- Li, M., Fallin, M. D., Riley, A., Landa, R., Walker, S. O., Silverstein, M., Caruso, D., Pearson, C.,

- Kiang, S., Dahm, J. L., Hong, X., Wang, G., Wang, M.-C., Zuckerman, B., y Wang, X. (2016). The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. *Pediatrics*, *137*(2), e20152206. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2206>
- Li, M., Francis, E., Hinkle, S. N., Ajjarapu, A. S., y Zhang, C. (2019). Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *11*(7). <https://doi.org/10.3390/nu11071628>
- Lin, C.-H., Lin, W.-D., Chou, I.-C., Lee, I.-C., y Hong, S.-Y. (2019). Infants of Mothers With Diabetes and Subsequent Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Pediatrics*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00452>
- Logan, K. M., Gale, C., Hyde, M. J., Santhakumaran, S., y Modi, N. (2017). Diabetes in pregnancy and infant adiposity: systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, *102*(1), F65–F72. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309750>
- López-Vicente, M., Ribas Fitó, N., Vilor-Tejedor, N., Garcia-Esteban, R., Fernández-Barrés, S., Dadvand, P., Murcia, M., Rebagliato, M., Ibarluzea, J., Lertxundi, A., Fernández-Somoano, A., Tardón, A., López-Sabater, M. C., Romaguera, D., Vrijheid, M., Sunyer, J., y Julvez, J. (2019). Prenatal Omega-6:Omega-3 Ratio and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Symptoms. *The Journal of Pediatrics*, *209*, 204–211.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.022>
- Lowe, W. L. J., Scholtens, D. M., Lowe, L. P., Kuang, A., Nodzenski, M., Talbot, O., Catalano, P. M., Linder, B., Brickman, W. J., Clayton, P., Deerochanawong, C., Hamilton, J., Josefson, J. L., Lashley, M., Lawrence, J. M., Lebenthal, Y., Ma, R., Maresh, M., McCance, D., ... Metzger, B. E. (2018). Association of Gestational Diabetes With Maternal Disorders of Glucose Metabolism and Childhood Adiposity. *JAMA*, *320*(10), 1005–1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
- Lucas, A., Fewtrell, M. S., y Cole, T. J. (1999). Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *319*(7204), 245–249. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7204.245>
- Lynch, K. M., Alves, J. M., Chow, T., Clark, K. A., Luo, S., Toga, A. W., Xiang, A. H., y Page, K. A. (2021). Selective morphological and volumetric alterations in the hippocampus of children exposed in utero to gestational diabetes mellitus. *Human Brain Mapping*, *42*(8), 2583–2592. <https://doi.org/10.1002/hbm.25390>
- Makrides, M., Gibson, R. A., McPhee, A. J., Yelland, L., Quinlivan, J., y Ryan, P. (2010). Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA*, *304*(15), 1675–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1507>
- Makrides, M., Gibson, R. A., Udell, T., y Ried, K. (2005). Supplementation of infant formula with long-chain polyunsaturated fatty acids does not influence the growth of term infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(5), 1094–1101. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1094>

- Manchola-González, J., Bagur-Calafat, C., y Girabent-Farrés, M. (2017). Fiabilidad de la versión española del Cuestionario de actividad física PAQ-C / Reliability of the Spanish Version of Questionnaire of Physical Activity PAQ-C. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de La Actividad Física y Del Deporte*, 65. <https://doi.org/10.15366/rimcafd2017.65.010>
- Manor, I., Magen, A., Keidar, D., Rosen, S., Tasker, H., Cohen, T., Richter, Y., Zaaroor-Regev, D., Manor, Y., y Weizman, A. (2013). Safety of phosphatidylserine containing omega3 fatty acids in ADHD children: a double-blind placebo-controlled trial followed by an open-label extension. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 28(6), 386–391. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.11.001>
- Manuello, J., Verdejo-Román, J., Torres-Espínola, F., Escudero-Marín, M., Catena, A., Cauda, F., y Campoy, C. (2022). Influence of Gestational Diabetes and Pregestational Maternal BMI on the Brain of Six-Year-Old Offspring. *Pediatric Neurology*, 133, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.05.005>
- Martin-Moreno, J., y Gorgojo, L. (2007). Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. *Revista Española de Salud Pública*, 81, 507–518. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272007000500007&ynrm=iso
- Martinat, M., Rossitto, M., Di Miceli, M., y Layé, S. (2021). Perinatal Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Development, Role in Neurodevelopmental Disorders. *Nutrients*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041185>
- Martinez, M. (1992). Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *The Journal of Pediatrics*, 120(4 Pt 2), S129-38. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81247-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81247-8)
- Martins, B. P., Bandarra, N. M., y Figueiredo-Braga, M. (2020). The role of marine omega-3 in human neurodevelopment, including Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder - a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(9), 1431–1446. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1573800>
- Mathieu, I. P., Song, Y., y Jagasia, S. M. (2014). Disparities in postpartum follow-up in women with gestational diabetes mellitus. *Clinical Diabetes: A Publication of the American Diabetes Association*, 32(4), 178–182. <https://doi.org/10.2337/diaclin.32.4.178>
- McLaughlin, K. A., Weissman, D., y Bitrán, D. (2019). Childhood Adversity and Neural Development: A Systematic Review. *Annual Review of Developmental Psychology*, 1, 277–312. <https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-121318-084950>
- McNamara, R. K., Able, J., Jandacek, R., Rider, T., Tso, P., Eliassen, J. C., Alfieri, D., Weber, W., Jarvis, K., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., y Adler, C. M. (2010). Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(4), 1060–1067. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28549>
- Meng, S., Zhou, H., Feng, Z., Xu, Z., Tang, Y., y Wu, M. (2019). Epigenetics in

- Neurodevelopment: Emerging Role of Circular RNA . *Frontiers in Cellular Neuroscience* , 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00327>
- Mérida-Ortega, Á., Rothenberg, S. J., Torres-Sánchez, L., Schnaas, L., Hernández-Alcaraz, C., Cebrián, M. E., García-Hernández, R. M., Ogaz-González, R., y López-Carrillo, L. (2019). Polyunsaturated fatty acids and child neurodevelopment among a population exposed to DDT: a cohort study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 18(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0456-8>
- Metzger, B. E., Gabbe, S. G., Persson, B., Buchanan, T. A., Catalano, P. A., Damm, P., Dyer, A. R., Leiva, A. de, Hod, M., Kitzmiller, J. L., Lowe, L. P., McIntyre, H. D., Oats, J. J. N., Omori, Y., y Schmidt, M. I. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
- Metzger, B. E., Lowe, L. P., Dyer, A. R., Trimble, E. R., Chaovarindr, U., Coustan, D. R., Hadden, D. R., McCance, D. R., Hod, M., McIntyre, H. D., Oats, J. J. N., Persson, B., Rogers, M. S., y Sacks, D. A. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
- Miguel, P. M., Pereira, L. O., Silveira, P. P., y Meaney, M. J. (2019). Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 61(10), 1127–1133. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/dmnc.14182>
- Milte, C. M., Parletta, N., Buckley, J. D., Coates, A. M., Young, R. M., y Howe, P. R. C. (2012). Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized controlled trial. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 28(6), 670–677. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.12.009>
- Milte, C. M., Parletta, N., Buckley, J. D., Coates, A. M., Young, R. M., y Howe, P. R. C. (2015). Increased Erythrocyte Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Are Associated With Improved Attention and Behavior in Children With ADHD in a Randomized Controlled Three-Way Crossover Trial. *Journal of Attention Disorders*, 19(11), 954–964. <https://doi.org/10.1177/1087054713510562>
- Min, Y., Djahanbakhch, O., Hutchinson, J., Eram, S., Bhullar, A. S., Namugere, I., y Ghebremeskel, K. (2016). Efficacy of docosahexaenoic acid-enriched formula to enhance maternal and fetal blood docosahexaenoic acid levels: Randomized double-blinded placebo-controlled trial of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(3), 608–614. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.020>
- Min, Y., Ghebremeskel, K., Lowy, C., Thomas, B., y Crawford, M. A. (2004). Adverse effect of obesity on red cell membrane arachidonic and docosahexaenoic acids in gestational diabetes. *Diabetologia*, 47(1), 75–81. <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1275-5>
- Min, Y., Lowy, C., Ghebremeskel, K., Thomas, B., Offley-Shore, B., y Crawford, M. (2005). Unfavorable effect of type 1 and type 2 diabetes on maternal and fetal essential fatty acid status: a potential marker of fetal insulin resistance2. *The American Journal of Clinical*

- Nutrition*, 82(6), 1162–1168. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajcn/82.6.1162>
- Min, Y., Nam, J.-H., Ghebremeskel, K., Kim, A., y Crawford, M. (2006). A distinctive fatty acid profile in circulating lipids of Korean gestational diabetics: a pilot study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73(2), 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.01.003>
- Mitchell, E. A., Aman, M. G., Turbott, S. H., y Manku, M. (1987). Clinical characteristics and serum essential fatty acid levels in hyperactive children. *Clinical Pediatrics*, 26(8), 406–411. <https://doi.org/10.1177/000992288702600805>
- Molina-Torres, J., Orgilés, M., y Servera, M. (2022). ADHD in Preschool: A Narrative Review. *Revista de Psicología Clínica Con Niños y Adolescentes*, 9(3), 58–66. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2022.09.3.5>
- Moreno-Villares, J. M., Collado, M. C., Larqué, E., Leis-Trabazo, M. R., Sáenz, M., y Moreno-Aznar, L. A. (2019). The first 1000 days: An opportunity to reduce the burden of noncommunicable diseases. *Nutricion Hospitalaria*, 36(1), 218–232.
- Mulder, K. A., Dyer, R. A., Elango, R., y Innis, S. M. (2022). Complexity of understanding the role of dietary and erythrocyte docosahexaenoic acid (DHA) on the cognitive performance of school-age children. *Current Developments in Nutrition*, 6(7), nzac099. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzac099>
- Nelson, C. A., Wewerka, S. S., Borscheid, A. J., DeRegnier, R. A., y Georgieff, M. K. (2003). Electrophysiologic evidence of impaired cross-modal recognition memory in 8-month-old infants of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics*, 142(5), 575–582. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.210>
- Nelson, Charles A., Wewerkab, S., Thomasc, K. M., Tribby-Walbridgeb, S., Deregnierc, R. A., y Georgieffa, M. (2000). Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. *Behavioral Neuroscience*, 114(5), 950–956. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.114.5.950>
- Nelson, Charles A, Bloom, F. E., Cameron, J. L., Amaral, D., Dahl, R. E., y Pine, D. (2002). An integrative, multidisciplinary approach to the study of brain-behavior relations in the context of typical and atypical development. *Development and Psychopathology*, 14(3), 499–520. <https://doi.org/10.1017/s0954579402003061>
- Nelson, Charles A, Wewerka, S. S., Borscheid, A. J., Deregnier, R.-A., y Georgieff, M. K. (2003). Electrophysiologic evidence of impaired cross-modal recognition memory in 8-month-old infants of diabetic mothers. *The Journal of Pediatrics*, 142(5), 575–582. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.210>
- Neuringer, M. (2000). Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results, and implications. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(1 Suppl), 256S-67S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.256S>
- Nevins, J. E. H., Donovan, S. M., Snetselaar, L., Dewey, K. G., Novotny, R., Stang, J., Taveras, E. M., Kleinman, R. E., Bailey, R. L., Raghavan, R., Scinto-Madonich, S. R., Venkatramanan, S., Butera, G., Terry, N., Altman, J., Adler, M., Obbagy, J. E., Stoody, E. E., y de Jesus, J. (2021). Omega-3 Fatty Acid Dietary Supplements Consumed During Pregnancy and Lactation and Child Neurodevelopment: A Systematic Review. *The Journal*

- of *Nutrition*, 151(11), 3483–3494. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab238>
- Nguyen, L. N., Ma, D., Shui, G., Wong, P., Cazenave-Gassiot, A., Zhang, X., Wenk, M. R., Goh, E. L. K., y Silver, D. L. (2014). Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature*, 509(7501), 503–506. <https://doi.org/10.1038/nature13241>
- Nieto-Ruiz, A., Cerdó, T., Jordano, B., Torres-Espínola, F. J., Escudero-Marín, M., García-Ricobaraza, M., Bermúdez, M. G., García-Santos, J. A., Suárez, A., y Campoy, C. (2023). Maternal weight, gut microbiota, and the association with early childhood behavior: the PREOBE follow-up study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 17(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s13034-023-00589-9>
- Nogueira, R., Yu, Y., Liew, Z., Vested, A., Sørensen, H. T., y Li, J. (2021). Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy With Psychiatric Disorders in Offspring During the First 4 Decades of Life in a Population-Based Danish Birth Cohort. *JAMA Network Open*, 4(10), e2128005. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28005>
- Nomura, Y., Marks, D. J., Grossman, B., Yoon, M., Loudon, H., Stone, J., y Halperin, J. M. (2012). Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: Effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/ hyperactivity disorder in offspring. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 166(4), 337–343. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.784>
- Olagbuji, B. N., Atiba, A. S., Olofinbiyi, B. A., Akintayo, A. A., Awoleke, J. O., Ade-Ojo, I. P., y Fasubaa, O. B. (2015). Prevalence of and risk factors for gestational diabetes using 1999, 2013 WHO and IADPSG criteria upon implementation of a universal one-step screening and diagnostic strategy in a sub-Saharan African population. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 189, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.030>
- Ornoy, A., Becker, M., Weinstein-Fudim, L., y Ergaz, Z. (2021). Diabetes during pregnancy: A maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. a clinical review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 1–38. <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
- Ornoy, A., Wolf, A., Ratzon, N., Greenbaum, G., y Dulitzky, M. (1999). Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 81(1). <https://doi.org/10.1136/fn.81.1.F10>
- Ortega-Senovilla, H., Alvino, G., Taricco, E., Cetin, I., y Herrera, E. (2009). Gestational diabetes mellitus upsets the proportion of fatty acids in umbilical arterial but not venous plasma. *Diabetes Care*, 32(1), 120–122. <https://doi.org/10.2337/dc08-0679>
- Ortega-Senovilla, H., Schaefer-Graf, U., y Herrera, E. (2020). Pregnant women with gestational diabetes and with well controlled glucose levels have decreased concentrations of individual fatty acids in maternal and cord serum. *Diabetologia*, 63(4), 864–874. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05054-x>
- Ortega, R. M., Perez-Rodrigo, C., y Lopez-Sobaler, A. M. (2015). Métodos de evaluación de la

- ingesta actual: Registro o diario dietético. *Nutricion Hospitalaria*, 31, 38–45. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8749>
- Osendarp, S. J. M., Baghurst, K. I., Bryan, J., Calvaresi, E., Hughes, D., Hussaini, M., Karyadi, S. J. M., van Klinken, B. J.-W., van der Knaap, H. C. M., Lukito, W., Mikarsa, W., Transler, C., y Wilson, C. (2007). Effect of a 12-mo micronutrient intervention on learning and memory in well-nourished and marginally nourished school-aged children: 2 parallel, randomized, placebo-controlled studies in Australia and Indonesia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(4), 1082–1093. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.1082>
- Pagán, A., Prieto-Sánchez, M. T., Blanco-Carnero, J. E., Gil-Sánchez, A., Parrilla, J. J., Demmelair, H., Koletzko, B., y Larqué, E. (2013). Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 305(7). <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00291.2013>
- Pathirana, M. M. (2022). *The effect of gestational diabetes mellitus on maternal and child health* [University of Adelaide]. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02492-1>
- Patro-Golab, B., Santos, S., Voerman, E., Lawlor, D. A., Jaddoe, V. W. V, y Gaillard, R. (2018). Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet. Child y Adolescent Health*, 2(11), 812–821. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30273-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30273-6)
- Pecora, G., Focaroli, V., Paoletti, M., Barca, L., Chiarotti, F., Borghi, A. M., Gasparini, C., Caravale, B., Bombaci, I., Gastaldi, S., Bellagamba, F., y Addessi, E. (2022). Infant sleep and development: Concurrent and longitudinal relations during the first 8 months of life. *Infant Behavior y Development*, 67, 101719. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2022.101719>
- Perea, V., Urquizu, X., Valverde, M., Macias, M., Carmona, A., Esteve, E., Escribano, G., Pons, N., Giménez, O., Gironés, T., Simó-Servat, A., Domenech, A., Alonso-Carril, N., Quirós, C., Amor, A. J., López, E., y Barahona, M. J. (2022). Influence of Maternal Diabetes on the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring in the Prenatal and Postnatal Periods. *Diabetes and Metabolism Journal*, 46(6), 912–922. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0340>
- Perera, H., Jeewandara, K. C., Seneviratne, S., y Guruge, C. (2012). Combined ω 3 and ω 6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Child Neurology*, 27(6), 747–753. <https://doi.org/10.1177/0883073811435243>
- Petropoulos, S., Guillemin, C., Ergaz, Z., Dimov, S., Suderman, M., Weinstein-Fudim, L., Ornoy, A., y Szyf, M. (2015). Gestational Diabetes Alters Offspring DNA Methylation Profiles in Human and Rat: Identification of Key Pathways Involved in Endocrine System Disorders, Insulin Signaling, Diabetes Signaling, and ILK Signaling. *Endocrinology*, 156(6), 2222–2238. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1643>
- Phillips, L. R. S., Parfitt, G., y Rowlands, A. V. (2013). Calibration of the GENEActiv accelerometer for assessment of physical activity intensity in children. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 16(2), 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2012.05.013>

- Pitchika, A., Vehik, K., Hummel, S., Norris, J. M., Uusitalo, U. M., Yang, J., Virtanen, S. M., Koletzko, S., Andrén Aronsson, C., Ziegler, A.-G., y Beyerlein, A. (2018). Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy with Overweight in Offspring: Results from the Prospective TEDDY Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(9), 1457–1466. <https://doi.org/10.1002/oby.22264>
- Plagemann, A., Harder, T., Kohlhoff, R., Fahrenkrog, S., Rodekamp, E., Franke, K., y Dudenhausen, J. W. (2005). Impact of early neonatal breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care*, 28(3), 573–578. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.573>
- Poch-Olivé, M. L. (2001). Neurobiología del desarrollo temprano. *Contextos Educativos. Revista de Educación*, 0(4), 79. <https://doi.org/10.18172/con.487>
- Pohlabein, H., Rach, S., De Henauw, S., Eiben, G., Gwozdz, W., Hadjigeorgiou, C., Molnár, D., Moreno, L. A., Russo, P., Veidebaum, T., y Pigeot, I. (2017). Further evidence for the role of pregnancy-induced hypertension and other early life influences in the development of ADHD: results from the IDEFICS study. *European Child y Adolescent Psychiatry*, 26(8), 957–967. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0966-2>
- Portela, A., y Esteller, M. (2010). Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology*, 28(10), 1057–1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.1685>
- Prado, E. L., y Dewey, K. G. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, 72(4), 267–284. <https://doi.org/10.1111/nure.12102>
- Prieto-Sánchez, M. T., Blanco-Carnero, J. E., Ruiz-Palacios, M., Pagán, A., Ruiz-Alcaraz, A. J., y Larqué, E. (2019). Increased Alkaline Phosphatase in Cord Blood of Obese Diabetic Mothers Is Associated to Polyunsaturated Fatty Acid Levels. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 75(3), 153–162. <https://doi.org/10.1159/000504404>
- Prieto-Sánchez, M. T., Ruiz-Palacios, M., Blanco-Carnero, J. E., Pagan, A., Hellmuth, C., Uhl, O., Peissner, W., Ruiz-Alcaraz, A. J., Parrilla, J. J., Koletzko, B., Koletzko, B., y Larqué, E. (2017). Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clinical Nutrition*, 36(2), 513–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.01.014>
- Rajab, K. E., Issa, A. A., Hasan, Z. A., Rajab, E., y Jaradat, A. A. (2012). Incidence of gestational diabetes mellitus in Bahrain from 2002 to 2010. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 117(1), 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.11.013>
- Rees, A., Sirois, S., y Wearden, A. (2014). Maternal docosahexaenoic acid intake levels during pregnancy and infant performance on a novel object search task at 22 months. *Child Development*, 85(6), 2131–2139. <https://doi.org/10.1111/cdev.12280>
- Rescorla, L., Achenbach, T. M., Ivanova, M. Y., Dumenci, L., Almqvist, F., Bilenberg, N., Bird, H., Broberg, A., Dobrean, A., Döpfner, M., Erol, N., Forn, M., Hannesdottir, H., Kanbayashi, Y., Lambert, M. C., Leung, P., Minaei, A., Mulatu, M. S., Novik, T. S., ... Verhulst, F. (2007). Epidemiological comparisons of problems and positive qualities reported by adolescents in

- 24 countries. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 75(2), 351–358. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.75.2.351>
- Ricart, W., López, J., Mozas, J., Pericot, A., Sancho, M. A., González, N., Balsells, M., Luna, R., Cortázar, A., Navarro, P., Ramírez, O., Flández, B., Pallardo, L. F., Hernández, A., Ampudia, J., Fernández-Real, J. M., y Corcoy, R. (2005). Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*, 48(6), 1135–1141. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1756-9>
- Richardson, A. J., Burton, J. R., Sewell, R. P., Spreckelsen, T. F., y Montgomery, P. (2012). Docosahexaenoic acid for reading, cognition and behavior in children aged 7-9 years: a randomized, controlled trial (the DOLAB Study). *PloS One*, 7(9), e43909. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043909>
- Rizzo, T. A., Dooley, S. L., Metzger, B. E., Cho, N. H., Ogata, E. S., y Silverman, B. L. (1995). Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 173(6), 1753–1758. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90422-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90422-0)
- Rizzo, T. A., Ogata, E. S., Dooley, S. L., Metzger, B. E., y Cho, N. H. (1994). Perinatal complications and cognitive development in 2- to 5-year-old children of diabetic mothers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 171(3), 706–713. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90086-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90086-8)
- Rizzo, T., Metzger, B. E., Burns, W. . J., y Burns, K. (1991). Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *The New England Journal of Medicine*, 325(13), 911–916. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251303>
- Robles, M. C., Campoy, C., Fernandez, L. G., Lopez-Pedrosa, J. M., Rueda, R., y Martin, M. J. (2015). Maternal diabetes and cognitive performance in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(11), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142583>
- Rodekamp, E., Harder, T., Kohlhoff, R., Dudenhausen, J. W., y Plagemann, A. (2006). Impact of breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period. *Journal of Perinatal Medicine*, 34(6), 490–496. <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.095>
- Roigé-Castellví, J., Morales-Hidalgo, P., Voltas, N., Hernández-Martínez, C., van Ginkel, G., y Canals, J. (2021). Prenatal and perinatal factors associated with ADHD risk in schoolchildren: EPINED epidemiological study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 30(3), 347–358. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01519-2>
- Rowe, D. C., Jacobson, K. C., y Van den Oord, E. J. (1999). Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: parental education level as moderator. *Child Development*, 70(5), 1151–1162. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00084>
- Rowland, J., y Wilson, C. A. (2021). The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84573-3>
- Rowlands, A. V., Rennie, K., Kozarski, R., Stanley, R. M., Eston, R. G., Parfitt, G. C., y Olds, T.

- S. (2014). Children's physical activity assessed with wrist- and hip-worn accelerometers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 46(12), 2308–2316. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000365>
- Ryan, A. S., y Nelson, E. B. (2008). Assessing the effect of docosahexaenoic acid on cognitive functions in healthy, preschool children: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Clinical Pediatrics*, 47(4), 355–362. <https://doi.org/10.1177/0009922807311730>
- Saeedi, M., Cao, Y., Fadl, H., Gustafson, H., y Simmons, D. (2021). Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 172, 108642. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108642>
- Saito, Y., Kobayashi, S., Ito, S., Miyashita, C., Umazume, T., Cho, K., Watari, H., Ito, Y., Saijo, Y., Kishi, R., Kamijima, M., Yamazaki, S., Ohya, Y., Kishi, R., Yaegashi, N., Hashimoto, K., Mori, C., Ito, S., Yamagata, Z., ... Katoh, T. (2022). Neurodevelopmental delay up to the age of 4 years in infants born to women with gestational diabetes mellitus: The Japan Environment and Children's Study. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(12), 2054–2062. <https://doi.org/10.1111/jdi.13907>
- Salinas-Roca, B., Rubió-Piqué, L., y Montull-López, A. (2022). Polyphenol Intake in Pregnant Women on Gestational Diabetes Risk and Neurodevelopmental Disorders in Offspring: A Systematic Review. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 18). <https://doi.org/10.3390/nu14183753>
- Sanchez, C. E., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S. H., y Fuemmeler, B. F. (2018). Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(4), 464–484. <https://doi.org/10.1111/obr.12643>
- Saros, L., Lind, A., Setänen, S., Terti, K., Koivuniemi, E., Ahtola, A., Haataja, L., Shivappa, N., Hébert, J. R., Vahlberg, T., y Laitinen, K. (2023). Maternal obesity, gestational diabetes mellitus, and diet in association with neurodevelopment of 2-year-old children. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02455-4>
- Say, G. N., Karabekiroğlu, K., Babadağı, Z., y Yüce, M. (2016). Maternal stress and perinatal features in autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 58(4), 265–269. <https://doi.org/10.1111/ped.12822>
- Schaefer-Graf, U. M., Pawliczak, J., Passow, D., Hartmann, R., Rossi, R., Bühner, C., Harder, T., Plagemann, A., Vetter, K., y Kordonouri, O. (2005). Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care*, 28(7), 1745–1750. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1745>
- Schulzke, S. M., Patole, S. K., y Simmer, K. (2011). Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000375. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000375.pub4>
- Seino, Y., Nanjo, K., Tajim, N., Kadowaki, T., Kashiwagi, A., Araki, E., Ito, C., Inagaki, N., Iwamoto, Y., Kasuga, M., Haneda, M., y Ueki, K. (2010). Report of the committee on the

- classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 1(5), 212–228. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00074.x>
- Sells, C. J., Robinson, N. M., Brown, Z., y Knopp, R. H. (1994). Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics*, 125(1), S9–S17. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70170-9)
- Shang, M., Lin, L., Ma, L., y Yin, L. (2014). Investigation on the suitability of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus in China. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 34(2), 141–145. <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.832177>
- Shaw, O. E. F., y Yager, J. Y. (2019). Preventing childhood and lifelong disability: Maternal dietary supplementation for perinatal brain injury. *Pharmacological Research*, 139, 228–242. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.022>
- Sherwood, C. C., y Gómez-Robles, A. (2017). Brain Plasticity and Human Evolution. *Annual Review of Anthropology*, 46(1), 399–419. <https://doi.org/10.1146/annurev-anthro-102215-100009>
- Shokry, E., Marchioro, L., Uhl, O., Bermúdez, M. G., García-Santos, J. A., Segura, M. T., Campoy, C., y Koletzko, B. (2019a). Impact of maternal BMI and gestational diabetes mellitus on maternal and cord blood metabolome: results from the PREOBE cohort study. *Acta Diabetologica*, 56(4), 421–430. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01291-z>
- Shokry, E., Marchioro, L., Uhl, O., Bermúdez, M. G., García-Santos, J. A., Segura, M. T., Campoy, C., y Koletzko, B. (2019b). Transgenerational cycle of obesity and diabetes: investigating possible metabolic precursors in cord blood from the PREOBE study. *Acta Diabetologica*, 56(9), 1073–1082. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01349-y>
- Shuffrey, L. C., Morales, S., Jacobson, M. H., Bosquet Enlow, M., Ghassabian, A., Margolis, A. E., Lucchini, M., Carroll, K. N., Crum, R. M., Dabelea, D., Deutsch, A., Fifer, W. P., Goldson, B., Hockett, C. W., Mason, W. A., Jacobson, L. T., O'Connor, T. G., Pini, N., Rayport, Y., ... Monk, C. (2023). Association of Gestational Diabetes Mellitus and Perinatal Maternal Depression with Early Childhood Behavioral Problems: An Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO) Study. *Child Development*. <https://doi.org/10.1111/cdev.13938>
- Sidell, M., Martinez, M. P., Chow, T., y Xiang, A. H. (2021). Types of diabetes during pregnancy and longitudinal BMI in offspring from birth to age 10 years. *Pediatric Obesity*, 16(8), 1–9. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12776>
- Simonds, J., y Rothbart, M. K. (2004). The Temperament in Middle Childhood Questionnaire (TMCQ): A computerized self-report instrument for ages 7–10. *Poster Sess Present Occas Temperament Conf Athens, GA*.
- Simopoulos, A. P. (2010). Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 235(7), 785–795.

- <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009298>
- Sociedad Española de Diabetes y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia / SED y SEGO. (2020). Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2020. *Sociedad Española de Diabetes*, 1–99.
- Spiegler, E., Kim, Y.-K., Wassef, L., Shete, V., y Quadro, L. (2012). Maternal-fetal transfer and metabolism of vitamin A and its precursor β -carotene in the developing tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1821(1), 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2011.05.003>
- Squires, J., Bricker, D., y Potter, L. (1997). Revision of a parent-completed development screening tool: Ages and Stages Questionnaires. *Journal of Pediatric Psychology*, 22(3), 313–328. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/22.3.313>
- Stevens, L. J., Zentall, S. S., Deck, J. L., Abate, M. L., Watkins, B. A., Lipp, S. R., y Burgess, J. R. (1995). Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(4), 761–768. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.4.761>
- Stonehouse, W. (2014). Does consumption of LC omega-3 PUFA enhance cognitive performance in healthy school-aged children and throughout adulthood? Evidence from clinical trials. *Nutrients*, 6(7), 2730–2758. <https://doi.org/10.3390/nu6072730>
- Su, C. H., Liu, T. Y., Chen, I. T., Ou-Yang, M. C., Huang, L. T., Tsai, C. C., y Chen, C. C. (2021). Correlations between serum BDNF levels and neurodevelopmental outcomes in infants of mothers with gestational diabetes. *Pediatrics and Neonatology*, 62(3), 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.12.012>
- Sugimori, N., Hamazaki, K., Matsumura, K., Kasamatsu, H., Tsuchida, A., y Inadera, H. (2022). Association between mothers' fish intake during pregnancy and infants' sleep duration: a nationwide longitudinal study-The Japan Environment and Children's Study (JECS). *European Journal of Nutrition*, 61(2), 679–686. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02671-4>
- Suryawan, A., Jalaludin, M. Y., Poh, B. K., Sanusi, R., Tan, V. M. H., Geurts, J. M., y Muhandi, L. (2022). Malnutrition in early life and its neurodevelopmental and cognitive consequences: a scoping review. *Nutrition Research Reviews*, 35(1), 136–149. <https://doi.org/10.1017/S0954422421000159>
- Tan, M. L., Ho, J. J., y Teh, K. H. (2012). Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for children with specific learning disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD009398. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009398.pub2>
- Thomas, B., Ghebremeskel, K., Lowy, C., Min, Y., y Crawford, M. A. (2004). Plasma AA and DHA levels are not compromised in newly diagnosed gestational diabetic women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(11), 1492–1497. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601996>
- Thomas, B., Ghebremeskel, K., Lowy, C., Offley-Shore, B., y Crawford, M. A. (2005). Plasma fatty acids of neonates born to mothers with and without gestational diabetes. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 72(5), 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2005.01.001>

- Thompson, R. A., y Nelson, C. A. (2001). Developmental science and the media. Early brain development. *The American Psychologist*, 56(1), 5–15. <https://doi.org/10.1037/0003-066x.56.1.5>
- Tilvis, R. S., y Miettinen, T. A. (1985). Fatty acid compositions of serum lipids, erythrocytes, and platelets in insulin-dependent diabetic women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 61(4), 741–745. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-4-741>
- Timby, N., Domellöf, E., Hernell, O., Lönnerdal, B., y Domellöf, M. (2014). Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(4), 860–868. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.064295>
- Tobias, D. K., Hu, F. B., Forman, J. P., Chavarro, J., y Zhang, C. (2011). Increased risk of hypertension after gestational diabetes mellitus: Findings from a large prospective cohort study. *Diabetes Care*, 34(7), 1582–1584. <https://doi.org/10.2337/dc11-0268>
- Tofail, F., Kabir, I., Hamadani, J. D., Chowdhury, F., Yesmin, S., Mehreen, F., y Huda, S. N. (2006). Supplementation of fish-oil and soy-oil during pregnancy and psychomotor development of infants. *Journal of Health, Population, and Nutrition*, 24(1), 48–56.
- Tomás, M., Miralles, A., y Beseler, B. (2007). Versión española del Pediatric Sleep Questionnaire. Un instrumento útil en la investigación de los trastornos del sueño en la infancia. Análisis de su fiabilidad. *Anales de Pediatría*, 66(2), 121–128. <https://doi.org/10.1157/13098928>
- Torres-Espínola, F. J., Berglund, S. K., García-Valdés, L. M., Segura, M. T., Jerez, A., Campos, D., Moreno-Torres, R., Rueda, R., Catena, A., Pérez-García, M., Campoy, C., Martínez-Zaldivar, C., Anjos, T., Aguilar, M. J., Rusanova, I., Martino, J., Altmäe, S., Florido, J., Padilla, C., ... Desoye, G. (2015). Maternal obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age - A follow up from the PREOBE cohort. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133010>
- Torres-Espínola, F. J., Berglund, S. K., García, S., Pérez-García, M., Catena, A., Rueda, R., Sáez, J. A., y Campoy, C. (2018). Visual evoked potentials in offspring born to mothers with overweight, obesity and gestational diabetes. *PLoS ONE*, 13(9), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203754>
- Tressou, J., Buaud, B., Simon, N., Pasteau, S., y Guesnet, P. (2019). Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 140, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.007>
- Truth, M. S., Hou, N., Young, D. R., y Maynard, L. M. (2005). Validity and reliability of the Fels physical activity questionnaire for children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(3), 488–495. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000155392.75790.83>
- Trujillo, J., Vigo, A., Duncan, B. B., Falavigna, M., Wendland, E. M., Campos, M. A., y Schmidt, M. I. (2015). Impact of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria for gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 108(2),

- 288–295. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.02.007>
- Umhau, J. C., Zhou, W., Carson, R. E., Rapoport, S. I., Polozova, A., Demar, J., Hussein, N., Bhattacharjee, A. K., Ma, K., Esposito, G., Majchrzak, S., Herscovitch, P., Eckelman, W. C., Kurdziel, K. A., y Salem, N. J. (2009). Imaging incorporation of circulating docosahexaenoic acid into the human brain using positron emission tomography. *Journal of Lipid Research*, *50*(7), 1259–1268. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800530-JLR200>
- Valenzuela B, R., Tapia O, G., González E, M., y Valenzuela B, A. (2011). ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 (EPA Y DHA) Y SU APLICACIÓN EN DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS . In *Revista chilena de nutrición* (Vol. 38, pp. 356–367). scielocl .
- Van Dam, J. M., Garrett, A. J., Schneider, L. A., Hodyl, N. A., Goldsworthy, M. R., Coat, S., Rowan, J. A., Hague, W. M., y Pitcher, J. B. (2018). Reduced Cortical Excitability, Neuroplasticity, and Salivary Cortisol in 11–13-Year-Old Children Born to Women with Gestational Diabetes Mellitus. *EBioMedicine*, *31*, 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.011>
- Van Dam, J. M., Goldsworthy, M. R., Hague, W. M., Coat, S., y Pitcher, J. B. (2021). Cortical plasticity and interneuron recruitment in adolescents born to women with gestational diabetes mellitus. *Brain Sciences*, *11*(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci11030388>
- Veena, S. R., Krishnaveni, G. V., Srinivasan, K., Kurpad, A. V., Muthayya, S., Hill, J. C., Kiran, K. N., y Fall, C. H. D. (2010). Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India. *Diabetologia*, *53*(10), 2134–2138. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1847-0>
- Verier-Mine, O. (2010). Outcomes in women with a history of gestational diabetes. Screening and prevention of type 2 diabetes. Literature review. *Diabetes and Metabolism*, *36*(6P2), 595–616. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.11.011>
- Villalobos, M., Tous, M., Canals, J., y Arija, V. (2019). Vitamin D during pregnancy and the neurodevelopment of the child: systematic review. *Anales de Psicología*, *35*, 389–396. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-97282019000300005&ynrm=iso
- Voigt, R. G., Jensen, C. L., Fraley, J. K., Rozelle, J. C., Brown, F. R. 3rd, y Heird, W. C. (2002). Relationship between omega3 long-chain polyunsaturated fatty acid status during early infancy and neurodevelopmental status at 1 year of age. *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association*, *15*(2), 111–120. <https://doi.org/10.1046/j.1365-277x.2002.00341.x>
- von Bernhardi, R., Bernhardi, L. E., y Eugén, J. (2017). What Is Neural Plasticity? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1015*, 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_1
- Wang, H., He, H., Yu, Y., Su, X., Li, F., y Li, J. (2020). Maternal diabetes and the risk of feeding and eating disorders in offspring: a national population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Research y Care*, *8*(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001738>
- Wang, P., Xie, J., Jiao, X. C., Ma, S. S., Liu, Y., Yin, W. J., Tao, R. X., Hu, H. L., Zhang, Y., Chen,

- X. X., Tao, F. B., y Zhu, P. (2021). Maternal Glycemia during Pregnancy and Early Offspring Development: A Prospective Birth Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(8), 2279–2290. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab331>
- Wechsler, D. (2012). *Wechsler preschool and primary scale of intelligence—fourth edition*. The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2015). *WISC-V. Escala de inteligencia de Wechsler para niños-V*. Pearson Educacion.
- Wehby, G. L., Prater, K., McCarthy, A. M., Castilla, E. E., y Murray, J. C. (2011). The Impact of Maternal Smoking during Pregnancy on Early Child Neurodevelopment. *Journal of Human Capital*, 5(2), 207–254. <https://doi.org/10.1086/660885>
- WHO. (2014). *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- WHO. (2022). *Diabetes*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Wijendran, V., Bendel, R. B., Couch, S. C., Philipson, E. H., Cheruku, S., y Lammi-Keefe, C. J. (2000). Fetal erythrocyte phospholipid polyunsaturated fatty acids are altered in pregnancy complicated with gestational diabetes mellitus. *Lipids*, 35(8), 927–931. <https://doi.org/10.1007/s11745-000-0602-2>
- Wijendran, V., Bendel, R. B., Couch, S. C., Philipson, E. H., Thomsen, K., Zhang, X., y Lammi-Keefe, C. J. (1999). Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(1), 53–61. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.1.53>
- Willatts, P., y Forsyth, J. S. (2000). The role of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant cognitive development. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 63(1–2), 95–100. <https://doi.org/10.1054/plef.2000.0198>
- Williams, J. R. (2008). The Declaration of Helsinki and public health. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(8), 650–652. <https://doi.org/10.2471/blt.08.050955>
- Winkler, C., Hummel, S., Pflüger, M., Ziegler, A.-G., Geppert, J., Demmelmair, H., y Koletzko, B. (2008). The effect of maternal T1DM on the fatty acid composition of erythrocyte phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine in infants during early life. *European Journal of Nutrition*, 47(3), 145–152. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0708-9>
- Wozniak, J. R., y Lim, K. O. (2006). Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 762–774. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.003>
- Xiang, A. H., Wang, X., Martinez, M. P., Getahun, D., Page, K. A., Buchanan, T. A., y Feldman, K. (2018). Maternal Gestational Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes During Pregnancy and Risk of ADHD in Offspring. *Diabetes Care*, 41(12), 2502–2508. <https://doi.org/10.2337/dc18-0733>

- Yan, X., Zhao, X., Li, J., He, L., y Xu, M. (2018). Effects of early-life malnutrition on neurodevelopment and neuropsychiatric disorders and the potential mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology y Biological Psychiatry*, 83, 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.12.016>
- Yang, J., Cummings, E. A., O'Connell, C., y Jangaard, K. (2006). Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 108(3), 644–650. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000231688.08263.47>
- Yehuda, S., Rabinovitz, S., y Mostofsky, D. I. (1999). Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *Journal of Neuroscience Research*, 56(6), 565–570. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990615\)56:6<565::AID-JNR2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990615)56:6<565::AID-JNR2>3.0.CO;2-H)
- Zagorsky, J. L. (2007). Do you have to be smart to be rich? The impact of IQ on wealth, income and financial distress. *Intelligence*, 35(5), 489–501. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intell.2007.02.003>
- Zeng, Y., Tang, Y., Yue, Y., Li, W., Qiu, X., Hu, P., Tang, J., Wang, H., Yang, X., Qu, Y., y Mu, D. (2020). Cumulative evidence for association of parental diabetes mellitus and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 117(November 2019), 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.003>
- Zhao, L., Li, X., Liu, G., Han, B., Wang, J., y Jiang, X. (2019). <p>The association of maternal diabetes with attention deficit and hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis</p>. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 15, 675–684. <https://doi.org/10.2147/ndt.s189200>
- Zhao, P., Liu, E., Qiao, Y., Katzmarzyk, P. T., Chaput, J.-P., Fogelholm, M., Johnson, W. D., Kuriyan, R., Kurpad, A., Lambert, E. V., Maher, C., Maia, J. A. R., Matsudo, V., Olds, T., Onywera, V., Sarmiento, O. L., Standage, M., Tremblay, M. S., Tudor-Locke, C., y Hu, G. (2016). Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9-11: results of a multinational study. *Diabetologia*, 59(11), 2339–2348. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4062-9>
- Zhou, S. J., Yelland, L., McPhee, A. J., Quinlivan, J., Gibson, R. A., y Makrides, M. (2012). Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1378–1384. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.033217>
- Zhu, B., Deng, F., Yan, S., Huang, K., Wu, X., Tao, X., Wang, S., y Tao, F. (2021). Gestational diabetes mellitus, autistic traits and ADHD symptoms in toddlers: Placental inflammatory and oxidative stress cytokines do not play an intermediary role. *Psychoneuroendocrinology*, 134, 105435. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105435>
- Zhu, S. M., He, Y. C., Zhang, C., Wu, Y. T., y Huang, H. F. (2021). Associations of prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and intelligence in offspring: A systematic review and meta-Analysis. In *Reproductive and Developmental Medicine* (Vol. 5, Issue 4, pp. 247–256). <https://doi.org/10.4103/2096-2924.334380>
- Zornoza-Moreno, M., Fuentes-Hernández, S., Carrión, V., Alcántara-López, M. V., Madrid, J. A.,

López-Soler, C., Sánchez-Solís, M., y Larqué, E. (2014). Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers? *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(8), 931–937. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.104>