

**INFLUENCIA DE LA DIABETES  
MELLITUS GESTACIONAL EN  
PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y  
BIOQUÍMICOS MATERNO-FETALES  
Y EN LA TRANSFERENCIA  
PLACENTARIA DE ÁCIDOS GRASOS**

**TESIS DOCTORAL  
M<sup>a</sup> Teresa Prieto Sánchez**



*A mis padres*

*A mis hermanos*



*A Ángel*

*A mis hijos*



# PUBLICACIONES

Parte de los resultados de esta tesis doctoral han sido objeto de comunicaciones en diversos congresos y publicados en las siguientes revistas:

- Larque E, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Koletzko B. *Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes*. Br J Nutr 2012 June;107 Suppl 2:S77-S84.
- Larque E, Demmelmair H, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, Faber FL, Zamora S, Parrilla JJ, Koletzko B. *Placental transfer of fatty acids and fetal implications*. Am J Nutr 2011 May; 94 Suppl 6: S1908-S1913.
- Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Rol MA, Parrilla JJ, Madrid JA, Sánchez-Solís M, Larque E. *Influence of gestational diabetes in children's circadian rhythm regulation during their first six months*. Pediatrics. Submitted, 2012.
- Pagan A, Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Gil-Sanchez A, Parrilla JJ, Koletzko B, Larque E. *Impaired placental function leads to reduced docosahexaenoic acid (DHA) in fetus from pregnant women affected with gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care. Submitted, 2012.
- Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Pagan A, Zamora S, Parrilla JJ, , Larque E. *Estudio de la transferencia de ácidos grasos en gestantes sanas y con diabetes gestacional*. Publicado en el libro del 31 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Mayo 2011.
- MT. Prieto, JE. Blanco, A. Pagán, S. Zamora, J.J. Parrilla and E. Larqué. *Fatty acids levels, clinical and biochemical features in gestational diabetes and controls*. XXII European Congress of Perinatal Medicine. Granada, Mayo 2010.

Publicado en The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 23 (1): 580. 2010.

- E Larqué, H Demmelmair, A Gil-Sánchez, MT Prieto-Sánchez, JE Blanco, A Pagán, F Faber, S Zamora, JJ Parilla and B Koletzko. ***Placental transfer of fatty acids and fetal implications.*** The power of programming. International Conference on Developmental Origins of Health and Disease. Munich, Alemania. Mayo 2010.
- MT. Prieto-Sánchez, JE. Blanco-Carnero, A. Pagán, S. Zamora, J.J. Parrilla & E. Larqué. ***Estudio de la transferencia de ácidos grasos en gestantes sanas y con diabetes gestacional.*** 31 Congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sevilla, Mayo 2011.
- M Zornoza Moreno, MT Prieto-Sánchez, JE Blanco-Carnero, A Pagán, S Fuentes-Hernández, M Sánchez-Solís de Querol, S Zamora, JJ Parrilla & E Larqué. ***Efectos de la diabetes gestacional maternal en los porcentajes de ácidos grasos de los neonatos y sus repercusiones clínicas y bioquímicas.*** 60 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Valladolid, Mayo 2011. Comunicación premiada como mejor comunicación del congreso en la sección de Neonatología.
- A. Pagan, M. Prieto-Sánchez, J. Blanco, A. Gil-Sánchez, J. Parrilla, H. Demmelmair, B. Koletzko, E. Larqué. ***Impaired placental function contributes to reduced levels of docosahexaenoic acid in cord blood after pregnancies affected by GDM.*** The 44th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Estocolmo, Abril 2012.
- A. Pagán Bernabéu, J. E. Blanco, M. T. Prieto Sánchez, S. Zamora, J. J. Parrilla, E. Larqué. ***Effect of pre-pregnancy obesity on fatty acids and birth outcomes in subjects with gestational diabetes mellitus.*** Annual Congress of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Barcelona, Septiembre 2012.

- Ana Pagán, María T. Prieto-Sánchez, José E. Blanco-Carnero, Alfonso Gil-Sánchez, Juan J. Parrilla, Hans Demmelmair, Berthold Koletzko and Elvira Larqué. ***La diabetes mellitus gestacional altera la función placentaria, reduciendo los niveles de ácido docosahexaenoico en el neonato.*** XIV Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (SEN), Zaragoza, Septiembre 2012.

Además, este trabajo está incluido dentro de los proyectos de investigación que se especifican a continuación:

- ***Estudio de nuevos ingredientes para el aporte de ácido docosahexaenoico (DHA) a embarazadas*** (11921/PI/09). Fundación Séneca. Duración desde Enero de 2010 a Enero de 2013.
- ***Transferencia de ácidos grasos en embarazadas con diabetes gestacional y beneficios en el neonato.*** Financiado por HERO España S.L. Entidades participantes: Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia. Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, Division de Nutricion y Enfermedades Metabólicas, Universidad LMU deMunich (Alemania). Duración desde Febrero de 2008 hasta Febrero de 2011.

# FINANCIACIÓN Y PREMIOS

Esta tesis doctoral ha sido financiada por el Instituto Hero de Nutrición Infantil (HERO S.L. Murcia, España).

El proyecto de investigación “*Transferencia de ácidos grasos en embarazadas con diabetes gestacional y beneficios en el neonato*” del que forma parte esta tesis doctoral y cuyo investigador principal es la Dra. Larqué, fue premiado con el “*Paediatric Nutrition Research Award for Young Investigators*” otorgado por la ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) en el año 2009.

# AGRADECIMIENTOS

La finalización de este trabajo supone para mí alcanzar una meta y a la vez es el principio de muchos otros proyectos que empezarán al cerrar este capítulo. Llegar hasta aquí no hubiera sido posible sin el esfuerzo, el entusiasmo y el apoyo de muchas personas; por eso, me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquellos que, de uno u otro modo, me han hecho posible recorrer este camino.

Al Profesor Parrilla, por animarme desde el principio a empezar este trabajo, por pensar en mí para hacer algo diferente. Gracias por todo lo que me has enseñado, como estudiante de medicina, como residente, como ginecóloga y bajo tu tutela en la dirección de esta tesis.

A la Profesora Larqué, por creer en mí sin conocerme, por depositar tu confianza para ser parte fundamental de este proyecto, por enseñarme otros caminos diferentes a los que conocía y en definitiva por cambiar mi vida profesional, laboral y personalmente.

A Alfonso Gil, por ser un modelo para mí en los primeros momentos, por contagiarme tu entusiasmo y por estar siempre dispuesto a ayudarme y a contarme tu experiencia.

A Ana Pagán, por realizar los análisis de los ácidos grasos y tener paciencia para explicarme cómo se realizaban las extracciones en plasma y placenta. Por tratar las muestras con tanto cariño como si tú misma las hubiera recogido.

A Joseli, por tantas cosas... especialmente por tu cariño y confianza en mí, por tu optimismo y buen humor en los peores momentos.

A Maribel, por estar siempre tan cerca, por escucharme y entenderme, por animarme siempre a terminar esta odisea.

A todos los ginecólogos, matronas, enfermeras, auxiliares y administrativas de la Unidad de Medicina Materno Fetal, de la que ahora tengo la suerte de formar parte. Por vuestra ayuda a la hora de reclutar a las pacientes, extraer las muestras, realizar las ecografías, etc...

A todas las madres embarazadas y niños que accedieron a colaborar en este proyecto. Con esta tesis y gracias a ellos, esperamos poder aportar nuestro granito de arena en mejorar el futuro de otras mamás y niños.

Al Instituto Hero de Nutrición Infantil por el apoyo económico sin el que no hubiera sido posible completar todo este proyecto.

A la Biblioteca Virtual de MurciaSalud, por facilitarme toda la bibliografía que he necesitado para la elaboración de este trabajo.

A mis padres, por inculcarme la importancia del estudio y del trabajo, gracias a vosotros he podido llegar hasta aquí y ser hoy quien soy.

A Ángel, por compartir conmigo todo lo que eres desde que nos conocemos y por elegirme para ser una parte tan importante de tu vida.

**GRACIAS A TODOS**



# Índice



# ÍNDICE

<b>I- INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1. Concepto y prevalencia de la diabetes mellitus gestacional (DMG).</b>	<b>3</b>
<b>2. Metabolismo de la glucosa y acciones de la insulina. Etiología de la Diabetes Mellitus.</b>	<b>5</b>
2.1. Metabolismo de la glucosa y acciones de la insulina	
2.2. Etiología de la Diabetes Mellitus.	
2.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1.	
2.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2.	
2.2.3. Diabetes tipo MODY.	
<b>3. Cambios metabólicos asociados a la gestación normal y con diabetes mellitus gestacional. Etiología de la DMG.</b>	<b>11</b>
3.1. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en la gestación normal y con DMG.	
3.2. Alteraciones en el metabolismo lipídico en la gestación normal y con DMG.	
3.2.1. Transferencia placentaria de ácidos grasos.	
3.2.2. Importancia y repercusiones de la alteración en la transferencia placentaria de ácidos grasos en la DMG.	
a. Estado materno de ácidos grasos en la DMG.	
b. Estado fetal de ácidos grasos en la DMG.	
<b>4. Diagnóstico de la DMG</b>	<b>29</b>
<b>5. Factores de riesgo para desarrollar DMG.</b>	<b>32</b>
<b>6. Repercusiones de la DMG sobre la madre y el feto.</b>	<b>34</b>
6.1. Macrosomía.	
6.2. Estados hipertensivos del embarazo (preeclampsia).	
6.3. Repercusiones maternas tras el parto.	
6.4. Muerte fetal intrauterina.	
6.5. Morbilidad neonatal e infantil.	
6.6. Alteración neurológica del recién nacido.	
6.7. Programación fetal de la obesidad.	

<b>7. Tratamiento y evolución de la diabetes gestacional.</b>	<b>43</b>
7.1. Terapia nutricional. Dieta.	
7.2. Ejercicio físico.	
7.3. Monitorización de glucemia y objetivos glucémicos.	
7.4. Tratamiento médico: Insulinización y antidiabéticos orales.	
7.4.1. Insulina y análogos de insulina.	
7.4.2. Antidiabéticos orales.	
<b>8. Manejo obstétrico de las gestaciones complicadas con diabetes gestacional.</b>	<b>55</b>
8.1. Control del bienestar fetal.	
8.2. Control del crecimiento fetal.	
8.3. Indicaciones de finalizar la gestación y vía del parto.	
<b>9. Tratamiento durante el parto y control puerperal.</b>	<b>60</b>
<b>10. Seguimiento y prevención en pacientes con DMG</b>	<b>61</b>
<b>II- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>63</b>
<b>III- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>69</b>
<b>1. Sujetos.</b>	<b>71</b>
<b>2. Diseño experimental.</b>	<b>74</b>
2.1. Historia clínica.	
2.2. Cuestionario dietético.	
2.3. Ecografía obstétrica.	
2.4. Reconocimiento del recién nacido.	
<b>3. Obtención de muestras biológicas.</b>	<b>76</b>
<b>4. Determinaciones analíticas.</b>	<b>77</b>
4.1. Hematología.	
4.2. Bioquímica general.	
4.3. Hemoglobina glicosilada	
4.4. Insulina y HOMA.	
4.5. Determinación de ácidos grasos.	

4.5.1. Extracción de lípidos del suero.	
4.5.2. Extracción de lípidos de la placenta.	
4.5.3. Metilación de los ácidos grasos.	
4.5.4. Cromatografía gaseosa de análisis del perfil de ácidos grasos.	
<b>5. Análisis estadístico.</b>	<b>82</b>
<b>IV- RESULTADOS</b>	<b>85</b>
<b>1. Datos antropométricos de la madre.</b>	<b>87</b>
<b>2. Datos ecográficos: Biometría fetal, estudio doppler y valoración del líquido amniótico.</b>	<b>90</b>
<b>3. Datos antropométricos del recién nacido.</b>	<b>96</b>
<b>4. Placenta.</b>	<b>102</b>
<b>5. Determinaciones analíticas de la madre y del recién nacido en el momento del parto.</b>	<b>105</b>
5.1. Parámetros glucídicos.	
5.2. Parámetros lipídicos.	
5.3. Otras determinaciones bioquímicas generales.	
5.4. Hemograma y coagulación maternos.	
<b>6. Porcentajes de ácidos grasos en los distintos compartimentos: materno, placentario y fetal.</b>	<b>117</b>
6.1. Perfil de ácidos grasos en plasma materno.	
6.2. Perfil de ácidos grasos en tejido placentario.	
6.3. Perfil de ácidos grasos en suero de vena umbilical.	
<b>V- DISCUSIÓN</b>	<b>129</b>
<b>1. Antropometría de la madre y el niño.</b>	<b>131</b>
<b>2. Placenta.</b>	<b>134</b>
<b>3. Determinaciones analíticas de la madre y el recién nacido en el momento del parto.</b>	<b>136</b>
3.1. Parámetros glucídicos.	

3.2. Parámetros lipídicos.

**4. Perfil de ácidos grasos en los distintos compartimentos: materno, placentario y fetal.** 145

4.1. Perfil de ácidos grasos en plasma materno.

4.2. Perfil de ácidos grasos en tejido placentario.

4.3. Perfil de ácidos grasos en suero venoso umbilical.

**VI- CONCLUSIONES** 151

**VII- BIBLIOGRAFÍA** 157

**VIII- ANEXO I** 205

# Introducción



# INTRODUCCIÓN

## 1. CONCEPTO Y PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL (DMG)

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como la intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo (Metzger y Coustan, 1998) (1). El diagnóstico es independiente de que pudiera existir o no previamente a dicho embarazo, de las semanas de gestación en las que se realice el diagnóstico, de la severidad de la alteración metabólica, de la necesidad de insulina o de la evolución posterior de la enfermedad (1). La diabetes conocida antes de la gestación se conoce como diabetes pregestacional y puede ser tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM 2).

Durante los últimos años se ha producido un aumento de la prevalencia de DMG, secundario a un aumento en la edad media de las gestantes, así como en su peso. La prevalencia de la DMG varía entre un 1 y un 14% en función de la localización geográfica, del grupo étnico, del test empleado para su diagnóstico y de los criterios utilizados para el mismo (2).

La falta de consenso internacional en los programas de screening y en los criterios diagnósticos hace difícil comparar las prevalencias entre las diferentes poblaciones. En Estados Unidos y en otros países, la definición de DMG y los criterios de cribado han cambiado sustancialmente a lo largo de los últimos 20 años, a pesar de cuatro conferencias internacionales dirigidas al desarrollo de definiciones de consenso para la DMG en todo el mundo. La prevalencia actual de DMG en Estados Unidos se estima entre un 2,5 y un 10,6% en función del origen étnico. En el Norte de Europa (Reino Unido, Países Bajos, Suecia y Dinamarca), las tasas de prevalencia de DMG oscilan entre el 0,6 y el 3,6% (3-9).

En España, el estudio de prevalencia más destacado por el número de pacientes es el Estudio Multicéntrico Español; un estudio prospectivo, multicéntrico, que incluyó los

datos de 16 hospitales del Servicio Nacional de Salud desde los años 2002 a 2005, con 9.270 gestantes principalmente españolas, aunque también incluyó algunas africanas, asiáticas y caribeñas. En este estudio se aplicaron los nuevos criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan (C&C) (1.982) (10) que se habían recomendado en la Cuarta Conferencia de Consenso Internacional de DMG (4th IWCDMG), así como los criterios diagnósticos clásicos de la National Diabetes Data Group (NDDG) (1.979) (11). Ambos criterios diagnósticos se recogen en la tabla 1 y se describen más detalladamente en el apartado de diagnóstico de la DMG. Los resultados del Estudio Multicéntrico Español confirmaron la alta prevalencia de DMG en España (8,8%) y confirmaron que aumentaría aún más (hasta un 11,6%) si se comenzaban a aplicar los nuevos criterios propuestos por C&C (12). Esta alta prevalencia era concordante con lo descrito en estudios previos en los que se establece una prevalencia más alta en las mujeres de origen mediterráneo que en las de origen nórdico (13).

*Tabla 1. Diagnóstico de DMG utilizando la prueba de tolerancia con 100 g de glucosa oral.*

	<b>Criterios de Carpenter y Coustan (10)</b>	<b>Criterios del National Diabetes Data Group (11)</b>
<b>Ayunas</b>	95	105
<b>1 hora</b>	180	190
<b>2 horas</b>	155	165
<b>3 horas</b>	140	145

Cifras de glucemia plasmática expresados en mg/dl (valores máximos, a partir de los cuales el resultado se considera anormal).

El estudio internacional HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), multicéntrico y multiétnico (14) con más de 25.000 pacientes de nueve países, establece la prevalencia global de la DMG en un 16,1%, tras la aplicación de unos criterios diagnósticos aún más restrictivos. El diagnóstico de DMG se realizó a partir del grado de intolerancia a la glucosa que modifica la morbilidad perinatal (1,75 veces superior a la media). Con la aplicación de los criterios HAPO en España, la nueva prevalencia esperada para la DMG aumentaría aún más que con los criterios de C&C, por lo que recientemente se ha planteado de nuevo la disyuntiva de aceptarlos o no por parte de las sociedades y grupos de consenso españoles. Probablemente sea necesario

realizar un estudio español que reproduzca la metodología del HAPO para aclarar si las cifras de glucemia asociadas a una morbilidad 1,75 veces superior a la media en España, se corresponden a las propuestas en el HAPO (15).

## **2. METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y ACCIONES DE LA INSULINA. ETIOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS.**

### ***2.1 Metabolismo de la glucosa y acciones de la insulina.***

La glucosa puede obtenerse a partir de tres fuentes: la absorción intestinal tras la digestión de alimentos, la glucogenolisis (destrucción del glucógeno que es la forma de almacenamiento de la glucosa) y gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de otras moléculas como otros hidratos de carbono y proteínas).

Una vez transportada al interior de las células la glucosa puede almacenarse en forma de glucógeno o bien puede iniciar el proceso de glicolisis hacia la formación de piruvato. El piruvato puede ser reducido a lactato, también puede transaminarse para formar alanina o convertirse en acetyl-CoA. A su vez el acetyl-CoA puede ser oxidado en el ciclo del ácido tricarboxílico para convertirse en dióxido de carbono y agua o también puede seguir otras vías metabólicas: transformarse en ácidos grasos que se almacenarán como triglicéridos o ser usado en la síntesis de cuerpos cetónicos o colesterol. Estos procesos metabólicos intracelulares de la glucosa, se recogen de forma esquemática en la figura 1 (16).

El metabolismo de la glucosa se encuentra regulado principalmente por la insulina. La insulina es una hormona peptídica, formada por 51 aminoácidos que se sintetiza en las células  $\beta$  del páncreas. Ejerce funciones reguladoras de forma directa o indirecta en casi todos los tejidos del cuerpo, aunque sus efectos principales relacionados con el metabolismo energético ocurren en el hígado, el músculo y el tejido adiposo. La insulina ejerce su acción mediante su unión a un receptor heterotetramérico situado en la membrana de las células diana. El receptor es una glicoproteína con cuatro subunidades: 2 subunidades  $\alpha$  de unión a la insulina y 2 subunidades  $\beta$  de transducción

de la señal. La unión de la insulina al receptor produce cambios de conformación en las subunidades  $\alpha$  permitiendo la unión de una molécula de ATP al dominio intracelular del receptor (subunidad  $\beta$ ). La unión del ATP inicia una actividad tirosín-kinasa que posibilita la autofosforilación del receptor. Este proceso inicia una cascada de fosforilación de otros sustratos proteicos intracelulares propagándose así el efecto de la insulina en toda la célula (17). Mediante la activación de esta red de señales, la insulina actúa como un potente regulador de numerosas funciones celulares. En la figura 2 se recoge una representación esquemática del receptor de insulina (18).

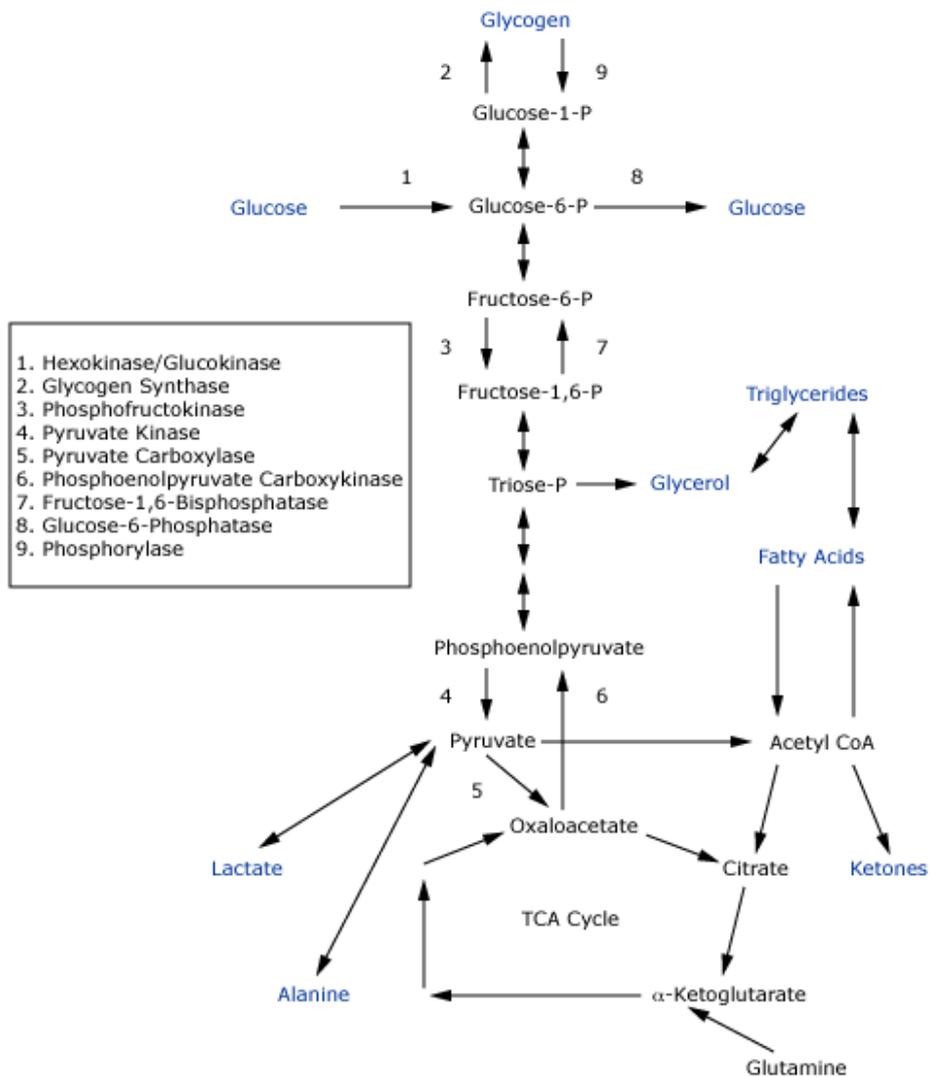


Figura 1. Vías metabólicas intracelulares de la glucosa. De: Cryer, PE, Polonsky, KS. *Glucose homeostasis and hypoglycemia*. In: *Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed*, Wilson, JD, Foster, DW, Kronenberg, HM, Larsen, PR (Eds), WB Saunders Co., Philadelphia 1998. p.940. 1998 Elsevier Science (16).

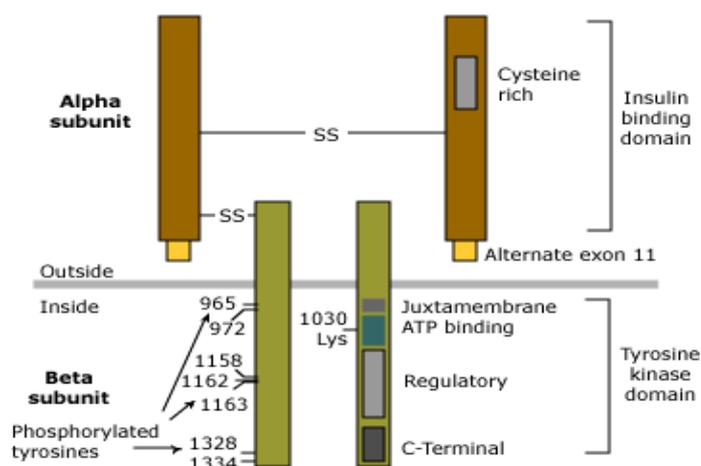


Figura 2. Representación esquemática del receptor de insulina en la que se muestran ambos dominio. From “UpToDate”: Structure and function of the insulin receptor. Jonathan Whittaker, MD, MRCP (Mar, 2012) (18).

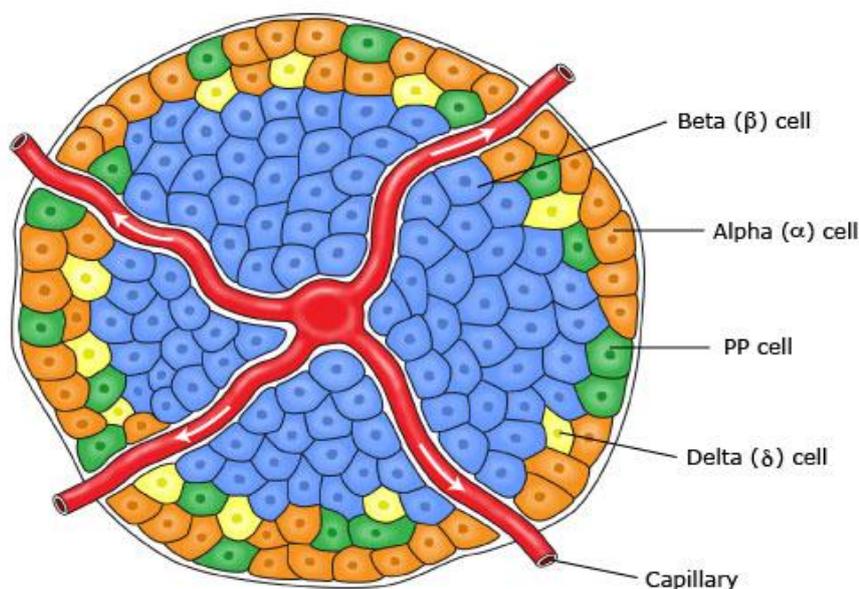


Figura 3. Representación esquemática de un islote de Langerhans. Las células  $\beta$  (azul) productoras de insulina se encuentran en el centro del islote cerca de los capilares y rodeadas de las células  $\alpha$  productoras de glucagón (naranja). En la periferia del islote se encuentran las células  $\delta$  (amarillo) productoras de somatostatina y las células PP (verdes) que fabrican polipéptido pancreático. From “UpToDate”: Insulin secretion and pancreatic beta-cell function. R Paul Robertson, MD (Oct, 2011) (19).

Las acciones de la insulina en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas, se recogen en la tabla 2 (20).

*Tabla 2. Principales acciones de la insulina en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas.*

---

### **METABOLISMO DE LA GLUCOSA**

---

Inhibición de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis.

Aumento del transporte de glucosa hacia el tejido adiposo y el músculo.

Aumento de la glicolisis en el tejido adiposo y el músculo.

Estimulación de la síntesis de glucógeno.

---

### **METABOLISMO LIPÍDICO**

---

Inhibición de la lipolisis en el tejido adiposo y disminución de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos.

Estimulación de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos en el tejido adiposo y el hígado.

Incremento de la actividad lipoproteín-lipasa en el tejido adiposo e incremento del depósito de triglicéridos en el mismo.

Disminución de la oxidación de ácidos grasos en el músculo y en el hígado.

Incremento de la tasa de formación de lipoproteínas VLDL en el hígado.

---

### **METABOLISMO PROTEICO**

---

Incremento del transporte de algunos aminoácidos en el músculo, el tejido adiposo, el hígado y otras células.

Incremento de la tasa de síntesis de proteínas en el músculo, el tejido adiposo, el hígado y otros tejidos.

Disminución de la proteólisis en el músculo.

Disminución en la producción de urea.

---

Además de todos estos efectos metabólicos, la insulina ejerce otras acciones paracrinas a nivel pancreático, regulando la secreción de glucagón y somatostatina en las células vecinas  $\alpha$  y  $\delta$  de los islotes de Langerhans (Figura 3) (19). Igualmente, la insulina ejerce también regulación sobre otras vías metabólicas como son la esteroidogénesis, la fibrinólisis y el crecimiento celular, por lo que clínicamente se encuentra implicada en patologías como el ovario poliquístico, la enfermedad cardiovascular, la trombosis y algunos cánceres (20).

### ***2.2. Etiología de la Diabetes Mellitus.***

La Diabetes Mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. La DM se clasifica en base al proceso patológico que provoca la hiperglucemia, que suele ser una alteración en la producción de insulina o una resistencia periférica a la acción de la misma. La diabetes tipo 2 (DM 2) es responsable de más del 80% de los casos de diabetes en el mundo desarrollado, mientras que la diabetes tipo 1 (DM 1) constituye aproximadamente un 5-10% de los casos. El resto de casos de diabetes (en torno a un 10%) está formado por un grupo heterogéneo de enfermedades, que se deben principalmente a defectos genéticos en la función de las células  $\beta$  (DM tipo MODY), aunque también existen casos que se deben a defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades que afectan a la porción exocrina del páncreas, endocrinopatías, fármacos, infecciones y otros (11;21).

#### ***2.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1.***

Se caracteriza por una destrucción de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans de la porción endocrina del páncreas, lo que produce un déficit absoluto de insulina. La causa de esta destrucción celular es generalmente autoinmune (DM tipo 1A), pudiéndose demostrar la existencia de anticuerpos contra las células de los islotes (ICA) u otros autoanticuerpos (anti-GAD, anti-insulina o anti-IA-2) (21). La destrucción autoinmune de las células  $\beta$  ocurre de forma progresiva durante varios meses o años durante los cuales el paciente permanece asintomático y normoglucémico. Este período

de latencia refleja la cantidad de células  $\beta$  funcionantes que deben destruirse antes de que comience a aparecer la hiperglucemia.

La destrucción celular ocurre en individuos genéticamente susceptibles y se desencadena por uno o más factores ambientales (perinatales, dietéticos, agentes víricos, etc...). Se han descrito polimorfismos en 6 genes que pueden determinar el riesgo de DM tipo 1 A, tanto en el complejo mayor de histocompatibilidad como en el resto del genoma.

En algunos pacientes no se encuentran ningún anticuerpo, por lo que no existe evidencia de autoinmunidad en ellos ni otra causa que justifique la destrucción de las células  $\beta$ . La enfermedad en ellos se define como idiopática (DM tipo 1B) (11).

Los pacientes con DM 1, tienen unos requerimientos absolutos de terapia insulínica y pueden desarrollar graves complicaciones como cetoacidosis diabética si no se les suministra.

### ***2.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2.***

Es el tipo de diabetes más frecuente y se caracteriza por grados variables de resistencia y déficit de insulina. Su prevalencia ha ido en aumento durante las últimas décadas, ya que se asocia a obesidad y sedentarismo. A veces es difícil distinguirla de la DM tipo 1 ya que algunos pacientes pueden presentar también pérdida de células  $\beta$  y precisar insulina para el control glucémico. Por tanto los requerimientos de tratamiento insulínico no sirven para determinar el tipo de diabetes (21).

Es difícil precisar la fisiopatología de la DM tipo 2, ya que la clínica entre los pacientes es variable, presentando distintos grados de resistencia a la insulina y de déficit en su secreción. Además existen diversos factores, tanto genéticos como ambientales que pueden influir en su desarrollo, lo que hace difícil determinar la patogenia exacta en cada individuo. Además la hiperglucemia, que es común a todos estos pacientes, por sí misma es capaz de alterar la función de las células  $\beta$  y agravar la

resistencia a la insulina, provocando un círculo vicioso de hiperglucemia que empeora el estado metabólico del paciente (22).

La DM 2 se asocia frecuentemente a otras patologías como hipertensión e hipercolesterolemia (aumento de LDL-c y disminución de HLD-c); todas ellas constituyen el síndrome metabólico y suponen un incremento del riesgo cardiovascular. La hiperinsulinemia que ocurre como consecuencia de la resistencia a la insulina juega un papel importante en el desarrollo de todas estas alteraciones. El incremento de ácidos grasos libres, citoquinas inflamatorias y factores oxidativos han sido implicados en la aparición de síndrome metabólico, DM 2 y sus complicaciones cardiovasculares (23).

### ***2.2.3. Diabetes tipo MODY.***

Aproximadamente el 2-5% de los pacientes diagnosticados de una DM tipo 2, debutan en edad juvenil, con formas leves de enfermedad y presentan una enfermedad con herencia autosómica dominante. Estos pacientes presentan realmente una DM tipo MODY (maturity-onset diabetes of the young) y no una DM tipo 2. La etiología de la DM tipo MODY se debe a un defecto genético en la función de las células  $\beta$  pancreáticas. Se han descrito 6 defectos genéticos que afectan a la función de las células  $\beta$  y que dan lugar a esta forma de diabetes, con manifestaciones clínicas heterogéneas (11).

## **3. CAMBIOS METABÓLICOS ASOCIADOS A LA GESTACIÓN NORMAL Y CON DIABETES MELLITUS GESTACIONAL. ETIOLOGÍA DE LA DMG.**

Durante el embarazo, la madre debe adaptar su metabolismo para mantener las demandas nutricionales del feto (Figura 4). Para ello, se producen múltiples adaptaciones metabólicas, más acentuadas en los últimos meses de gestación, que están mediadas por las hormonas placentarias, especialmente el incremento de los estrógenos y el lactógeno placentario (HPL) y también por el incremento de los niveles de insulina junto a cambios de sensibilidad a la misma (24). Estos cambios afectan principalmente

al metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos para asegurar al feto un aporte continuo de energía y nutrientes. Además una parte de la ganancia del peso materno durante la gestación es debido a estos cambios metabólicos que implican un aumento de los depósitos de grasa, proteínas y agua en el compartimento intracelular (24).

Estas modificaciones metabólicas se hacen más patentes al final del embarazo donde se produce el máximo crecimiento fetal y por tanto un aumento de la demanda de nutrientes por parte del mismo. La respuesta materna a esta necesidad es un cambio en la utilización de grasas en vez de hidratos de carbono para cubrir sus propias necesidades, lo cual es mediado por el aumento en la resistencia a la insulina y el aumento de hormonas lipolíticas. De este modo, la madre utiliza fuentes de energía alternativas a los hidratos de carbono y reserva la glucosa para el feto (24).

Las alteraciones en la sensibilidad a la insulina en la DMG producen múltiples efectos sobre los niveles de lípidos, así como otros trastornos metabólicos en estas embarazadas que comentaremos a continuación.

### Adaptaciones metabólicas maternas

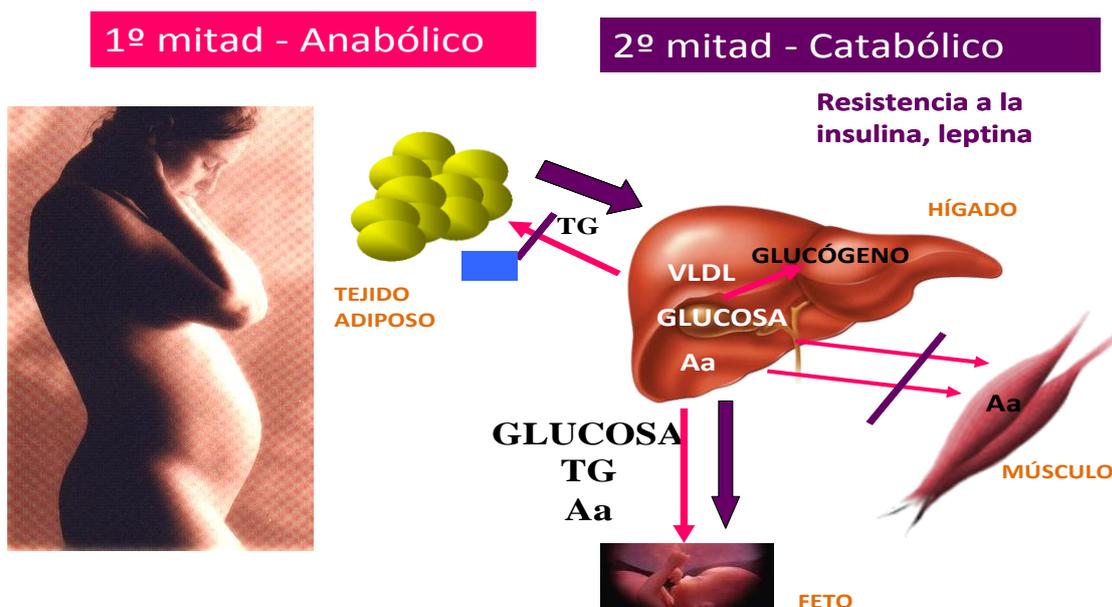


Figura 4. Adaptaciones del metabolismo materno durante el embarazo.

### ***3.1 Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en la gestación normal y con DMG.***

El metabolismo de los hidratos de carbono durante la gestación va encaminado a satisfacer las necesidades maternas y fetales de glucosa y aminoácidos. A su vez, la glucosa es para la madre fuente de energía mediante la producción de ácidos grasos, cetonas y glicerol. En el primer trimestre del embarazo la prolactina y el lactógeno placentario, estimulan la hiperplasia de los islotes de células  $\beta$  pancreáticas y aumentan la secreción de insulina. El mecanismo que regula esta hiperplasia de no es del todo conocido; estudios en animales sugieren la mediación de otras moléculas como la serotonina o la menina en el aumento de la masa de células  $\beta$ . Por tanto, durante las primeras semanas de gestación existe un aumento de sensibilidad a la insulina con respecto al estado no gestante.

A partir de la semana 20 y hacia el final del embarazo, se establece un estado de resistencia a la insulina, de manera que al término de la gestación se estima que la actividad de la insulina se encuentra disminuida entre un 40-60% (25). Los cambios en la respuesta secretora de las células  $\beta$  ocurren en paralelo al crecimiento de la unidad feto-placentaria, por lo que, aunque los mecanismos que producen la resistencia a la insulina no se conocen por completo, se sabe que en gran medida están mediados por el efecto diabético de las hormonas placentarias como el lactógeno placentario, la prolactina, la progesterona, la hormona de crecimiento (GH) y la hormona liberadora de cortisol (CRH). Además del efecto hiperglucémico directo de estas hormonas, parece ser que la disminución en la acción de la insulina durante el embarazo podría ser debido también a cambios a nivel post-receptor. El aumento de las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$ , una citokina inflamatoria producida por células del sistema inmunitario, también se ha relacionado con la resistencia a la insulina durante el embarazo (26).

Debidos a estos cambios en la producción y sensibilidad de la insulina, la homeostasis de la glucosa durante el embarazo muestra importantes diferencias con respecto al estado no gestante. Tras la ingesta, las embarazadas muestran hiperglucemias e hiperinsulinemias más prolongadas, lo que es compatible con la resistencia periférica a la insulina y que sirve para asegurar un aporte postprandial

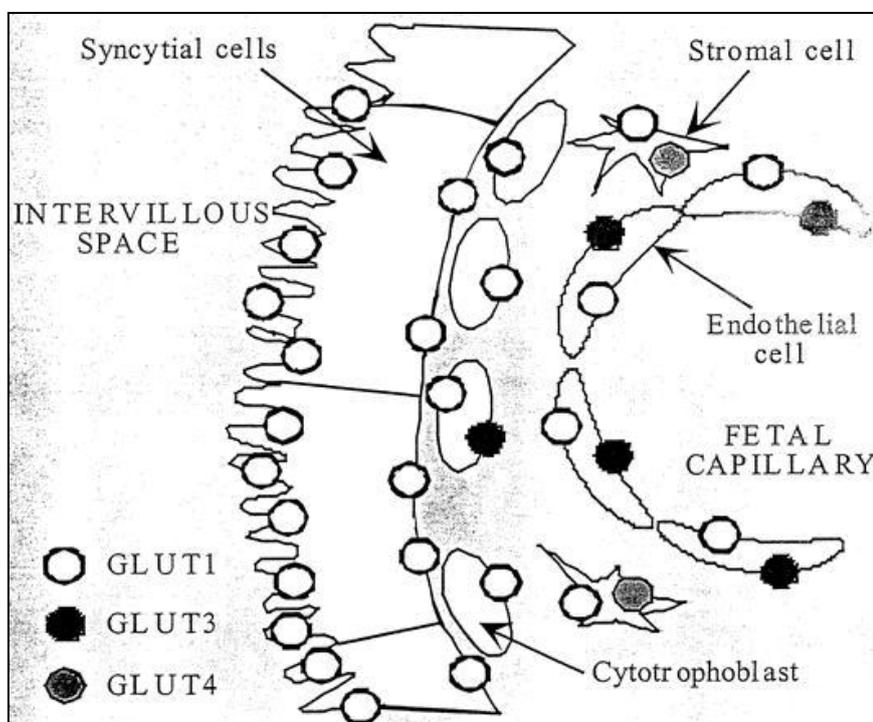
sostenido de glucosa al feto. Igualmente, existe un estado más pronunciado de hipoglucemia entre las comidas y por la noche debido a un aumento en el depósito de glucosa en forma de glucógeno, un aumento de la utilización periférica de la glucosa, una disminución de la producción hepática y al consumo por parte del feto.

La resistencia a la insulina y la hipoglucemia relativa también inducen un aumento de la actividad lipolítica y del descenso de la actividad lipoproteína lipasa del tejido adiposo, lo que permite a la madre utilizar las grasas como principal fuente energética, preservar la mayoría de la glucosa y de los aminoácidos disponibles para el feto (especialmente alanina) y minimizar el catabolismo proteico (24).

En la mayoría de los casos de DMG existe una resistencia aumentada a la insulina con respecto a la gestación normal (27), lo cual está principalmente mediado por un mecanismo post-receptor. La resistencia a la insulina en la DMG tiene varios componentes. Primero, existe un componente de resistencia a la insulina pregestacional que es en parte heredado y en parte adquirido; la parte adquirida al igual que ocurre en la DM 2, está determinada principalmente por la obesidad y mediada por ácidos grasos libres, existiendo una fuerte correlación negativa entre los ácidos grasos libres y la disminución en la sensibilidad de la insulina (28). El segundo componente de resistencia a la insulina es gestacional y ocurre en todas las mujeres durante la segunda mitad del embarazo; está mediado principalmente por hormonas placentarias con efecto antiinsulínico y desaparece inmediatamente en el postparto. Sin embargo, la resistencia a la insulina por sí sola no suele ser suficiente como para producir un estado de diabetes, por lo que las pacientes con DMG necesitan tener también una secreción de insulina alterada. Numerosos estudios han demostrado que las pacientes con DMG presentan una alteración en la función de las células  $\beta$  pancreáticas (29-31). Por lo tanto, la DMG resulta de un fallo en la capacidad de las células  $\beta$  pancreáticas para compensar el aumento en la resistencia a la insulina que ocurre en la segunda mitad de la gestación (32).

La glucosa atraviesa las membranas celulares mediante un mecanismo de difusión facilitada mediado por proteínas transportadoras de la familia GLUT. Se conocen 6 isoformas de transportadores GLUT que se diferencian en su cinética, localización y

especificidad tisular. A nivel placentario se han identificado 3 transportadores GLUT. El más importante es el GLUT 1 que se expresa mayoritariamente en la membrana microvellositaria del sincitiotrofoblasto, aunque también se localiza en la membrana basal del sincitio, en las células del citotrofoblasto y en el endotelio capilar fetal. Los otros transportadores de glucosa en la placenta son el GLUT 3, exclusivo del endotelio arterial fetal, y el GLUT 4 que depende de insulina y que se localiza únicamente en las células del estroma de la vellosidad, con un papel incierto para el transporte de glucosa al feto. En la figura 5 se recoge gráficamente la distribución de estos transportadores a nivel placentario (33;34).



*Figura 5. Distribución placentaria de los transportadores GLUT. Obsérvese la distribución asimétrica de GLUT 1 entre las membranas microvellositaria y basal en las células del sincitiotrofoblasto (33;34).*

A diferencia de lo que ocurre en el adulto, en el que la homeostasis de la glucosa es la suma de varios procesos y gradientes (absorción a nivel intestinal, paso a la circulación sanguínea, producción a nivel hepático...), en el feto, la glucemia depende única y exclusivamente de la concentración plasmática materna y de su transferencia

placentaria. El transporte de glucosa de la madre al feto como hemos mencionado, es mediado principalmente vía GLUT 1, cuyo funcionamiento es independiente de insulina. Debido a la mayor superficie de la membrana microvellositaria con respecto a la membrana basal y al mayor número de transportadores GLUT 1 a ese nivel, aparece una asimetría en la capacidad transportadora de glucosa entre las dos membranas, de manera que la capacidad transportadora de la membrana microvellositaria es cinco veces mayor que la de la membrana basal. Esta asimetría actúa como factor limitante en la transferencia placentaria de glucosa de la madre al feto. El número de transportadores GLUT 1 en la membrana basal aumenta conforme avanza el embarazo para responder a las demandas fetales de glucosa, mientras que a nivel de la membrana microvellositaria el número de transportadores permanece constante durante toda la gestación (33).

Pero, ¿qué ocurre con el transporte de glucosa placentario en la DMG?, ¿es la hiperglucemia materna la única causa de la hiperglucemia fetal y la macrosomía? ¿Por qué hay casos de macrosomía fetal en diabéticas bien controladas?

Los mecanismos por los que se produce la macrosomía son más complejos que el simple sobrecrecimiento fetal secundario a una hiperglucemia más o menos mantenida. Gaither et al. (35) demostró en placentas de gestantes con DMG un aumento en la expresión y en la actividad de los transportadores GLUT 1 localizados en la membrana basal del sincitiotrofoblasto, sin observar cambios en este transportador a nivel de la membrana microvellositaria con respecto a placentas de gestantes sanas. Esto demuestra una pérdida en la capacidad limitante de la membrana basal al flujo de glucosa desde la madre al feto, lo que provocaría un aumento en el paso transplacentario de glucosa a los fetos de madres con DMG. Sin embargo, la causa de estas modificaciones no puede ser atribuida a la hiperglucemia, puesto que las gestantes diabéticas estaban bien controladas. La hipótesis que podría explicar esas modificaciones es que durante el embarazo, posiblemente antes de que éste sea conocido o en estadios muy precoces del mismo, la gestante presente episodios de hiperglucemia que producen hiperglucemia en el feto que se traduce en una producción de factores de crecimiento (insulina, insulin-like growth factor y leptina) que promueva el crecimiento feto-placentario. Uno de los efectos de la estimulación del crecimiento feto-placentario sería un aumento en la expresión del transportador GLUT 1 en la membrana basal del sincitiotrofoblasto, que

mantendría durante todo el embarazo una transferencia placentaria de glucosa incrementada aunque las glucemias maternas se mantuvieran próximas a la normalidad (34).

### ***3.2. Alteraciones en el metabolismo lipídico en la gestación normal y con DMG.***

En el embarazo normal se producen también cambios en el metabolismo lipídico. En las primeras etapas del embarazo, es fundamentalmente anabólico, lo que permite la acumulación de los lípidos en los depósitos grasos y la ganancia neta de peso. Existe un incremento en la actividad lipoproteína lipasa (LPL) de modo que los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas son hidrolizados y los productos de esta hidrólisis (ácidos grasos libres) captados por el tejido adiposo. Este aumento de la actividad LPL, durante el primer trimestre de gestación, conduce al almacenamiento de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) de la dieta en el tejido adiposo materno (36). Además, al inicio de la gestación se potencia la lipogénesis a partir de la glucosa, una ruta metabólica sensible a insulina, por lo que la hiperinsulinemia al inicio de la gestación podría contribuir al aumento de los depósitos grasos maternos.

Sin embargo, en la segunda mitad de la gestación, el metabolismo lipídico se transforma fundamentalmente en catabólico, con una hidrólisis acelerada de los depósitos grasos maternos, que coincide con el periodo de máximo crecimiento fetal. El aumento de la concentración de estrógenos durante el tercer trimestre de gestación, activa la producción hepática de VLDL y aumenta la actividad lipasa del hígado; por otra parte, la resistencia a la insulina en esta etapa, reduce la actividad lipoproteína lipasa del tejido adiposo materno e incrementa la actividad lipolítica durante el último trimestre de gestación, contribuyendo a la hiperlipemia observada en las gestantes normales, al final del embarazo (24;36). La hidrólisis acelerada del tejido adiposo es una fuente de ácidos grasos libres y glicerol, que son conducidos al hígado materno donde pueden ser utilizados para la síntesis de triglicéridos que son exportados fundamentalmente en las VLDL. Además, el glicerol puede ser utilizado para la síntesis de glucosa y los ácidos grasos libres para la síntesis de cuerpos cetónicos, tras su  $\beta$ -oxidación. La hiperlipemia del final de la gestación corresponde principalmente a un

aumento en la concentración de triglicéridos plasmáticos y ácidos grasos libres, con un pequeño aumento de los fosfolípidos y el colesterol (24).

En las pacientes con DMG se han descrito gran variedad de alteraciones en los lípidos plasmáticos, sin que llegue a existir un consenso entre los distintos autores. Existe, por tanto, gran controversia a la hora de describir las alteraciones lipídicas asociadas a la DMG, sin que se haya podido establecer un perfil lipídico característico en estas pacientes. En la mayoría de los estudios se describe una hipertrigliceridemia materna exagerada en el primer, segundo y tercer trimestre (37-39) mientras que en otros no se encuentran cambios en los triglicéridos al comparar DMG y controles (40-42). Las discrepancias son aún mayores en cuanto al efecto de la DMG en los niveles de colesterol plasmático, habiéndose descrito en el primer trimestre valores inalterados entre DMG y controles (40-42) o incrementados (39); en el segundo y tercer trimestre se han descrito concentraciones de colesterol aumentadas, disminuidas o inalteradas en estos pacientes. En cuanto a las fracciones de HDL y LDL también hay disparidad en las publicaciones. Algunos autores describen cifras menores de LDL colesterol en el segundo y tercer trimestre de pacientes con DMG (37-39), mientras que otros no encontraron cambio alguno (40;42). También hay estudios donde no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las fracciones lipídicas plasmáticas entre DMG y controles (40;41) o incluso cifras menores de HDL y LDL en pacientes con DMG pero con un aumento en los niveles de las LDL de menor tamaño (40;43). El aumento de las LDL de pequeño tamaño es característico de los estados de resistencia a la insulina y se ha asociado a un aumento del riesgo cardiovascular (Revisado por Herrera, 2010) (44).

Las razones que explican estas discrepancias a la hora de describir la dislipemia materna asociada a la DMG son difíciles de entender, ya que ni el tipo de diabetes, ni el grado de control glucémico, ni el momento del embarazo estudiado son suficientes para explicar la gran controversia que existe entre los distintos autores (44). En parte, las diferencias podrían ser debidas a falsos negativos, pequeños tamaños muestrales y a otras diferencias metodológicas (37). La hiperlipidemia que ocurre en gestaciones normales es impulsada por el aumento de hormonas esteroideas (42). En la DMG se ha descrito una disminución de estas hormonas así como de la SHBG (45), por lo que el

grado de control metabólico y de disfunción a nivel de estas hormonas, podría determinar el desarrollo o la falta de desarrollo de las alteraciones lipídicas en la DMG (44). Los cambios en la resistencia a la insulina en estas pacientes, es otra clara causa de dislipemia en la DMG.

Las alteraciones en el perfil lipídico en las gestantes con DMG pueden afectar a la transferencia de lípidos al feto, así como a su crecimiento y a la composición de sus tejidos. Incluso en pacientes con DMG bien controlada, el aumento en la concentración de triglicéridos maternos se ha asociado a un aumento del riesgo de neonatos grandes para su edad gestacional y macrosomía (46). Así mismo, las cifras de triglicéridos en la madre durante el tercer trimestre, se consideran un factor predictor del peso al nacimiento, mayor que los niveles de glucosa en las pacientes con DGM (46;47) y que el índice de masa corporal (IMC) materno (48). Los ácidos grasos libres (AGL) también se encuentran alterados en la DMG. Como hemos mencionado, los AGL están relacionados con la resistencia a la insulina. Sus niveles en plasma aumentan al final del embarazo debido al efecto lipolítico de las hormonas placentarias (lactógeno placentario) sobre el tejido adiposo y constituyen una fuente de energía alternativa a la glucosa para la madre en este período (49). Se ha descrito un aumento en los niveles de AGL asociado a la DMG y una posible relación de éstos con el crecimiento fetal y el peso neonatal (50).

La hipótesis clásica propuesta por Pedersen para explicar el origen de la macrosomía tenía como sustrato principal la glucosa que atravesaba la placenta produciendo hiperinsulinemia fetal con efecto anabolizante en el feto (51-53). Sin embargo, cada vez cobra más fuerza la teoría de Freinkel (54) que apoya una alteración más compleja en el ambiente intrauterino de modo que la glucosa, los aminoácidos y los lípidos juegan, todos, un papel importante en la fisiopatología del desarrollo fetal (55).

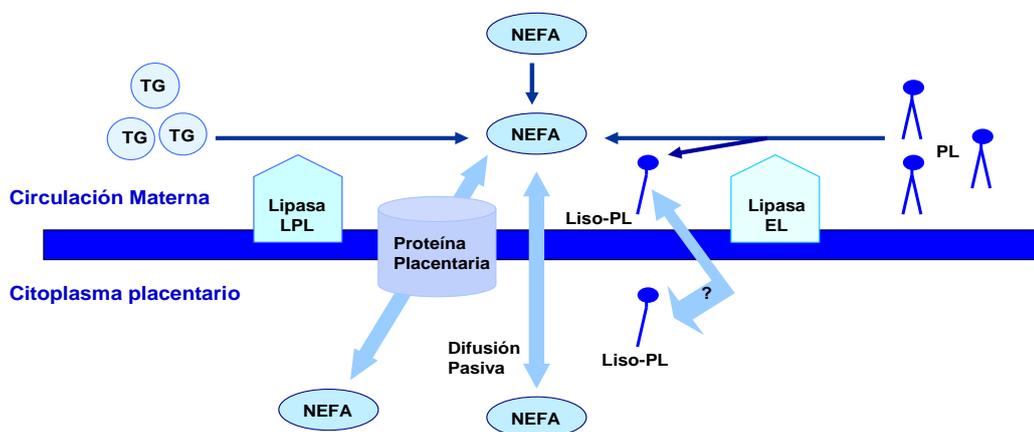
Las alteraciones en el metabolismo lipídico en las pacientes con DMG tienen también repercusiones a largo plazo y no se limitan solamente al embarazo. Retnakaran et al. (56) estudiaron a gestantes con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (DMG, intolerancia a los hidratos de carbono y pacientes con test de sobregarga oral normal y screening alterado) y no encontraron diferencias significativas en los perfiles

lipídicos con respecto a los controles. Sin embargo a los tres meses postparto, las pacientes con DMG y con intolerancia a los hidratos de carbono tenían perfiles lipídicos más aterogénicos a expensas de un aumento de las LDL y de la Apolipoproteína B, lo cual podría contribuir a un incremento a medio plazo del riesgo cardiovascular en estas pacientes.

### *3.2.1. Transferencia placentaria de ácidos grasos.*

La hipertrigliceridemia materna que ocurre durante el embarazo contribuye al aporte de ácidos grasos al feto a partir de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, principalmente los quilomicrones y las VLDL. Incluso los otros dos tipos de lipoproteínas con un contenido menor de triglicéridos en su composición (LDL y HDL) también podrían contribuir al aporte de ácidos grasos al feto.

En la membrana microvillositaria de la placenta se han descrito la presencia de dos lipasas, que liberarían los ácidos grasos de las lipoproteínas del plasma materno: lipoprotein lipasa (LPL) y lipasa endotelial (EL) (figura 6) (Revisado por Larqué et al., 2011) (57).



*Figura 6. Captación placentaria de ácidos grasos. De Koleztko et al (58). TG: triglicéridos, AGNE: ácidos grasos libres, PL: fosfolípidos, Liso-PL: lisofosfolípidos, LPL: lipoprotein lipasa, EL: endotelial lipasa.*

La enzima LPL de la placenta es responsable de la hidrólisis de los triglicéridos del núcleo de los quilomicrones y de las VLDL, liberando dos ácidos grasos para su utilización tisular (figura 6). Este es el mecanismo descrito en gran parte de la literatura para el transporte placentario de ácidos grasos (59-62). La enzima EL, descrita en células del endotelio placentario, se ha demostrado recientemente en la membrana del sincitiotrofoblasto (63). Presenta casi exclusivamente actividad fosfolipasa A1, liberando el ácido graso esterificado en la posición 1 de los fosfolípidos, aunque con el tiempo, podría escindir también el ácido graso de la posición 2 (64;65). Además posee también una mínima actividad triglicérido lipasa. La EL es una enzima predominante en la placenta con independencia de la edad gestacional. Al final del embarazo, la EL continúa expresándose mientras que la LPL está virtualmente ausente en el trofoblasto. En los vasos placentarios, sin embargo, al final de la gestación se observa un incremento en la expresión de ambas (66).

Magnusson *et al.* (67) investigaron la actividad lipoproteína lipasa (LPL) placentaria en gestaciones normales en comparación con gestaciones complicadas con crecimiento intrauterino retardado (CIR), diabetes mellitus pregestacional o DMG. Este estudio demostraba significativamente que la actividad LPL placentaria se encontraba reducida un 47% en los CIR, mientras que en la diabetes se encontraba aumentada un 39 % respecto a los controles. Lindegaard *et al.* (68) describieron que la actividad LPL placentaria se encontraba aumentada en gestaciones complicadas con diabetes en asociación con el sobrepeso fetal. Estos estudios apoyan, por tanto, la hipótesis de que alteraciones en LPL pueden contribuir a cambios en el transporte de los ácidos grasos al feto y modificar, en consecuencia, su crecimiento (67).

Otras lipasas implicadas en la hidrólisis de ácidos grasos esterificados son fosfolipasa A2 tipo II, que es secretada al compartimento extracelular donde es activa, pudiendo tener actividad fosfolipasa placentaria, no sólo intracelular, sino también extracelular (69;70). Así mismo, la placenta posee receptores para lipoproteínas VLDL, HDL y LDL (24;71); algunas lipoproteínas podrían sufrir endocitosis tras la unión a estos receptores, para proveer de colesterol a la placenta; este mismo mecanismo podría aportar ácidos grasos al tejido placentario, una vez liberadas por las lipasas

intracelulares, aunque la relevancia de las mismas para el suministro de ácidos grasos a la placenta, es aún incierto.

Una vez que los ácidos grasos han sido liberados por las lipasas y se encuentran en su forma libre, entran al interior de las células mediante difusión pasiva, o bien a través de un mecanismo más complejo y saturable mediado por proteínas transportadoras (figura 7).

Se han descrito numerosas proteínas envueltas en el proceso de transporte de ácidos grasos a través de la membrana placentaria, entre las que se incluyen: FAT/CD36 (fatty acid translocase), FABPpm (fatty acid binding protein plasma membrane), p-FABPpm (placental plasma membrane fatty acid-binding protein) y FATP-1 a -6 (fatty acid transport proteins) con actividad Acyl-CoA-sintetasa (72;73). Estas proteínas se encuentran localizadas en la membrana microvillositaria y en la basal del sincitiotrofoblasto, a excepción de p-FABPpm que se ha encontrado únicamente en la membrana microvillositaria (74). Las FATP, FAT/CD36 Y FABPpm han sido descritas en varios tejidos, no sólo en placenta. Solamente p-FABPpm parece ser exclusiva del tejido placentario (Figura 7).

En el citosol, los ácidos grasos liberados son unidos a las proteínas de unión a ácidos grasos citosólicas (FABP, fatty acid binding proteins) para su transporte intracelular o son esterificados en la placenta o bien oxidados para producir energía. En la placenta han sido descritas hasta el momento: FABP1 o L-FABP (Liver FABP), FABP3 o H-FABP (Heart FABP), FABP4 o A-FABP (Adipocyte FABP), FABP5 o K-FABP (Keratinocyte- FABP) y FABP7 o B-FABP (Brain FABP) (revisado por Cunningham, P. y McDermott, L.) (75).

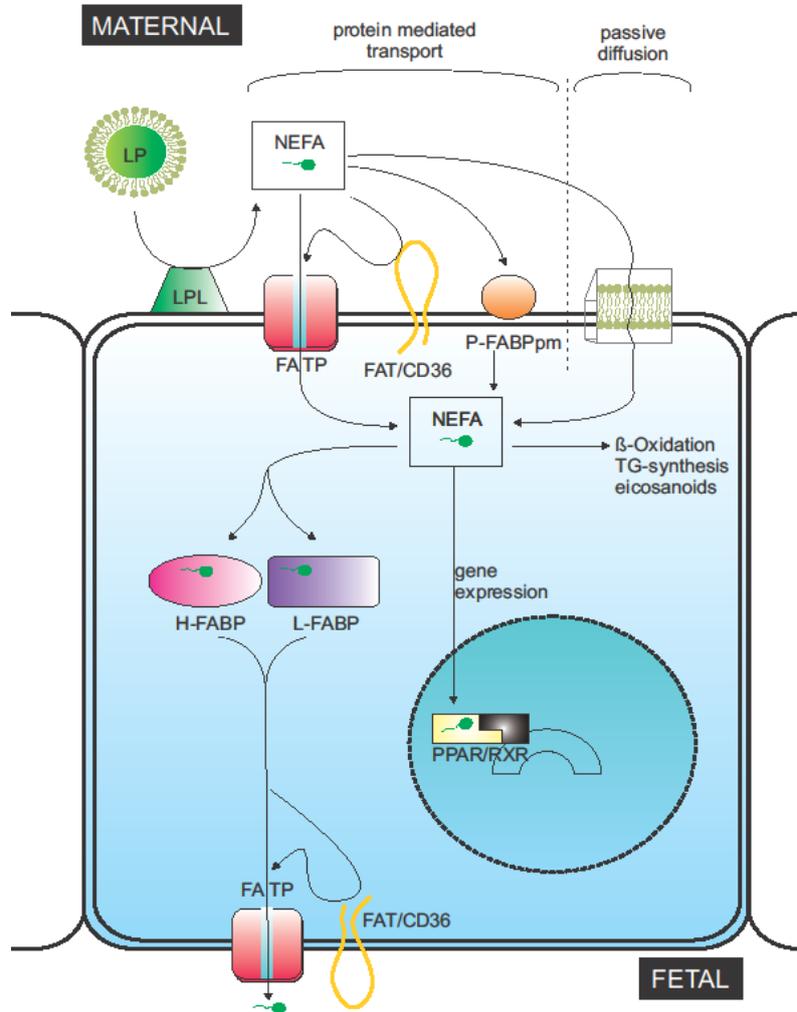


Figura 7. Modelo teórico de captación de ácidos grasos. De de Hanebutt, F.L. et al. (73). LP: lipoproteína, LPL: lipoprotein lipasa, AGNE: non-esterified fatty acid, FATP: fatty acid transport protein, FAT: fatty acid translocase, P-FABPpm: placental plasma membrane fatty acid binding protein, L-FABP: liver-fatty acid binding protein (FABP1), H-FABP: heart-fatty acid binding proteína (FABP3), PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, RXR: retinoid X receptor.

Aunque el sistema más eficiente para transportar lípidos desde un tejido a la sangre es la formación y secreción de lipoproteínas, hasta el momento es únicamente aceptado en la literatura que la placenta transporta los ácidos grasos intracelulares a la circulación fetal en forma de ácidos grasos libres mediante difusión facilitada o bien utilizando las proteínas transportadoras de lípidos (FAT/CD36 y FATP) situadas en la membrana basal del sincitiotrofoblasto (73) (Figura 7).

Además de su papel en la transferencia de ácidos grasos al feto, se cree que la placenta es capaz de modular su aporte de ácidos grasos en función de las demandas del feto. La placenta regula la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo materno mediante la secreción de leptina a la circulación materna y fetal, que estimula la lipólisis (76), pero al final de la gestación también se produce en la embarazada una situación de resistencia a la leptina.

### ***3.2.2. Importancia y repercusiones de la alteración en la transferencia placentaria de ácidos grasos en la DMG.***

En el feto, la capacidad biosintética de elongación y desaturación del hígado fetal es limitada debido a su inmadurez fisiológica, y es insuficiente para proveer la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que el feto necesita (77). El feto, sí puede sintetizar ácidos grasos saturados y monoinsaturados *de novo* utilizando la glucosa como sustrato. Teniendo en cuenta que la placenta carece también de actividad  $\Delta^5$ - y  $\Delta^6$ - desaturasa para la conversión de los ácidos grasos esenciales a AGPI-CL (78), la mayor parte de los AGPI son provistos desde la madre vía transferencia placentaria. Es por esto por lo que se considera a los AGPI-CL como nutrientes condicionalmente esenciales en la vida fetal. En la figura 8 se representan las vías metabólicas de síntesis de los AGPI-CL n-3 y n-6, que son plenamente activas en la madre.

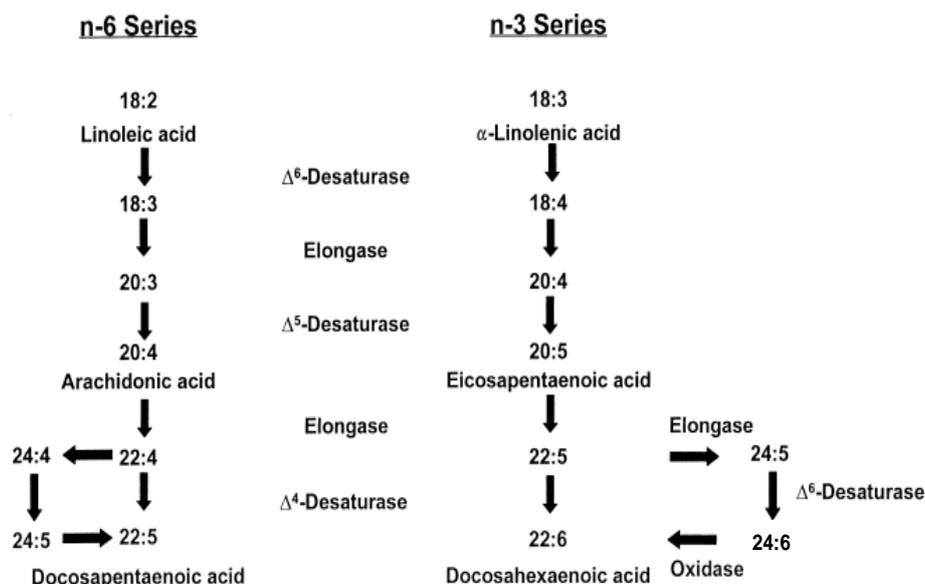


Figura 8. Rutas metabólicas del ácido linoleico (18:2n-6) y  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3). De Lauritzen, L. et al., 2001 (79).

Además, se sabe que el gradiente de concentración de ácidos grasos esenciales entre la madre y el feto aumenta continuamente durante el embarazo (80) y aunque la placenta tiene la capacidad de transferir ácidos grasos libres en ambas direcciones (81;82), este gradiente conduce, generalmente, al transporte de ácidos grasos desde la madre al feto.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la familia omega-6 más importantes, derivados del linoleico (18:2 n-6, LA), son el ácido dihomo- $\gamma$ -linoleico (20:3 n-6, DGLA) y el ácido araquidónico (20:4 n-6, AA). Estos ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son de gran importancia en el desarrollo neonatal, al ser precursores de la serie 2 de eicosanoides, que son moléculas proinflamatorias que participan en un amplio número de procesos fisiológicos (implantación del blastocito, inicio del parto, regulación hidroelectrolítica renal, agregación plaquetaria, activación del sistema inmune).

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la familia omega-3 más relevantes, derivados del  $\alpha$ -linolénico (18:3 n-3, ALA), son el ácido eicosapentaenoico

(20:5 n-3, EPA) y el ácido docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA), los cuales, al igual que el araquidónico, tienen importantes funciones metabólicas y reguladoras. El ácido eicosapentaenoico, es precursor de la serie 3 de eicosanoides, de carácter antiagregante y antiinflamatorio (83-86). El DHA modula fundamentalmente el grado de insaturación en las membranas del sistema nervioso central y retina afectando a la función neurológica, especialmente en las primeras etapas de la vida.

### *a. Estado materno 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. 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 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 se relacionaron también con las concentraciones aumentadas de ácidos grasos (87).

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. Ghebremeskel et al. demostraron una reducción en los porcentajes de AA y DHA en los fosfolípidos de las membranas de eritrocitos en las pacientes con DMG (88), al igual que ya se había notificado para la diabetes pregestacional (89). La depleción de estos dos ácidos grasos fue mayor en gestantes obesas-DMG comparadas con gestantes delgadas-DMG y con gestantes obesas sin DMG (88). La disminución de los AGPI-CL podría explicarse por una disminución en la actividad desaturasa en los pacientes diabéticos. Tanto en modelos animales (90) como humanos (91) se ha descrito una disminución en la actividad  $\Delta$ -5 y  $\Delta$ -6 desaturasa en pacientes diabéticas y aunque la actividad de estas enzimas es sensible a la acción de la insulina (90-92), no se ha demostrado un compromiso de las mismas específicamente en la DMG (93). 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  $\omega$ -3. Los perfiles de ácidos grasos

plasmáticos y de eritrocitos fueron comparables a los obtenidos previamente en otra población de origen británico, 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 (94).

A consecuencia de esto, se ha propuesto que el resultado de menores porcentajes de AA y DHA en las madres diabéticas podría repercutir en los niveles de estos ácidos grasos en los neonatos de madres con DM 1, DM 2 y DMG (95-97). Sin embargo, aunque las mujeres con DMG presentan porcentajes menores de AA y DHA en las membranas de eritrocitos (88), sus niveles plasmáticos son normales e incluso superiores a los de las pacientes sanas (88;93), lo cual ha sido comunicado por diversos autores (93;98;99). 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 (99) tanto en pacientes sanas como en DMG.

Estas discrepancias entre los ácidos grasos plasmáticos y en la membrana de los eritrocitos, sugiere que la alteración en el metabolismo de la glucosa está relacionado con la incorporación del AA y el DHA a los fosfolípidos de las membranas. No está claro si esta alteración en la composición de las membranas puede afectar a la acción de la insulina o si por el contrario son las concentraciones aumentadas de glucosa e insulina las que producen las alteraciones en la composición lipídica de las membranas celulares (95).

A nivel placentario, en las gestaciones con DMG se han descrito niveles más altos de AA y DHA en comparación con controles, especialmente en la fracción de fosfolípidos (100). Estos niveles no pueden ser explicados a partir de un incremento en su síntesis a nivel placentario, puesto que la placenta carece de actividad desaturasa, por lo que la circulación materna es la que abastece a la placenta de estos dos ácidos grasos. Así, cabe pensar que en las gestaciones con DMG existe un aumento en la captación de AGPI-CL por parte de la placenta (100). Esto podría ser debido a una alteración en los transportadores placentarios de ácidos grasos, lo cual ha sido demostrado en modelos

animales (101;102) y en humanos con DM 2 en otros tejidos distintos a la placenta (103). Así mismo, se ha demostrado una mayor incorporación de AA en los triglicéridos placentarios de pacientes con DMG insulín dependiente (104) y un aumento en la expresión del FABP-liver en placentas con DMG (105). En la fracción de triglicéridos placentarios en la DMG, los niveles de AA eran menores que en la fracción de los fosfolípidos, lo cual apunta hacia una transferencia preferencial del AA de los triglicéridos al feto (100).

### *b. Estado fetal de ácidos grasos en la DMG*

Independientemente de cómo sean las concentraciones de ácidos grasos en las madres con DMG resulta mucho más interesante conocer cuál es la repercusión de estas alteraciones en las concentraciones de los ácidos grasos en el feto y qué consecuencias puede tener esto a corto, medio y largo plazo en la descendencia de estas pacientes.

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 (96;97;106). 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 disminuyen de forma indirecta, ya que las concentraciones se expresan en % de unos respecto a otros. La disminución de AA y DHA en estos recién nacidos, podría consistir en un déficit relativo con respecto a otros ácidos grasos y no a una deficiencia absoluta en sus concentraciones.

La comparación entre los perfiles lipídicos de arteria y venas umbilicales podría ayudar a entender dónde se encuentra el origen del problema, ya que la sangre contenida en la arteria umbilical procede de los tejidos fetales y llega a los capilares placentarios mientras que la sangre de la vena umbilical sigue el recorrido inverso desde la placenta hasta el feto. Ambos perfiles lipídicos han sido estudiados recientemente por Ortega-Senovilla et al. (del grupo de Herrera) (107) en pacientes sanas y con DMG demostrando que las proporciones de AA, DHA y AGPI eran menores en el plasma de

arteria umbilical pero no en la vena en casos con DMG. Estas diferencias en las concentraciones sugieren que las concentraciones más bajas de estos ácidos grasos se deban más bien a un aumento en su consumo por parte del feto que a una alteración en la transferencia placentaria de estos compuestos.

#### **4. DIAGNÓSTICO DMG**

La correcta identificación de las mujeres con DMG es importante ya que un adecuado tratamiento puede disminuir la morbilidad materna y fetal, especialmente la macrosomía (108-110). El cribado y el diagnóstico de la DMG han sido siempre temas controvertidos por aquellos que dudaban de los beneficios del diagnóstico y del tratamiento. A pesar de que tales beneficios ya habían sido probados previamente, quedaron definitivamente demostrados en el estudio ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women), un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaban los beneficios del diagnóstico y del tratamiento específico frente al seguimiento obstétrico habitual (111;112).

El diagnóstico de la DMG requiere una prueba específica de tolerancia a la glucosa. En nuestro medio, la estrategia diagnóstica se realiza en base a las recomendaciones del American College of Obstetrics and Gynecologist (ACOG) (113) y consta de dos etapas: primero se realiza una prueba de cribado mediante el test de O'Sullivan en la semana 24 a 28 de embarazo y si ésta resulta positiva se realiza una prueba diagnóstica mediante sobrecarga oral de 100 g de glucosa y control de glucemia en las siguientes 3 horas.

En el test de O'Sullivan (O'Sullivan y cols. 1964) (114) las embarazadas ingieren 50 g de glucosa y se determina la glucemia plasmática una hora después. Utilizando como punto de corte 140 mg/dl, se identifican el 80% de las mujeres con DMG y es el más usado. A pesar de esto, el punto de corte es controvertido, ya que algunos autores proponen utilizar 130 mg/dl en base a aumentar la sensibilidad de la prueba a un 90%.

En aquellos sujetos con glucemia superior a 140 mg/dl una hora después de ingerir la sobrecarga, se debe realizar una segunda prueba diagnóstica que consiste en la administración vía oral de una sobrecarga de 100 g de glucosa y determinaciones de glucemia basal, 1, 2 y 3 horas después de la ingesta. La prueba debe ser realizada tras un período de 8 a 14 horas de ayuno y después de 3 días de dieta normal siguiendo una actividad física normal. Durante la prueba la mujer debe permanecer sentada y sin fumar. Los puntos de corte para el diagnóstico y los criterios para el mismo son aún motivo de controversia. En la Cuarta Conferencia de Consenso Internacional de DMG (4th IWCDMG) celebrada en 1.997, se acordó sustituir los criterios de la NDDG (basal: 105 mg/dl; 1h: 190 mg/dl; 2h: 165 mg/dl; 3h: 145 mg/dl) que habían estado vigentes desde 1.979 hasta ese momento (11) por los criterios de C&C (basal: 95 mg/dl; 1h: 180 mg/dl; 2h: 155 mg/dl; 3h: 140 mg/dl) (10), lo que significó una importante reducción en los puntos de corte y un incremento en la prevalencia. Si se exceden dos o más de estos puntos de corte, la paciente será diagnosticada de DMG. La presencia de un solo punto alterado hace recomendable repetir la prueba de tolerancia 3-4 semanas después. Tras la aceptación universal de los nuevos criterios de C&C, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo puso en marcha el Estudio Multicéntrico Español (12) y a la vista de los resultados obtenidos, se decidió mantener los criterios “clásicos” de la NDDG (basal: 105 mg/dl; 1h: 190 mg/dl; 2h: 165 mg/dl; 3h: 145 mg/dl) (11), que son a día de hoy los que empleamos en la práctica clínica habitual en nuestro país.

La International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recomienda realizar el diagnóstico de DMG en una única etapa, mediante un test de sobrecarga de 75 g de glucosa omitiendo el screening previo (115). La determinación de glucemia se realiza en tiempo basal ( $\geq 92$  mg/dl) y después de la ingesta de la sobrecarga de 75 g, bien 1 hora después ( $\geq 180$  mg/dl) o a las 2 horas ( $\geq 153$  mg/dl). En poblaciones con alta prevalencia de DMG, realizar un único test para llegar al diagnóstico es mejor en resultados de coste-efectividad. Sin embargo, en población gestante general, Meltzer mostró en un ensayo clínico randomizado que el diagnóstico mediante los dos pasos era más coste-efectivo que el diagnóstico con un único test (116). Actualmente se necesitan más estudios de coste-efectividad que evalúen los dos métodos diagnósticos con la finalidad de establecer cuál es más práctico en cada población.

En cuanto a la capacidad de identificar aquellas gestaciones de riesgo para resultados perinatales adversos, parece más efectivo realizar un único test de 75 g. según se recoge en los resultados del estudio HAPO (14), en el que se evaluó a más de 25.000 pacientes gestantes entre las semanas 24 a 32 de embarazo, utilizando un único test de 75 g para realizar el diagnóstico de DMG. Los puntos de corte establecidos en el estudio HAPO para el diagnóstico de la DMG fueron los del IADPSG: basal: 92 mg/dl; 1 hora: 180 mg/dl; 2 horas: 153 mg/dl. Cuando se obtuvieron uno o más valores anormales en el test de sobrecarga de 75 g se observó un incremento en la incidencia de macrosomía, finalización del embarazo mediante cesárea, hipoglucemia en el neonato y elevación del péptido C en sangre de cordón.

Otro punto de controversia a la hora de realizar el diagnóstico de la DMG es si el screening se debe realizar a todas las gestantes, o si es posible establecer un grupo de gestantes con muy poco riesgo de padecerla y en las que se podría obviar el test de screening. La American Diabetes Association (ADA) sugiere que el screening podría omitirse en las gestantes que reúnan los siguientes criterios (21):

- Edad menor de 25 años.
- Peso normal antes de la gestación ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ).
- Perteneciente a un grupo étnico con baja prevalencia de DMG.
- Ausencia de historia familiar de diabetes mellitus en familiares de primer grado.
- Ausencia de antecedentes de tolerancia anormal a la glucosa.
- Ausencia de malos antecedentes obstétricos.

No obstante cuando se aplican estos criterios, menos del 10% de la población gestante queda exenta de realizar el cribado, por lo que, actualmente el ACOG y el Grupo de Trabajo en Diabetes y Embarazo de la Sociedad Europea de Medicina Perinatal (EAPM), proponen realizar rastreo universal como una forma más práctica de enfocar el cribado de la enfermedad, a pesar de reconocer que podría omitirse en este grupo de gestantes (113). En el estudio HAPO, se enfatiza en el uso del cribado universal como la estrategia más eficaz para mejorar los resultados perinatales ya que la

hiperglucemia puede afectar al feto incluso aunque la madre no tenga criterios para el diagnóstico de DMG. La principal conclusión del estudio HAPO es que existe una asociación fuerte y continua entre las glucemias maternas y la macrosomía (14).

### 5. FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR DMG

En todas las embarazadas se debe valorar el riesgo de DMG en la primera visita prenatal ya que en las mujeres de alto riesgo es conveniente realizar una prueba de tolerancia a la glucosa tan pronto como sea posible sin esperar a la semana 24 (117).

Son varios los factores considerados de riesgo que predisponen a que una mujer desarrolle una DMG (118):

**OBESIDAD:** La obesidad ha sido un factor de riesgo clásico para el desarrollo de DMG, sin embargo, en la actualidad está ganando aún más importancia debido a la epidemia de obesidad en los países desarrollados, promovida por cambios en los estilos de vida, disminución de la actividad física e incremento del consumo calórico. La asociación entre obesidad y resistencia a la insulina es lo que determina que exista un aumento del riesgo de DMG. La obesidad previa al embarazo (IMC pregestacional  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , peso pregestacional  $\geq 110\%$  del peso ideal) (119) y el exceso de incremento de peso durante el mismo predisponen a las mujeres a desarrollar una DMG y una DM 2 de origen temprano (118;120-123). El aumento de peso excesivo durante la primera mitad de la gestación se ha asociado también con un resultado anormal en los test de sobrecarga de glucosa y a una mayor prevalencia de DMG. El ejercicio regular antes de la gestación parece disminuir el riesgo de desarrollar diabetes durante el embarazo al igual que reduce el riesgo de DM 2 en población no gestante. Distintos trabajos en los que se han buscado estrategias para disminuir la incidencia de DMG han mostrado resultados dispares. La mayor evidencia actual para disminuir el riesgo de desarrollar DMG se ha encontrado en el ejercicio y la pérdida de peso antes del embarazo (118;124;125).

**EDAD MATERNA:** El aumento de la edad materna (> 30- 35 años) es un potente factor de riesgo para DMG. Por ello, la edad materna en el momento del parto puede representar un factor contribuyente para el incremento de las tasas de prevalencia de DMG en una determinada población a lo largo del tiempo o las diferencias observadas entre diferentes poblaciones. En los estudios de prevalencia de DMG, las tasas de prevalencia no se encuentran estandarizadas por edad, por lo que no se puede determinar el impacto de la edad materna en la prevalencia de la DMG en cada población. Por otro lado, el aumento de la edad materna en el momento del parto en países desarrollados, influye en la creciente prevalencia de la DMG en estos países con respecto a los países en vías de desarrollo, en los que la edad materna durante la gestación es menor (Revisado por Kelly J. Hunt, 2007) (2).

**DMG EN GESTACIONES PREVIAS:** Las pacientes con una DMG en una gestación previa tienen un riesgo de recurrencia del 33-50%. Además, algunas de estas pacientes presentan una DM 2 sin diagnosticar (113).

**GRUPO ÉTNICO CON ALTA INCIDENCIA DE DM 2 Y DMG:** El origen étnico ha sido probado como un factor de riesgo independiente para DMG afectando a la prevalencia del mismo modo que afecta a la de la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) en una determinada población. La prevalencia de DM 2, es un indicador de prevalencia de DMG, por tanto las poblaciones étnicas y raciales que presentan una elevada prevalencia de DM2 son también las que tienen un riesgo mayor de padecer DMG (Revisado por Kelly J. Hunt, 2007) (2). Las mujeres con mayor prevalencia de DMG son las afroamericanas, latinas o hispanoamericanas, americanas nativas, habitantes de las islas del Pacífico y del sureste asiático e indígenas australianas. En estas poblaciones, la prevalencia de la DMG se sitúa en torno al 14% (13). Los cambios en la composición racial y étnica de una población, debidos a movimientos migratorios, pueden influir también en los cambios de prevalencia de la DMG a lo largo del tiempo en una población.

Otros factores que pueden predisponer a una gestante a padecer una DMG y en las que se debe realizar un test diagnóstico durante el primer trimestre son:

- Glucosuria en el primer trimestre.
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus, en familiares de primer grado (126).
- Antecedentes de malos resultados perinatales (pérdidas gestacionales sin causa conocida o malformaciones fetales).
- Antecedentes de macrosomía fetal (>4.000 gr) en gestaciones previas.

En la actualidad, se empiezan a considerar también otros factores de riesgo para el desarrollo de una DMG como son:

- Peso materno al nacimiento superior a 4.000 g o inferior a 2.700 g.
- Síndrome de ovario poliquístico (127-129).
- Uso de glucocorticoides durante la gestación.
- Antecedentes personales de hipertensión esencial (HTA) o estados hipertensivos inducidos por el embarazo (EHE).

## **6. REPERCUSIONES DE LA DMG SOBRE LA MADRE Y EL FETO.**

La DMG se asocia a peores resultados obstétricos que una gestación normal debido a un deterioro de las cifras de glucosa maternas. Estos resultados adversos afectan directamente al proceso del trabajo de parto y al parto. El cuidado prenatal de las mujeres que padecen una DMG debe focalizarse en la identificación y el manejo de estas complicaciones para disminuir su frecuencia. En la figura 9 se resumen los riesgos maternos y fetales asociados a las gestaciones complicadas con DMG.

Existen subgrupos de más riesgo como son aquellas mujeres que precisan insulina durante el embarazo y aquellas en las que el diagnóstico se realiza durante el primer trimestre (130) ya que los malos resultados obstétricos están ligados a la duración de la enfermedad y al control glucémico, así como a la edad materna. Algunos de estos resultados están incrementados incluso en las mujeres con formas leves de intolerancia a la glucosa, pero sin criterios diagnósticos de DMG. Por ejemplo, las mujeres con un

cribado de 50 g de glucosa positivo, pero con una prueba normal de tolerancia oral con 100 g, han demostrado presentar un riesgo incrementado de resultados obstétricos adversos (131-134). Se han comunicado también hallazgos similares en mujeres con valores anormales únicos en la prueba de tolerancia con 75 o 100 g, pero sin criterios diagnósticos de DMG (135-138). Los embarazos complicados con diabetes pregestacional tipo 1 ó 2, presentan un riesgo superior de resultados adversos maternos y perinatales (139). Además, las mujeres con mal control glucémico se encuentran en una situación de riesgo especialmente incrementado de complicaciones en comparación con otras mujeres que teniendo el mismo tipo de diabetes presentan un buen control glucémico (140).

MADRE	FETO
1. Estado hipertensivo del embarazo	1. Macrosomía fetal
2. Futura diabetes (DM2)	2. Muerte intrauterina
3. Enfermedad cardiovascular	3. Morbilidad neonatal e infantil
4. Riesgo de Recurrencia de DMG	4. Alteración neurológica del recién nacido
5. Secuelas uro-ginecológicas	5. Programación fetal de la obesidad

*Figura 9. Riesgos maternos y fetales asociados a las gestaciones complicadas con Diabetes Mellitus Gestacional.*

### ***6.1. Macrosomía fetal.***

La macrosomía fetal es la complicación más frecuente asociada a la DMG. Se define como peso fetal al nacimiento por encima de 4.500 g (113). La hiperglucemia materna incrementa la probabilidad de que el feto sea macrosómico o grande para su edad gestacional (14;141-143). El aumento excesivo de peso por parte de la madre durante el embarazo (> 18 kg), también contribuye a aumentar el riesgo de macrosomía fetal (121) y es un factor de riesgo independiente para la misma.

Desde el punto de vista obstétrico, el mayor problema de la macrosomía radica en el aumento de la frecuencia de partos quirúrgicos (cesáreas o partos vaginales instrumentados) y de complicaciones obstétricas fetales como distocia de hombros, lesiones del plexo braquial y fractura de clavícula (144-148). El aumento del diámetro de la cintura escapular en relación al diámetro de la cabeza fetal en los recién nacidos de madres con DMG determina la frecuencia aumentada de distocia de hombros en estos partos (149). Además independientemente de cuál sea esta proporción, la macrosomía en sí misma incrementa el riesgo de trauma durante el parto (150). A pesar de que siempre se ha relacionado la distocia de hombros directamente con la diabetes, la realidad es que sólo entre el 12 y el 15% de los casos de distocia de hombros se producen en pacientes diabéticas (151;152). Lo que sí es cierto es que, incluso después de ajustar en función del tamaño materno, el riesgo de distocia de hombros está incrementado tanto en mujeres con DMG leve como en mujeres con diabetes franca (122).

Los resultados maternos adversos asociados al parto vaginal dificultoso de un feto con macrosomía incluyen un riesgo incrementado de laceración perineal (153-155), con posible incontinencia urinaria o fecal secundarias (156). A pesar de esto, el parto vaginal y la macrosomía no son los únicos factores de riesgo para la incontinencia, ya que la predisposición familiar también es un importante determinante (157). Está por determinar si la diabetes en sí misma se asocia con secuelas adversas uroginecológicas.

### ***6.2. Estados hipertensivos del embarazo (preeclampsia).***

Las mujeres con DMG tienen un riesgo aumentado de desarrollar una preeclampsia, debido en parte, a la resistencia a la insulina (156;158-162). El riesgo de preeclampsia asociado a diabetes durante el embarazo, se asociaba clásicamente a las pacientes que padecían una diabetes pregestacional, especialmente aquellas que presentaban nefropatía.

O'Sullivan fue el primero en apreciar que las pacientes con DMG también presentaban un riesgo aumentado de preeclampsia (163). Posteriormente se ha demostrado que las pacientes con una intolerancia leve a la glucosa o con una DMG leve presentan un riesgo ligeramente incrementado de alteraciones hipertensivas durante el embarazo (131;135-138). En el estudio HAPO, el riesgo de desarrollar preeclampsia en las mujeres con elevación del péptido C en ayunas (marcador de secreción de insulina) fue 1,28 veces mayor que en aquellas con valores normales de péptido C (162). El riesgo de preeclampsia en estas pacientes está influido por la duración de la enfermedad (130;135;164) y por el grado de control glucémico (158).

### ***6.3. Repercusiones maternas tras el parto.***

Más del 90 % de las pacientes que han desarrollado una DMG tienen glucemias normales tras el parto. No obstante, tienen más riesgo de volver a padecer una DMG en gestaciones posteriores y de desarrollar una intolerancia a la glucosa o una DM 2 en el futuro. El riesgo de recurrencia en otro embarazo oscila entre uno y dos tercios de las pacientes. Las mujeres con más riesgo de recurrencia son las de mayor edad, con mayor aumento de peso entre los embarazos y las multíparas. El peso pregestacional de la madre y el peso del recién nacido también se correlacionan positivamente con el riesgo de recurrencia de la DMG (165-167).

En cuanto a los riesgos a largo plazo tras una DMG, estas pacientes tienen más probabilidad de desarrollar una DM 2 o una enfermedad cardiovascular. En la revisión sistemática y meta-análisis de Bellamy publicado en la revista Lancet en 2009 (168), se puso de manifiesto que las pacientes con DMG tenían un aumento significativo del

riesgo de padecer una DM 2 que aquellas pacientes con cifras normales de glucemia durante el embarazo. El estudio incluyó 20 cohortes con un total de 675.455 pacientes de las cuales 10.859 habían padecido una DMG durante el embarazo. El riesgo relativo de desarrollar DM 2 fue de 7,43. Otro estudio observacional describió que la incidencia de DM 2 en pacientes con DMG previa era de 3,7% a los 9 meses del parto, 4,9% a los 15 meses, 13,1% a los 5 años y 18,9% a los 9 años (169). En resumen, del 10 al 31 % de las pacientes a las que se les diagnosticaba una DM 2, habían padecido con anterioridad, durante el embarazo, una DMG (170).

El perímetro de la cintura y el índice de masa corporal son las medidas antropométricas que más se relacionan con el desarrollo de una DM 2 en pacientes con antecedentes de DMG (171;172). Otros indicadores de riesgo son los requerimientos de insulina durante el embarazo y el diagnóstico a una edad gestacional precoz (menos de 24 semanas) (171), la presencia de autoanticuerpos, hiperglucemias en ayuno durante el embarazo y el puerperio inmediato, la hipoglucemia en el recién nacido y la DMG en más de una gestación. (172-179).

La DMG es además un factor de riesgo para desarrollar una diabetes mellitus tipo 1 (DM 1). La presencia de los anticuerpos de histocompatibilidad (HLA) específicos DR3 ó DR4 pueden predisponer a desarrollar una DM 1 en el postparto, al igual que los autoanticuerpos contra las células de los islotes (180).

Así mismo, las pacientes que han desarrollado una DMG tienen más riesgo de desarrollar en el futuro complicaciones asociadas a la diabetes como arterioesclerosis, daño glomerular y patología vascular retiniana (161) y además, de hacerlo a una edad más temprana que otras mujeres sin historia previa de DMG. Incluso ligeras alteraciones de la glucemia durante la gestación en pacientes con un test de sobrecarga normal, parecen identificar a mujeres con un aumento del riesgo cardiovascular, aunque son necesarios más estudios en esta línea. (181-183).

### ***6.4. Muerte fetal intrauterina***

En las pacientes con diabetes pregestacional, el riesgo de muerte fetal intrauterina está incrementado independientemente de cuál sea la etiología de la diabetes (tipo 1 ó 2) (184). Los últimos estudios establecen la prevalencia de esta complicación del 1 al 2% en pacientes con diabetes pregestacional.

Los fetos de mujeres con DMG también tienen un riesgo aumentado de muerte intrauterina (185;186). Este aumento del riesgo, parece estar en relación a un mal control glucémico y es mayor en las pacientes con DMG que precisan tratamiento con insulina que en las que logran buenos controles glucémicos sólo con dieta y ejercicio (14;185;187). La prevalencia de la muerte fetal intrauterina asociada a DMG no es fácil de establecer debido a la disparidad en las poblaciones analizadas, los pequeños tamaños muestrales y la no distinción en algunos estudios entre muerte fetal y neonatal. Tras la publicación de White y Beischer (1.990), se estimó que la prevalencia de muerte intrauterina en pacientes con DMG estaría en torno a un 0,7% (188).

Existen múltiples causas de muerte fetal intrauterina en la totalidad de las gestantes, por lo que la hiperglucemia en las pacientes diabéticas es sólo una de ellas. En más de un 50% de los casos, la causa de la muerte fetal permanece inexplicada. Ésta puede ser debida a enfermedades maternas o fetales y también puede ser el resultado de interacciones maternofetales. Las causas habitualmente reconocidas de muerte fetal son las malformaciones fetales, la aneuploidía fetal, las malformaciones placentarias, la insuficiencia placentaria, la hipoglucemia, la infección fetal y/o materna, la hemorragia fetomaterna, la hipertensión y la enfermedad vascular materna.

### ***6.5. Morbilidad neonatal e infantil***

Tras el parto existe un aumento de la morbilidad en el neonato, principalmente un aumento en el riesgo de padecer hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, poliglobulia y síndrome de distress respiratorio (189;190); por todo esto, existe un aumento del riesgo de ingreso de estos niños en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Aunque estas complicaciones son mucho más prevalentes en los neonatos

de madres con diabetes pregestacional, pueden también aparecer en los hijos de madres con DMG, ya que la fisiopatología es idéntica, aunque la alteración metabólica tiende a ser menor (191;192).

La hiperinsulinemia fetal es la causa de la mayoría de las alteraciones metabólicas del neonato. De forma directa produce hipoglucemia en el recién nacido, en las primeras horas de vida, tras interrumpirse el suministro de glucosa desde la madre (193). Pero además, en la vida intrauterina induce la acumulación de glucógeno en el hígado aumentando la actividad de las enzimas hepáticas implicadas en la síntesis de lípidos y la acumulación de grasas en el tejido adiposo (194). El aumento del metabolismo fetal incrementa el consumo de oxígeno y la favorece la hipoxemia. La hipoxia crónica fetal tiene una serie de consecuencias a corto y medio plazo, como un aumento en la síntesis de eritropoyetina que provoca la poliglobulia (195;196). Al ser destruidos los glóbulos rojos, que se encuentran en exceso aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia en estos niños (197). Igualmente la hiperinsulinemia interfiere en la producción del surfactante pulmonar en estos niños, alterando el proceso de maduración pulmonar fetal y aumentando el riesgo de distress respiratorio en el neonato (198).

La hipocalcemia neonatal se debe a las bajas concentraciones de paratohormona (PTH) al nacimiento, debido al efecto supresor sobre la PTH que ejercen los elevados niveles de calcio sérico en la vida intrauterina que tienen estos niños (199).

Las complicaciones asociadas a la DMG se extienden más allá de la gestación y del período neonatal. En los recién nacidos de madre con DMG existe un aumento del riesgo de desarrollar obesidad durante la etapa infantil, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa y síndrome metabólico (200-203).

### ***6.6. Alteración neurológica del recién nacido.***

Algunos estudios plantean si determinadas alteraciones nutricionales y metabólicas maternas durante el embarazo, como la DMG pueden alterar el neurodesarrollo en sus etapas más precoces, ya que se trata de procesos extremadamente complejos y sensibles, y si esto podría repercutir secundariamente en el desarrollo

neuroológico y psicológico del neonato. Rizzo et. al describen un aumento del riesgo de alteraciones en el desarrollo en los niños nacidos de madres con diabetes gestacional y pregestacional presentan, a pesar de un buen control glucémico materno, y aconseja un seguimiento pediátrico encaminado a detectar las dificultades en el aprendizaje y la conducta en estos niños (204).

Ornoy et. al también sugieren alteraciones en el desarrollo cerebral en estos niños (hijos de madres con diabetes gestacional y pregestacional) que se manifestarían como alteraciones neurológicas menores a largo plazo, como alteraciones motoras, inatención, hiperactividad, etc. Además correlaciona negativamente el grado de control glucémico en la segunda mitad de la gestación con la severidad de las alteraciones en los niños (205).

### ***6.7. Programación fetal de la obesidad.***

A medida que la obesidad y la diabetes afectan de manera creciente a los adultos jóvenes y a las mujeres en edad fértil, gana importancia la comprensión del impacto sobre la salud pública de la diabetes durante el embarazo y su efecto sobre la salud del niño. La hipótesis del “origen fetal de la enfermedad” propone que la programación gestacional puede influir de manera crítica en la salud y en la enfermedad en la vida adulta (206). La programación gestacional es un proceso por el cual los estímulos o eventos que se producen en períodos sensibles o críticos del desarrollo pueden cambiar permanentemente la estructura, la fisiología y el metabolismo, lo que predispone a los individuos a la enfermedad en la vida adulta (207). Muchos estudios animales apoyan la hipótesis de la programación gestacional, al igual que los estudios epidemiológicos del Dutch Hunger Winter que propone que el bajo peso neonatal, indicativo de una mala nutrición prenatal, tiene un efecto en el desarrollo que se manifiesta tardíamente en la vida como un riesgo incrementado de enfermedades crónicas importantes, principalmente hipertensión, obesidad, DM 2, enfermedad coronaria y síndrome metabólico (208-217). En contraste con los tiempos de hambre, en la actualidad resulta más probable que el ambiente intrauterino exponga al feto a hiperglucemias o exceso de energía.

La DMG expone al feto a hiperglucemia, lo que provoca niveles fetales de insulina aumentados y lipogénesis en el feto. La exposición a la DMG tardíamente en el embarazo desemboca en un aumento en el peso neonatal, así como a un incremento en la obesidad infantil y juvenil y aumento del riesgo de DM 2 (218-223). Los niños expuestos intraútero a DMG presentan un mayor riesgo de obesidad y diabetes que sus hermanos no expuestos, lo que sugiere que el riesgo incrementado de la descendencia no tiene un origen exclusivamente genético (221;224;225). De este modo, el ambiente diabético intrauterino, no sería sólo el resultado de la epidemia de diabetes y obesidad, sino que podría ser, en parte, responsable del mantenimiento de esta epidemia. Además, aquellas poblaciones que presentan una prevalencia elevada de diabetes se verán desigualmente afectadas por estas epidemias, lo que dará lugar a un incremento continuo de las disparidades de salud entre los grupos étnicos y raciales.

El impacto sobre la salud pública de la DMG no se limita al feto expuesto, sino que también afecta a la salud materna. Una vez diagnosticada de DMG, una mujer presenta una posibilidad sustancial de desarrollar una DM 2 después del parto. Algunos estudios refieren una tasa acumulativa de incidencia a los 5 años de más del 50%. (226). Dado que las mujeres en edad fértil son jóvenes, las que desarrollan DM 2 tras una DMG la adquieren a una edad temprana, lo que incrementa sus riesgos de desarrollar complicaciones asociadas a la diabetes. Por tanto estas pacientes son ideales como objeto de intervenciones farmacológicas o de estilos de vida para retrasar o prevenir el inicio de una diabetes franca (227-230).

Por estas razones, resulta primordial conocer la epidemiología y la etiología transgeneracional de la diabetes y desarrollar estrategias simples, económicas y efectivas de prevención.

### 7. TRATAMIENTO DMG

El modelo de tratamiento actual aceptado para la DMG, se conoce como tratamiento intensificado y está basado en la realización de dieta, ejercicio, autocontrol glucémico e insulinización en múltiples dosis si no se consiguen los objetivos glucémicos sólo con dieta. Este tratamiento intensificado disminuye la incidencia de macrosomía (231) y secundariamente de distocia de hombros, fractura ósea, parálisis nerviosa y muerte fetal intraparto (111). Sin embargo, no parece mejorar la incidencia de alteraciones metabólicas neonatales como la hipoglucemia y la hiperbilirrubinemia, aunque sí reduce la tasa de partos mediante cesárea en estas pacientes, así como la ganancia de peso durante el embarazo y la incidencia de estados hipertensivos del embarazo, especialmente preeclampsia (111;231).

#### *7.1. Terapia nutricional: Dieta*

Todas las pacientes diagnosticadas de DMG deben recibir educación nutricional por parte de un especialista, ya que la base del tratamiento consiste en una dieta adecuada. Los objetivos de la terapia nutricional consisten en alcanzar cifras normales de glucemia, prevenir la cetoacidosis, asegurar una ganancia de peso adecuada y contribuir al bienestar fetal.

La terapia nutricional en estas pacientes debe tener en cuenta el total de calorías, el porcentaje de hidratos de carbono y la distribución de las calorías a lo largo del día.

El total de calorías de la dieta depende del peso ideal de la paciente y de su IMC pregestacional. El aporte calórico y el incremento de peso deben ser similares al de embarazadas no diabéticas, en torno a 35-38 Kcal/Kg peso pregestacional. La restricción calórica durante el embarazo puede ser útil en las pacientes con sobrepeso u obesidad y DMG (113;232). En el resto de pacientes con IMC pregestacional dentro de la normalidad, la alimentación no debe ser excesivamente restrictiva ni hipocalórica. En la tabla 3 se recoge una estimación del gasto de energía durante el embarazo en función del IMC pregestacional, así como las necesidades calóricas diarias y la ganancia de peso recomendada durante la gestación según el Instituto de Medicina Americano (IOM).

*Tabla 3. Ganancia de peso e incremento energético recomendado durante el embarazo en función del IMC pregestacional.*

<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ganancia de peso recomendada durante la gestación (kg)</b>	<b>Incremento energético recomendado (Kcal/día)</b>
<18,5 (delgadez)	12.6 ± 2.4	300-400
18,5-24,9 (normopeso)	12.1 ± 3.4	200
25-29,9 (sobrepeso)	9.1 ± 3.1	100
>30 (obesidad)	6.9 ± 4.4	0-100

*Nutrition during pregnancy. National Academy of Sciences. Institute of Medicine (IOM). Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy. National Academy Press, Washington DC, (2.009).*

La ingesta de hidratos de carbono en las pacientes con DMG no debe suponer más del 30-40% del total de calorías. El consumo de hidratos de carbono debe limitarse a hidratos de carbono complejos, evitando en la medida de lo posible la ingesta de azúcares sencillos. Las proteínas deben suponer un 20% del total de calorías y las grasas un 40% (233-236). Con este reparto de calorías, el 70-80% de las pacientes con DMG conseguirán cifras normales de glucemia.

En cuanto a la distribución de las calorías en distinto número de comidas, hay diversidad de opiniones. La mayoría de los programas sugieren realizar tres comidas principales y tres ingestas de menor cuantía (*snacks* o tentempiés) (234). El desayuno debe suponer el 10% del total de calorías, la comida el 30% y la cena también el 30%. Las calorías restantes (un 30%) se deben distribuir en otras tres ingestas a lo largo del día.

### **7.2. Ejercicio físico**

En población diabética no gestante el ejercicio físico aeróbico mejora el control glucémico ya que aumenta la sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos, de

manera que se mejoran tanto las glucemias en ayunas como las postprandiales (237). En la actualidad hay pocos ensayos clínicos aleatorizados en los que se demuestre la mejoría de las glucemias tras la práctica de ejercicio durante el embarazo en pacientes con DMG, por lo que se requieren más estudios para demostrar los potenciales beneficios, sin embargo, parece evidente que algunas pacientes podrían evitar la insulinización gracias al ejercicio (238;239). A pesar de esto, con la evidencia actual en gestantes con DMG y en población diabética no gestante, la ADA recomienda un programa de ejercicio moderado como parte del tratamiento de las pacientes con DMG siempre que no exista contraindicación médica u obstétrica para la actividad física (233). El ejercicio que se recomienda habitualmente a las pacientes con DMG consiste en caminar durante 1 hora al día.

### ***7.3. Monitorización de glucemia y objetivos glucémicos***

El objetivo del tratamiento de la DMG debe ser conseguir la normoglucemia.

Las pacientes con DMG deben realizar, al menos, cuatro autocontroles de glucemia al día tanto en ayunas como postprandiales, para determinar si existe hiperglucemia (233). El control postprandial de glucosa puede realizarse una o dos horas después de las comidas. El momento óptimo para realizar la determinación no ha sido establecido, aunque la mayoría de autores recomiendan realizarlo una hora después en lugar de dos horas después (240-242).

Los controles se realizan mediante reflectómetros y los resultados se deben recoger en un diario de glucemias, junto con la comida ingerida. Este control diario comparado con el control semanal, permite identificar a aquellas pacientes que precisan iniciar tratamiento médico y parece disminuir el riesgo de macrosomía (243).

Algunos autores, permiten disminuir la frecuencia de las determinaciones de glucemia en las pacientes con buen control glucémico. Aún así, no existe actualmente evidencia acerca de la duración suficiente de los controles para reducir la frecuencia de los mismos en las pacientes bien controladas con tratamiento dietético (244).

Se recomienda determinar las glucemias al despertar y una hora después de las comidas, ya que la glucemia en ayunas no es suficiente para determinar las necesidades de insulina (245). Las pacientes que realizan control postprandial tienen mejor control glucémico (cifras inferiores de hemoglobina glicosilada) y menos incidencia de fetos grandes para edad gestacional así como menor tasa de cesáreas por desproporción pelvi-fetal, al compararlas con pacientes que sólo realizan control glucémico preprandial (246).

Las cifras de glucemia a partir de las cuales debe iniciarse la insulinización de las pacientes no han sido tampoco bien establecidas y no existe consenso en la literatura (172). En general se acepta que el control glucémico no es correcto y que por tanto debe iniciarse terapia insulínica cuando la glucemia en ayunas es igual o mayor de 90 mg/dl o una hora después de la ingesta es igual o mayor a 120 mg/dl, en más de dos ocasiones durante la monitorización realizada a lo largo de dos semanas a pesar del tratamiento dietético (247). Sin embargo la recomendaciones del ACOG son iniciar la insulinización con glucemias en ayunas superiores a 95 mg/dl y una hora postprandial superior a 140 ó dos horas postprandial superior a 120 mg/dl (113). Según los estudios basados en la monitorización continua de glucosa (248;249) el momento óptimo para determinar la glucemia posprandial sería a los 90 minutos después de la comida, con un valor de glucemia deseado de 110 mg/dl. El estudio HAPO, glucemias en ayunas mayores a 105 mg/dl se asociaban a un riesgo de macrosomía 5 veces mayor que a glucemias de 75 mg/dl (14). En la Quinta Conferencia de Consenso Internacional de DMG (5th IWCDMG) se estableció como recomendación, glucemias en ayunas menores de 95 mg/dl, una hora postprandiales menores de 150 mg/dl y dos horas postprandiales menores de 120 mg/dl (250).

La determinación de hemoglobina glicosilada puede ser útil también para monitorizar el control glucémico durante la gestación (251), aunque su utilización presenta más limitaciones durante el embarazo que fuera de él. Se debe determinar cada 2-4 semanas para confirmar que la monitorización glucémica refleja el control glucémico de la madre. A pesar de la utilidad de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), se sabe que en el embarazo sus niveles tienden a ser menores que en pacientes no gestantes debido a que la concentración total de glucosa en sangre es un 20% menor

durante el embarazo y porque hay una disminución global de la serie roja, así como una disminución de la vida media de los hematíes (252). La información que proporciona la HbA1c sobre el control glucémico oscila entre 4 y 10 semanas (253;254), por lo que teniendo en cuenta la duración de una DMG (desde el diagnóstico en el tercer trimestre hasta la finalización de la gestación), no parece una herramienta muy útil para asesorar acerca del control glucémico. Además, no se ha demostrado ninguna asociación entre los niveles de HbA1c en pacientes con DMG y el resultado gestacional o la predicción de la macrosomía (255;256). Como conclusión, la HbA1c no debe utilizarse para monitorizar objetivos glucémicos ni para realizar ajustes en el tratamiento de las pacientes con DMG (Revisado por Y. Yogeve, 2007) (257).

### ***7.4. Tratamiento médico: Insulinización y Antidiabéticos orales***

Si el control glucémico no se consigue a pesar de la terapia nutricional, se debe iniciar tratamiento médico con agentes hipoglucemiantes. Hay dos opciones de tratamiento en las pacientes gestantes: la insulina (y análogos de insulina) y los antidiabéticos orales. En general se admite que un período de tiempo de unas 2 semanas de dieta permite identificar a las pacientes que consiguen control glucémico adecuado. Algunos autores, han sugerido recientemente, administrar tratamiento médico (insulina) en el subgrupo de pacientes con DMG y obesidad aunque el control glucémico sea satisfactorio (258). En las pacientes con glucemias basales superiores a 95 mg/dl, también debe iniciarse tratamiento médico a la vez que dietético.

#### ***7.4.1. Insulina y análogos de insulina***

Aproximadamente el 15% de las pacientes con DMG acaban recibiendo tratamiento con insulina porque no consiguen los objetivos glucémicos sólo con la terapia dietética. Sin embargo, algunos ensayos clínicos han sugerido limitar la administración de insulina a aquellas pacientes en las que se demuestren signos indirectos de hiperinsulinemia fetal como medida ecográfica de la circunferencia abdominal mayor del percentil 75, lo cual permite limitar el tratamiento a aquellas pacientes con alto riesgo de desarrollar una macrosomía fetal a término y evitar el tratamiento en las gestantes de bajo riesgo (233;259-261).

La dosis de insulina necesaria varía en las distintas poblaciones en función de las características étnicas, el grado de obesidad y otros criterios demográficos, pero la mayoría de los estudios se han realizado con dosis de insulina que oscilan entre 0,7-2 U/kg. La dosis exacta para cada paciente así como el tipo de insulina se calcula en función de las cifras de glucemia obtenidas en la monitorización. Es preferible usar insulinas de acción rápida o intermedia antes que las de acción lenta, así como utilizar pautas de múltiple dosis. Las unidades totales deben repartirse un 70-80% por la mañana y un 20-30% por la noche, aunque esta distribución varía en función del perfil glucémico de cada paciente por lo que las pautas deben ser individualizadas.

La insulina es una hormona peptídica formada por dos cadenas proteicas unidas por dos puentes disulfuro. Las insulinas de origen animal (porcina y bovina) han desaparecido prácticamente del mercado. La insulina humana, obtenida por técnicas de ingeniería genética, incluye la insulina normal, soluble o regular y la insulina NPH. Los análogos de insulina, obtenidos tras el cambio de algún aminoácido de la cadena de la molécula original, mejora algunas de sus propiedades farmacológicas. Los análogos pueden ser de acción rápida (aspart y lispro) o de acción prolongada (glargina y detemir). Los distintos tipos de insulina utilizados en la actualidad y su farmacocinética se recogen en la tabla 4.

Las insulinas autorizadas para usar durante el embarazo son las de acción rápida (regular, lispro o aspart) y las de acción intermedia (NPH y glargina). La insulina humana es menos inmunógena que los análogos. Su uso, minimiza el paso transplacentario de anticuerpos antiinsulina. Los análogos de acción rápida también son poco inmunógenos, pero sólo el uso de lispro y aspart ha sido investigado en el embarazo, mostrando perfiles de seguridad aceptables, mínimo paso transplacentario y ausencia de efecto teratógeno (262-266). Los resultados perinatales con estos análogos son similares a los de las mujeres tratadas con insulina humana regular (172), incluso mejoran el control glucémico posprandial al compararlos con ésta. Los análogos de acción prolongada han sido poco estudiados en el embarazo. Con los datos disponibles en la actualidad, es preferible usar insulina NPH en las pacientes que requieren un régimen de dosis múltiples (233;267). Hay muchos datos que prueban la seguridad y

eficacia de la NPH en el embarazo y su dosis puede ser ajustada fácilmente en función de los requerimientos de la mujer gestante (Revisado por Sing et al) (268).

*Tabla 4. Tipos de insulina y su farmacocinética*

<b>INSULINA acción RÁPIDA</b>	<b>Marcas</b>	<b>Comienzo del efecto</b>	<b>Efecto máximo</b>	<b>Duración</b>
Normal (soluble o regular)	<i>Humulina regular®</i> <i>Actrapid HM®</i>	30-60 min	2-3 h	6-8 h
Lispro	<i>Humalog®</i>	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Aspart	<i>Novorapid®</i>	5-15 min	30-90 min	4-6 h
Glulisina	<i>Apidra®</i>			
<b>INSULINA acción INTERMEDIA</b>	<b>Marcas</b>	<b>Comienzo del efecto</b>	<b>Efecto máximo</b>	<b>Duración</b>
Lenta	<i>Humulina lenta®</i>	2,5 h	7-15 h	20-24 h
Lispro Protamina (NPL)	<i>Humalog NPL®</i>	1-2 h	4-8 h	18-24 h
NPH	<i>Humulina NPH®</i> <i>Insulatard®</i>	2-4 h	4-10 h	12-18 h
<b>INSULINA acción LENTA</b>	<b>Marcas</b>	<b>Comienzo del efecto</b>	<b>Efecto máximo</b>	<b>Duración</b>
Determir	<i>Levemir®</i>	2-3 h	6-8 h	12-20 h
Glargina	<i>Lantus®</i>	2-3 h	4-5 h	20-24 h

### 7.4.2. Antidiabéticos orales

Las pacientes con DMG son, en principio, excelentes candidatas para el tratamiento con antidiabéticos orales, siempre y cuando, se demuestre que no existe un paso placentario de los mismos. Sin embargo, existe una firme resistencia contra su uso durante el embarazo derivada de la falta de datos procedentes de estudios bien diseñados. La principal objeción radica en el riesgo de desarrollar defectos congénitos, compromiso fetal o hipoglucemias fetales por la estimulación directa del páncreas fetal. (269;270).

Se han realizado estudios observacionales y algunos ensayos clínicos aleatorizados en gestantes con DMG que comparan estos fármacos con insulina. Los niveles de glucemia no difieren entre las pacientes tratadas con insulina o con antidiabéticos orales y no se ha descrito un aumento de efectos adversos maternos ni

neonatales con su uso, comparados con insulina. Sin embargo, no hay datos consistentes acerca de los resultados clínicos con el uso de estos fármacos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes (172;271). A continuación, comentamos el conocimiento actual a cerca del uso de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la DMG (Revisado por Langer et al) (272).

- ***Sulfonilureas***

El efecto principal de estos fármacos es incrementar la secreción de insulina por parte del páncreas (273;274). El aumento en la secreción de insulina suprime la producción hepática de glucosa que es el principal contribuyente a la hiperglucemia en ayunas. Además disminuye la toxicidad de la glucosa y mejora la secreción de la insulina tras las comidas, reduciendo la hiperglucemia posprandial. Algunos estudios han demostrado que también pueden incrementar la sensibilidad periférica a la insulina (275;276). El principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia.

Langer y otros autores (269;272;277-280), han estudiado ampliamente el paso placentario de las sulfonilureas, especialmente de la glibenclamida o gliburida, demostrando que no atravesaban de manera significativa la placenta diabética o no diabética, de manera que las concentraciones fetales no alcanzaban más del 1-2% de las concentraciones maternas. Langer comparó diferentes sulfonilureas y encontró que la tolbutamida (no comercializado en España) difundía a través de la placenta más libremente, seguida de la clorpropamida (*Diabinese*®), la glipicida (*Minodiab*®) y la glibenclamida (*Norglicem-5*®, *Daonil*®, *Euglucon*®, *Glucolon*®) era la que presentaba un menor paso (277). En otro estudio que comparó glibenclamida con insulina en el tratamiento de la DMG (281), no se detectaron niveles mesurables de glibenclamida en sangre de cordón umbilical, a pesar de que las madres tenían concentraciones terapéuticas en su sangre. La ausencia de paso placentario de glibenclamida, a pesar de tener un bajo peso molecular (menor de 500 Daltons), ha sido explicada por su alta afinidad de unión a proteínas. La hipoalbuminemia asociada al embarazo es improbable que afecte a la deposición de este fármaco. Todos los estudios realizados habían demostrado que su uso era seguro ya que no se asociaba a un aumento de hipoglucemias neonatales ni anomalías congénitas y que por tanto era un tratamiento útil para la DMG

(282-289). Sin embargo, más recientemente, Kraemer ha publicado un estudio de un modelo de perfusión placentario in vitro, que sugiere que existe un transporte activo de glibenclamida en contra de gradiente desde la circulación fetal a la materna (290). Por tanto, a pesar de que el uso de glibenclamida se está extendiendo en algunos países, en la Quinta Conferencia de Consenso Internacional de DMG se advirtió que a pesar de que su utilización en el embarazo parecía segura, debía ser más investigado, ya que hay datos contradictorios a cerca de su paso placentario (277;279;282;291).

En cuanto a la aparición de hipoglucemias maternas, cualquier tratamiento utilizado en pacientes diabéticas embarazadas, incluida la dieta, podría asociarse con cierto grado de episodios hipoglucémicos. Además el embarazo por sí mismo es tendente a la hipoglucemia por el fenómeno de inanición acelerada. Comparando glibenclamida con insulina durante el embarazo, se evidenció una reducción significativa de los episodios de hipoglucemia en el grupo de glibenclamida (282).

Existe evidencia de que glibenclamida podría ser menos eficaz que la insulina en el control glucémico durante el embarazo en aquellas pacientes obesas o con hiperglucemias desde el primer trimestre (282;283;292). Son necesarios más estudios con glibenclamida para determinar si los resultados materno-fetales son equivalentes al uso de insulina, si su uso afecta a la progresión posterior del metabolismo glucídico de estas pacientes y cuáles son los resultados a largo plazo.

Las sulfonilureas más antiguas (clorpropamida y tolbutamida) están contraindicadas durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria y tener un efecto hiperinsulinémico en el feto y ser causa de macrosomía e hipoglucemia fetal (270;293). Existen otras sulfonilureas comercializadas en España, sobre las que no hay datos acerca de su uso en el embarazo, son la glicazida (*Diamicron*®), la glimepirida (*Amaryl*®, *Roname*®), la gliquidona (*Glurenor*®) y la glisentida o glipentida (*Staticum*®).

- ***Biguanidas***

La metformina (*Dianben*®) es el fármaco por excelencia de la familia de las biguanidas. Es un fármaco sensibilizador a la insulina que reduce la resistencia insulínica y los niveles basales de insulina plasmática. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto, no produce hipoglucemias. Tampoco estimula el páncreas fetal por lo que no aumenta la secreción de insulina en el feto.

Los estudios sobre el transporte transplacentario de metformina demostraron que este fármaco cruza claramente la placenta (294;295); sin embargo, existen numerosos estudios observacionales que prueban su uso en el embarazo, en pacientes con diabetes pregestacional (296;297). La exposición del feto durante el primer trimestre a metformina, no se ha asociado a un incremento en el riesgo de malformaciones (298). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, la metformina parece ser también un fármaco seguro y efectivo como se demuestra en el ensayo clínico aleatorizado australiano en el que se compara el uso de metformina frente a insulina en pacientes que precisaron tratamiento médico de su DMG. Un tercio de las pacientes de cada grupo presentaron morbilidad perinatal asociada y no se comunicaron efectos adversos importantes relacionados con el uso de metformina, aunque casi la mitad de las pacientes que lo usaron, necesitaron también insulina para conseguir los objetivos glucémicos (299). El uso de este fármaco tampoco se ha asociado a hipoglucemia neonatal tras el nacimiento.

La metformina se ha usado también durante el embarazo como un fármaco profiláctico para evitar la aparición de una DMG, para mantener cifras normales de glucemia en gestantes que de otro modo desarrollarían una DMG. En este sentido, su uso ha sido probado en gestantes con alto riesgo de desarrollar una DMG, especialmente aquellas con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP). El número necesario a tratar (NNT) para evitar un caso de DMG con metformina frente a no metformina, en estas pacientes sería de 1/5 (300). Los últimos estudios han mostrado una reducción significativa de la incidencia de DMG y de preeclampsia en las pacientes con SOP que mantuvieron la metformina durante todo el embarazo frente a placebo (301;302). Sin embargo, no existen suficientes estudios aleatorizados que comprueben

su eficacia frente a placebo en la reducción de la incidencia de DMG en estas pacientes, por lo que en la actualidad no se puede recomendar mantener la metformina en pacientes con SOP para prevenir la aparición de DMG durante el embarazo.

Al comparar el uso de metformina y glibenclamida en pacientes con DMG se encontró que las pacientes que recibieron glibenclamida presentaban mejores controles glucémicos que las que recibieron metformina. El 35% de las pacientes del grupo de metformina requirieron tratamiento adicional con insulina, mientras que sólo el 16% de las del grupo de glibenclamida (296).

En resumen, aunque la metformina atraviesa la placenta y está clasificada como fármaco del grupo B, su utilización en el embarazo pasado el período de organogénesis parece ser segura para el feto. Por ello, este fármaco puede ser una alternativa a la insulina potencialmente atractiva en el tratamiento de las pacientes con DMG.

- ***Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa***

Esta familia de fármacos actúan a nivel intestinal enlenteciendo la absorción de los hidratos de carbono en el intestino y minimizando así, la elevación posprandial de la glucosa en sangre (303). Dentro de esta familia, el fármaco más utilizado es la acarbosa (*Glucobay*®, *Glumida*®), aunque existen también la voglibosa (no comercializado en España) y el miglitol (*Plumarol*® y *Diastabol*®). Los efectos secundarios más destacados son gastrointestinales.

La acarbosa es eficaz en el control de las glucemias postprandiales en la DMG, sin embargo se absorbe de forma inconstante en el tracto gastrointestinal por lo que se requieren más estudios para evaluar su posible paso placentario. Además, su capacidad para reducir la glucemia hasta los niveles requeridos en el embarazo presenta menos efectividad que la glibenclamida (304), por lo que su uso en monoterapia parece ser poco útil en el embarazo.

- *Tiazolidinadionas y Glitinidas*

El uso de otros antidiabéticos orales como las tiazolidinadionas y glitinidas en el embarazo se considera experimental. Las tiazolidinadionas actúan disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. Mediante su unión al receptor  $\gamma$ -PPAR reducen la producción de glucosa hepática y aumentan la utilización periférica de la glucosa. En España hay comercializadas dos tiazolidinadionas: la pioglitazona (*Actos®*, *Glustin®*) y la rosiglitazona (*Avandia®*).

En cuanto a las glitinidas, estimulan la secreción de insulina; su acción es similar a las de las sulfonilureas. Hay dos glitinidas comercializadas en España: la nateglinida (*Starlix®*) y la repaglinida (*Novonorm®* y *Prandin®*).

No existen datos fiables para el uso de ninguna de ellas durante el embarazo y están clasificados como categoría C. Su posible uso en el embarazo no parece ser muy prometedor, ya que los estudios que existen en animales han demostrado que atraviesan la placenta y producen retrasos de crecimiento intrauterino y resistencia a la insulina (305;306).

Aunque los resultados actuales con fármacos antidiabéticos orales como tratamiento de la DMG son prometedores, no se recomienda el uso de metformina ni glibenclamida como tratamiento para la DMG hasta que su seguridad y eficacia sean firmemente confirmadas. Actualmente, la ADA y el ACOG no recomiendan el uso de agentes hipoglucemiantes orales durante el embarazo y por este motivo su uso no ha sido aprobado en la mayoría de países como tratamiento de la DMG (113;233). Su uso puede ser razonable en pacientes con DMG que rechazan el tratamiento con insulina o que no consiguen mantener sus glucemias controladas a pesar de la insulinización.

### **8. MANEJO OBSTÉTRICO DE LAS GESTACIONES COMPLICADAS CON DMG**

El manejo obstétrico de las pacientes con DMG es menos complicado que el de las mujeres que padecen una diabetes pregestacional, ya que no presentan vasculopatía ni aumento del riesgo de defectos congénitos, ambas complicaciones típicas de la diabetes pregestacional.

#### ***8.1. Control del bienestar fetal***

El control del bienestar fetal anteparto en las pacientes con DMG no está estandarizado actualmente. Las recomendaciones a cerca de cuándo iniciarlo, con qué frecuencia y mediante qué pruebas varían en las distintas instituciones y guías clínicas. Esto se debe a que no se han realizado estudios prospectivos aleatorizados para evaluar específicamente el manejo obstétrico de las gestaciones complicadas con DMG. Por tanto las recomendaciones actuales se basan en estudios retrospectivos observacionales (estudios de cohortes y casos-control) poco concluyentes (113;307;308).

Las recomendaciones basadas en la práctica clínica apuntan hacia un control del bienestar fetal en función de la severidad de la DMG (buen control glucémico, dieta vs. insulina) y en la presencia de otros factores de riesgo como pérdidas gestacionales previas, hipertensión asociada o edad materna avanzada.

En general se acepta que el manejo de aquellas pacientes con DMG que precisan insulina durante el embarazo es similar a las pacientes con diabetes pregestacional y a otras gestaciones de riesgo, por lo que las pruebas de bienestar fetal deben realizarse cada 15 días a partir de la semana 32. En las pacientes con DMG bien controladas sólo con dieta y que no asocian ninguna otra complicación obstétrica, no existe un aumento del riesgo de muerte fetal intrauterina y por tanto no se requiere una vigilancia especial del bienestar fetal en estas pacientes, por lo que se realizará igual que en gestaciones de bajo riesgo (113;307;308).

En cuanto a qué prueba es mejor para realizar el control del bienestar fetal, tampoco existe unanimidad, pudiéndose realizar monitorización no estresante, perfil biofísico y test de oxitocina (113;308).

### ***8.2. Control del crecimiento fetal.***

Identificar aquellas gestaciones en las que se produce un crecimiento fetal acelerado durante el tercer trimestre es útil para seleccionar a las pacientes que podrían beneficiarse de una inducción del parto antes de que el feto desarrolle una macrosomía o incluso de una cesárea electiva en caso de que el peso fetal exceda unos límites (309;310), así como para identificar a aquellas pacientes en las que el control glucémico puede no estar siendo óptimo (311).

Desafortunadamente no existe una prueba definitiva que evalúe bien la antropometría y el crecimiento fetal; todos los métodos actuales no son suficientemente sensibles ni específicos para identificar a los fetos grandes para su edad gestacional (312-314). En gestantes diabéticas en tratamiento con insulina, el peso fetal estimado por ecografía tiene que ser mayor de 4.800 g para que exista un 50% de probabilidad de que el peso fetal real sea mayor de 4.500g. (315). Los estudios en pacientes no diabéticas revelan resultados similares (316).

En vista a estas limitaciones, se han realizado una amplia variedad de pautas para evaluar el crecimiento fetal, desde una única ecografía en la semana 36 para evaluar el riesgo potencial de macrosomía hasta ecografías mensuales en las semanas 28, 32 y 36 para monitorizar el crecimiento fetal (317). Al igual que ocurre con el control del bienestar fetal, se recomienda un seguimiento conservador en aquellas pacientes con buen control glucémico que no precisan insulina ya que un falso positivo en estas pacientes suele conducir a actuaciones iatrógenas.

### ***8.3. Indicaciones de finalizar la gestación y vía del parto***

Una de las claves del manejo obstétrico de las pacientes con DMG es si está indicado realizar una inducción del parto y cuál es el mejor momento para hacerlo. Los

beneficios de la inducción del parto en estas pacientes son evitar la muerte fetal intrauterina a término así como evitar las complicaciones del parto asociadas al continuo crecimiento fetal (parto mediante cesárea y distocia de hombros). Las posibles desventajas de la inducción son las propias de la inducción del parto: cesárea por fallo de inducción, taquisistolia o prematuridad iatrógena. Los datos disponibles en la actualidad no son suficientes para realizar recomendaciones basadas en la evidencia ya que la inducción del parto en gestantes con DMG no ha sido evaluada en ensayos clínicos bien diseñados (318-322). En cualquier caso, a la hora de decidir la finalización del embarazo y la vía del parto, las pacientes con DMG deberían ser estratificadas en función del tratamiento recibido (dieta vs. insulina), el control glucémico y el peso fetal estimado a término.

El único ensayo clínico aleatorizado realizado para evaluar el momento del parto en pacientes diabéticas incluye a 200 pacientes diabéticas tratadas con insulina (13 pregestacionales y 187 DMG) sin complicaciones y con crecimiento fetal adecuado (318). Se compara la inducción del parto en la semana 38 de gestación con la conducta expectante. Las pacientes inducidas tuvieron una menor prevalencia de fetos grandes para edad gestacional (10% frente a 23% en el manejo expectante), menor tasa de cesáreas (25 % vs. 31%) y menos casos de distocia de hombros (0% vs. 3%). Sin embargo ninguna de las diferencias observadas fue estadísticamente significativa.

En el ensayo clínico AMOR-IPAT (Active Management Of Risk In Pregnancy At Term) en el que se comparan los resultados perinatales tras un manejo activo frente al manejo expectante en gestaciones de riesgo, a término, se incluyeron pacientes con diagnóstico de DMG (323). En el protocolo del estudio, se finalizaron las gestaciones con DMG, 8 días antes de su fecha probable de parto. En el manejo activo se encontró una mayor tasa de inducción del parto (63% vs. 25,7%) y una menor tasa de cesáreas (4% vs. 16,7%). Los resultados fueron similares en nulíparas y multíparas. La edad gestacional media en el momento del parto fue 38,9 semanas en el grupo de manejo activo frente a 40,1 semanas en el manejo conservador.

En base a la escasa evidencia científica en este campo, la mayor controversia para realizar una inducción del parto en pacientes con DMG se plantea en aquellas

pacientes con buen control glucémico que sólo han precisado tratamiento con dieta y ejercicio. En estas pacientes el riesgo de muerte fetal intrauterina no se encuentra elevado con respecto a la población general, por lo que se podría finalizar la gestación en la semana 40 o bien indicarla de forma electiva en la semana 41 si no se ha desencadenado el parto de forma espontánea. Inducir el parto a esta edad gestacional, reduce los riesgos asociados a la gestación post-término. El incentivo para la inducción electiva del parto en estas pacientes se relaciona con las estimaciones del peso fetal. Globalmente, la práctica de una inducción electiva del parto en las mujeres sin diabetes con sospecha de macrosomía no proporciona beneficios detectables a la madre ni al feto. En las pacientes con DMG también falta evidencia que justifique esta intervención. En una revisión de la Cochrane de ensayos aleatorios sobre el parto electivo en el que se incluían casos de DMG leve, se demostró escasa evidencia en apoyo de la inducción electiva del parto en estas pacientes (324).

En las embarazadas con DMG que han precisado tratamiento con insulina el momento del parto viene determinado por la preocupación de evitar la muerte fetal intrauterina. Con esta idea se indica finalizar estas gestaciones en la semana 38, pero esta práctica puede incrementar la tasa de cesáreas en estas pacientes por lo que algunos autores prefieren adoptar una conducta expectante hasta la semana 40. Sin embargo, un estudio que comparó la inducción electiva en la semana 38 *versus* conducta expectante, no detectó beneficios en la conducta expectante más allá de la 38 semana, puesto que no se acompañaba de una reducción en la tasa de cesáreas y sí con un incremento de los recién nacidos grandes para su edad gestacional y con la frecuencia de la distocia de hombros (318). Por tanto, en estas pacientes, además de reducir el riesgo de muerte intrauterina, el parto programado en la semana 38 aporta otros beneficios como la reducción del tamaño del niño y una menor incidencia en la distocia de hombros (325) (Revisado por J. Seth Hawkins et. al) (326). Las últimas recomendaciones clínicas aceptadas orientan hacia la finalización de la gestación en las pacientes con DMG tratadas con insulina y buen control glucémico en la semana 39. Si existe alguna patología concomitante durante la gestación como por ejemplo hipertensión, o el control glucémico no es adecuado, se debe finalizar la gestación en la semana 38.

En cuanto a la finalización de la gestación mediante cesárea electiva mejor que vía vaginal para evitar el trauma obstétrico asociado a la macrosomía, principalmente la distocia de hombros, existe en la actualidad gran controversia. En gestantes no diabéticas con un peso fetal estimado superior a 4.500 g, se necesitarían realizar 443 cesáreas para evitar una lesión permanente del plexo braquial (310). No está claro si este beneficio justifica los riesgos que supone la realización de una cesárea. El ACOG sugiere que en pacientes no diabéticas es razonable y está justificado realizar una cesárea electiva cuando el peso fetal estimado es superior a 5.000 g (113). Sin embargo el ACOG no es tan claro a la hora de recomendar una cesárea electiva en las pacientes con DMG y macrosomía, señalando que la cesárea “debe ser considerada” con un peso fetal estimado superior a 4.500 g. Por debajo de los 4.000 g de peso fetal estimado, una mujer con DMG no debe ser considerada *a priori* candidata para realizar una cesárea electiva. En las pacientes diabéticas con un peso fetal estimado entre 4.000 y 4.500 g sigue existiendo una importante controversia debiéndose individualizar cada caso particular en función de la historia obstétrica, la evaluación clínica de la pelvis materna y la progresión del parto en caso de que la paciente inicie período activo. Del mismo modo debería considerarse la realización de una cesárea electiva en pacientes diabéticas con antecedente de distocia de hombros.

Hay que recordar la baja tasa de “aciertos” de la ecografía en la estimación del peso en fetos macrosómicos: una estimación de peso por encima de 4.800 g, se asociará sólo con un 50% de niños que pesarán al nacimiento más de 4.500 g, por lo que muchas cesáreas electivas se realizarán en pacientes con niños que pesan menos de 4.500 g y que no tienen un alto riesgo de distocia de hombros (315). Además el parto mediante cesárea puede eliminar por completo el riesgo de distocia de hombros (327), pero no así el riesgo de lesión del plexo braquial, ya que no todos los casos de lesión del plexo braquial son debidos a un parto vaginal dificultoso (328).

A la hora de asesorar a la paciente sobre la vía de parto más indicada se debe informar acerca de la dificultad para estimar el peso fetal a término en estos embarazos, sobre los riesgos que conlleva la realización de una cesárea y sobre la morbilidad añadida para gestaciones posteriores (329;330). Si una paciente con un peso fetal estimado mayor de 4.500 g decide intentar la vía vaginal, el trabajo de parto debe ser

controlado exhaustivamente. El parto sólo se instrumentará si la presentación desciende con normalidad ya que el parto instrumentado en estas pacientes se asocia con distocia de hombros y lesiones del plexo braquial, con un riesgo mayor en vacuos que en fórceps (331;332).

### **9. TRATAMIENTO DURANTE EL PARTO Y CONTROL PUERPERAL.**

Las necesidades de insulina normalmente disminuyen durante el trabajo de parto principalmente debido al consumo de energía que supone la dinámica uterina y a la restricción de la ingesta oral a la que están sometidas las pacientes durante el período de dilatación.

Las pacientes con DMG que han tenido un control glucémico adecuado durante la gestación y que no han precisado insulina, no suelen precisarla tampoco durante el trabajo de parto. Sin embargo las pacientes que han estado insulinizadas durante el embarazo suelen necesitar perfusión de insulina durante el parto para mantener niveles de glucemia correctos. Los controles de glucemia capilar deben realizarse cada dos horas durante el trabajo de parto en estas pacientes y la perfusión de insulina se inicia cuando la glucemia es mayor de 110-120 mg/dl. Dado que las hiperglucemias tienen menor morbilidad y son más fáciles de tratar que las hipoglucemias, es mejor utilizar insulina de vida media larga que insulina rápida en perfusión. Las pacientes a las que se les realice una cesárea electiva permanecerán en ayunas pero se administrarán su dosis de insulina esa mañana. El estrecho control glucémico intraparto puede reducir la incidencia de hipoglucemia neonatal, incluso en las mujeres con un mal control glucémico anteparto (333). Las implicaciones a largo plazo de la hipoglucemia neonatal sobre el neurodesarrollo son desconocidas (334).

En el postparto inmediato, el efecto hiperglucemiante producido por las hormonas placentarias desaparece rápidamente y la mayoría de las mujeres vuelven a cifras de glucemia pregestacionales casi de forma inmediata. Las pacientes pueden ingerir una dieta normal en el postparto. A pesar de esto, se deben controlar las concentraciones de glucosa plasmática en las primeras 24 horas postparto o durante 48

horas después de una cesárea, ya que algunas pacientes con DMG pueden padecer una DM 2 no diagnosticada. En caso de glucemias elevadas durante el puerperio, se utilizarán los criterios establecidos para población no gestante y se establecerá el control y tratamiento preciso.

### **10. SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN EN PACIENTES CON DMG**

En cuanto al seguimiento a largo plazo de las pacientes que han padecido una DMG durante su embarazo, todas las pacientes deben ser reevaluadas. El ACOG (335), el ADA (233) y el 5th IWCDMG (244) recomiendan realizar el test de tolerancia oral de 75 g a todas las pacientes en las siguientes 6 a 12 semanas del parto o una vez finalizado el período de lactancia. Las pacientes con un resultado anormal son clasificadas como diabéticas (glucemia 1 hora >126 mg/dl) o como intolerantes a la glucosa (glucemia 1 hora 100-125 mg/dl), según el Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus de 2003 (336).

Las pacientes con una intolerancia a la glucosa deben ser informadas del riesgo de desarrollar una diabetes mellitus y asesoradas sobre la conveniencia de realizar terapia nutricional o incluso recibir tratamiento con fármacos como la metformina. Estas pacientes deben intentar mantener su peso ideal mediante dieta y ejercicio así como evitar fármacos que pueden alterar el metabolismo glucídico como los corticoides. Se debe realizar anualmente reevaluación del estado glucémico (228;337).

Las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus deben recibir la educación nutricional y el tratamiento oportuno, así como asesoramiento en cuanto a métodos anticonceptivos y a planificar próximas gestaciones. Las pacientes con un resultado normal deben ser informadas del riesgo de volver a padecer DMG en sucesivos embarazos, así como de DM 2 en el futuro. El ejercicio y la pérdida de peso disminuyen la incidencia de estas dos alteraciones (228;337;338).

El seguimiento a largo plazo de estas pacientes es fundamental. La reevaluación del status glucémico debería hacerse al menos cada 3 años, aunque no se ha definido

con claridad cuál es la mejor forma de seguimiento. El test de sobrecarga con 75 g de glucosa a dos horas es lo más sensible en la mayoría de las poblaciones, aunque la medición de la glucemia en ayunas es más asequible, específico y reproducible a la vez que más barato (339).

Las pacientes a las que no se les realizó diagnóstico de DMG durante la gestación pero en la que se sospeche a partir del resultado perinatal, también está indicado realizar un screening posterior. Un resultado negativo solamente excluye la presencia de una diabetes mellitus tipo 1 ó 2 en este momento, pero no excluye la posibilidad de que las alteraciones del metabolismo glucídico se manifiesten simultáneamente con los cambios metabólicos asociados a la gestación (339).



# Hipótesis y Objetivos



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La DMG es la patología médica que más frecuentemente se asocia a la gestación. En los últimos tiempos, parece existir una tendencia hacia un aumento en su prevalencia, asociándose a la epidemia de obesidad en los países desarrollados (2). Por esto existe un interés creciente en conocer cómo afecta esta patología al feto y al recién nacido e incluso si existen repercusiones más a largo plazo.

La macrosomía fetal es la repercusión inmediata más conocida de la DMG, así como los problemas obstétricos que se derivan de ella. No obstante, el exceso de peso al nacimiento asociado a la DMG, no constituye sólo un problema obstétrico inmediato, sino que, a medio y largo plazo predispone a perpetuar el círculo de la obesidad y la diabetes en la etapa juvenil y adulta. Este fenómeno se conoce como “origen fetal de la enfermedad” o “programación fetal” (21;207;210;216).

Por otro lado, la macrosomía siempre se había atribuido al exceso de glucosa materna existente en la DMG, según la hipótesis clásica de Pedersen (52;53); sin embargo, cada vez cobran más importancia otros factores en su etiología, especialmente factores de la antropometría materna, como el exceso de peso antes del embarazo y la ganancia excesiva de peso durante el mismo (340-342). Igualmente, parecen existir otras alteraciones metabólicas maternas asociadas a la DMG, como la dislipemia, que pueden contribuir negativamente en el metabolismo y crecimiento fetales (54). No obstante, existe gran controversia entre los diferentes autores a la hora de describir el perfil de alteración lipídica en estas pacientes (44).

Del mismo modo, la placenta, que se encuentra inmersa en el mismo ambiente intrauterino que el feto, también experimenta cambios en su estructura y función. Los cambios estructurales placentarios asociados a la DMG se conocen ampliamente, sin embargo su repercusión en el funcionamiento de la placenta no están aclarados (343). La nutrición en la vida fetal depende en gran medida del transporte placentario, por lo que si la estructura y función placentarias están alteradas en la DMG, es probable que

las necesidades fetales de nutrientes no puedan cubrirse en su totalidad. Un ejemplo de estos posibles déficits son los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL).

Los AGPI-CL son de especial importancia para el desarrollo del sistema nervioso central en la etapa fetal y neonatal, sobre todo el ácido docosahexaenoico (DHA) (77;79). Estos compuestos tienen que ser suministrados por la madre mediante transferencia placentaria, ya que la placenta y el feto tienen una capacidad muy limitada para sintetizarlos (76;78). En gestaciones complicadas con un funcionamiento placentario anormal, como es el caso de la DMG, puede existir una alteración en la transferencia materno-fetal de los AGPI-CL. Sin embargo, no está claro si la disminución de estas sustancias en los recién nacidos se debe exclusivamente a una causa placentaria o si es el propio feto el que presenta una alteración metabólica inducida por la hiperglucemia que podría modificar su perfil de ácidos grasos. Del mismo modo, la dislipemia materna también podría contribuir a modificar la captación placentaria de estos compuestos. Tampoco está aclarado cómo puede influir el control glucémico ni el tratamiento de la DMG en estas pacientes sobre su perfil de AGPI-CL y la transferencia placentaria de los mismos.

Según recomendaciones europeas recientes, es preciso completar el conocimiento acerca de los mecanismos implicados en la transferencia placentaria de AGPI-CL para intentar mejorar los niveles en los recién nacidos, no sólo en pacientes sanas, si no especialmente en gestaciones complicadas con patologías como la DMG y el retraso de crecimiento intrauterino en las que se supone una alteración en la función placentaria (58;344). La disminución de los AGPI-CL durante la etapa fetal podría contribuir a un retraso en la maduración cerebral de estos niños comparados con niños sanos, ya que la DMG también se ha asociado con alteraciones en la capacidad motora y de atención en la edad escolar en estos niños (204;205).

El objetivo principal de esta tesis doctoral fue evaluar el perfil de ácidos grasos en suero materno, placenta y suero venoso umbilical en pacientes con diabetes gestacional tratada con dieta, diabetes gestacional tratada con insulina y controles. Además, como objetivos secundarios se evaluaron:

- Las diferencias en los parámetros de control glucémico, lípidos plasmáticos y niveles individuales de ácidos grasos en las pacientes con DMG tratada con dieta, DMG tratada con insulina y controles y en los recién nacidos de los tres grupos de pacientes.
- Las medidas antropométricas maternas y neonatales, así como los datos de biometría fetal ecográficos al principio del tercer trimestre y en el momento del parto en pacientes con DMG tratada con dieta, DMG tratada con insulina y controles.
- La relación entre medidas antropométricas y bioquímicas maternas y fetales en los tres grupos de pacientes y en sus recién nacidos.





# Material y Métodos



## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio propuesto se diseñó y se llevó a cabo conjuntamente por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (H.U.V.A.), Murcia y por el Departamento de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia.

El proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del H.U.V.A.

Todas las participantes recibieron información detallada sobre el estudio en el momento de la inclusión y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todas ellas.

### 1. SUJETOS

Los criterios de inclusión de los sujetos en el estudio fueron los siguientes:

- Edad comprendida entre 20-45 años.
- Gestación con feto único.
- No fumadoras.
- Índice de masa corporal al inicio de la gestación menor de 25 kg/m<sup>2</sup> (normopeso).
- Dieta omnívora.
- No consumidoras de suplementos de DHA en el tercer trimestre de la gestación.
- Ausencia de patología médica conocida antes de la gestación.
- Biometría y Doppler fetal normal en el momento del reclutamiento.

Se establecieron tres grupos de estudio:

- Grupo Control: gestantes sanas y sin diabetes gestacional.
- Grupo DMG Dieta: gestantes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional (DMG) y que consiguieron un buen control glucémico con tratamiento dietético y actividad física.
- Grupo DMG Insulina: gestantes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional (DMG) que precisaron insulino terapia para control metabólico ya que el tratamiento dietético fue insuficiente.

Todas las gestantes fueron reclutadas entre la semana 28 y 32 de gestación. El reclutamiento de las pacientes de los grupos de diabetes gestacional tuvo lugar en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en la Unidad de Día Obstétrica (U.D.O.) y en la Consulta de Endocrinología para Diabetes Gestacional donde son remitidas las pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional entre la semana 28 y 32 de gestación desde su Centro de Atención Primaria.

La diabetes gestacional se diagnosticó entre las semanas 24 y 28 de gestación mediante screening que se realiza a toda la población gestante con el test de O'Sullivan (sobrecarga oral de 50 g de glucosa). Se consideró un screening positivo cuando la glucemia venosa era superior a 140 mg/dl una hora después de la ingesta del preparado. A las pacientes con resultado positivo en el test de O'Sullivan se les sometió una o dos semanas después a un test de confirmación con 100 g de glucosa y determinación de glucemia venosa durante las tres horas siguientes post-ingesta, resultando positivo si dos de los cuatro valores se encontraban por encima de las siguientes cifras: basal: 105 mg/dl; 1 hora: 190 mg/dl; 2 horas: 165 mg/dl; 3 horas: 145 mg/dl (Criterios del National Diabetes Data Group aplicados en nuestro medio) (11). Inicialmente, a todas las pacientes se les instauró tratamiento con dieta y ejercicio. La cantidad de calorías de la dieta se basó en la ganancia de peso que habían experimentado hasta ese momento. Además se les suministró un reflectómetro para realizar tomas de glucemia capilar y un cuaderno para anotarlas. Las pacientes realizaron 2 controles de glucemia capilar diarios, uno preprandial y otro postprandial, en desayuno, comida o cena, variando cada día. Tras dos semanas de tratamiento, fueron reevaluadas en la consulta. Las que

consiguieron un buen control glucémico se asignaron al grupo de dieta (DMG-dieta). Las que no cumplieron los objetivos glucémicos, iniciaron tratamiento con insulina y se asignaron a dicho grupo (DMG-insulina). Se consideró que una paciente no cumplía los objetivos glucémicos cuando sobrepasó más de dos veces en una semana el límite de glucemia capilar preprandial de 90 mg/dl y el postprandial a las 2 horas de 120 mg/dl.

Para reclutar a las pacientes del grupo control se ofertó el estudio a gestantes sanas que cumplieran los criterios de inclusión y que acudían a realizar la ecografía morfológica entre la semana 20 y 22 de gestación a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Posteriormente se contactó con las gestantes que habían aceptado participar y se las incluyó en el grupo control entre las semanas 28 y 32, tras confirmar que tenían un resultado negativo para el diagnóstico de diabetes gestacional.

El número mínimo de sujetos en cada grupo se estimó inicialmente en un n de 20, basado en una diferencia mínima esperada del 20% en las medias de los ácidos grasos plasmáticos mayoritarios (ácidos oleico y linoleico), considerando las diferencias obtenidas previamente en los análisis de ácidos grasos plasmáticos por cromatografía líquido-gaseosa (345), así como en las desviaciones típicas de los mismos y considerando un error estadístico de tipo I,  $\alpha=0,05$ , y un error de tipo II,  $\beta=0,2$ , o lo que es igual, una potencia del 80%. No obstante, se reclutaron más sujetos para cada grupo para aumentar la potencia del estudio y minimizar el número de pérdidas o abandonos que se pudieran producir durante el desarrollo del mismo.

Durante el desarrollo del estudio, se produjeron varias pérdidas de sujetos. En el grupo control se excluyó a una paciente que presentó como complicación obstétrica una rotura prematura de membranas pretérmino y en la que el parto se produjo de forma prematura en la semana 31 de gestación. Así mismo, una paciente del grupo control, tres pacientes diabéticas del grupo de dieta y cuatro del grupo de insulina, que habían sido reclutadas para formar parte del estudio, fueron finalmente excluidas puesto que, por distintos motivos, no fue posible recoger las muestras de sangre de cordón y de placenta en el momento del parto.

El número de sujetos que finalmente participaron en el estudio fue el siguiente:

- Grupo Control: n= 25 sujetos.
- Grupo DMG Dieta: n= 23 sujetos.
- Grupo DMG Insulina: n= 20 sujetos.

## **2. DISEÑO EXPERIMENTAL**

Tras su inclusión en el estudio, entre las semanas 28 y 32 de gestación, las pacientes continuaron el seguimiento de su embarazo en su centro de salud o en la consulta de diabetes gestacional. En la semana 37-38 de gestación se contactó telefónicamente con todas ellas y se las citó para realizar control ecográfico y confirmar la evolución satisfactoria de la gestación.

### ***2.1. Historia clínica***

En el momento del reclutamiento se realizó historia clínica (anamnesis y exploración física), incluyendo los siguientes datos: edad, peso, talla, IMC antes de la gestación y en el reclutamiento, medida de la cintura y de la cadera, medida de tensión arterial, fecha de la última regla, edad gestacional en el momento del reclutamiento, antecedentes médico-quirúrgicos y antecedentes obstétricos. Todos los datos antropométricos volvieron a ser evaluados el día del parto.

El peso de las gestantes en el momento del reclutamiento y del parto se obtuvo mediante báscula DETECTO (Model D1130K, NY, EEUU. 150 Kg x 500 gr) en la consulta. El peso pregestacional se obtuvo mediante la anamnesis y los datos recogidos en la cartilla de control del embarazo. La talla también se midió en la consulta. Con estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC).  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Talla (m)}^2$ .

Los perímetros de cintura y cadera se midieron con cinta métrica convencional. Se consideró la medida del perímetro de la cintura a nivel del ombligo y la cadera se midió a nivel de las crestas ilíacas.

La tensión arterial sistólica y diastólica se obtuvo mediante manómetro electrónico (Vital Signs Monitor, Sure Signs VS2, Philips, Andover, MA, EEUU), en el brazo izquierdo y en posición de decúbito supino. Los valores se obtuvieron en milímetros de mercurio.

### ***2.2. Cuestionario dietético***

Las gestantes cumplieron un cuestionario dietético de frecuencia (Anexo 1) para evaluar el consumo de pescado, aceites y frutos secos en el momento de la inclusión en el estudio. El cuestionario recogía una amplia lista de alimentos y la paciente registraba la frecuencia (diaria, semanal, mensual o nunca) con la que consumía cada uno de ellos.

### ***2.3. Ecografía obstétrica***

La ecografía obstétrica se realizó el día del reclutamiento y previa al parto en las semanas 37-38 de gestación, mediante ecógrafo Voluson 730 Pro (KTI 105938-100 General Electric Medical Systems, Kretz Ultrasounds, EEUU).

Se midieron los parámetros habituales de biometría fetal: diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud de fémur. Así mismo se realizó valoración de líquido amniótico mediante la medición de la columna máxima de líquido (pocket) y se valoró el tipo y el grosor placentarios. Se realizó estudio Doppler fetal mediante la medición de los índices de pulsatilidad de las arterias umbilical y cerebral media así como estudio Doppler de arterias uterinas maternas, todo ello para comprobar la normalidad en los flujos uterino, placentario y fetal.

### ***2.4. Reconocimiento del recién nacido***

Todos los recién nacidos fueron pesados en el paritorio nada más nacer mediante báscula electrónica (SECA Model 727, Alemania. 20 Kg x 500 gr). A las 24 horas del nacimiento, en la planta de maternidad se realizaron las medidas de longitud y perímetros de cintura y cadera con cinta métrica. Éstas medidas fueron tomadas por el

personal de enfermería de la planta y quedaron recogidas en la historia clínica del recién nacido.

### **3. OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

Se tomaron muestras de sangre de las gestantes el día del parto. La extracción se realizó una vez que la paciente ingresó en la sala de dilatación, tras cogerle una vía venosa por la matrona. Se extrajeron unos 16 ml de sangre venosa periférica. Se fraccionó la sangre extraída en diferentes tubos: 5 ml en tubo seco para bioquímica e insulina, 5 ml en otro tubo seco para ácidos grasos, 3 ml en tubo con EDTA para hemograma y otros 3ml en tubo con EDTA para hemoglobina glicosilada.

Tras producirse el parto y alumbramiento, se extrajeron de 10 a 15 ml de sangre de cordón procedente de la vena umbilical que se repartieron en dos tubos secos, uno para determinación de ácidos grasos y otro para determinaciones bioquímicas e insulina.

Los tubos de sangre extraídos a la madre y al cordón umbilical, se remitieron a los laboratorios de Bioquímica, Hormonas y Hematología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Servicios de Análisis Clínico, Hematología y Medicina Nuclear), donde se realizaron las determinaciones analíticas generales que incluyeron: hematimetría, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, bilirrubina total, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, enzimas hepáticas, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, insulina, HOMA, hemoglobina glicosilada y PCR.

Uno de los tubos secos con sangre de la madre y otro de vena umbilical, se centrifugaron inmediatamente tras la extracción para obtener el suero. La centrifugación se realizó a 2.500 rpm durante 5 minutos a 4° C (Centrífuga KUBOTA 5.900, Japón) y se almacenó en viales Eppendorf con una pipeta Pasteur. Las muestras de suero obtenidas fueron congeladas a -80°C hasta el posterior análisis de ácidos grasos. La extracción de ácidos grasos se llevó a cabo en el Departamento de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia.

La placenta se pesó en el paritorio y se tomaron muestras de cotiledones de unos 2x2 cm que se lavaron en dos recipientes con solución de ClNa 0,9% para eliminar restos de sangre. Las muestras obtenidas se introdujeron en tubos secos de 5 ml y fueron congeladas inmediatamente a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta los análisis posteriores de extracción y determinación de ácidos grasos.

### 4. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

#### 4.1. Hematología

El estudio hematológico se realizó en el laboratorio de Hematología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Los datos obtenidos para cada muestra fueron:

- Hematíes ( $10^6/\mu\text{L}$ ) y VCM (fL) mediante impedancia eléctrica.
- Hemoglobina (gr/dl) mediante técnica de espectrofotometría de absorción.
- El resto de parámetros de la serie roja (hematocrito (%), HCM (pg), CHCM (gr/dl) y ADE (%)), se obtuvieron mediante cálculo a partir de los parámetros anteriores.
- Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ) y VPM (fL) mediante dispersión óptica.
- Leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) y fórmula leucocitaria (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos (%)) mediante citometría de flujo.

#### 4.2. Bioquímica general

La determinación de los parámetros bioquímicos a cada paciente, se realizó en el laboratorio de Bioquímica Automatizada (Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca) mediante kits comerciales de *Roche* (Mannheim, Alemania) en los sistemas *Roche/Hitachi cobas c*<sup>®</sup>, mediante los siguientes métodos:

- Glucosa (mg/dl): Espectrofotometría de ultravioleta-visible.
- Creatinina (mg/dl): Reacción cinética según el método Jaffé (fotometría).

- Urea (mg/dl): Test cinético-enzimático (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- Ácido úrico (mg/dl): Test enzimático-colorimétrico (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- Proteínas totales (mg/dl): Test colorimétrico (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- Albúmina (mg/dl): Test inmunoturbidimétrico.
- Bilirrubina total (mg/dl): Test colorimétrico (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- Colesterol total (mg/dl): Test enzimático-colorimétrico (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- Triglicéridos (mg/dl): Test enzimático-colorimétrico (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- HDL-colesterol (mg/dl): Test enzimático-colorimétrico homogéneo (espectrofotometría de ultravioleta-visible).
- LDL-colesterol (mg/dl): Calculado mediante la fórmula de Friedewald (346):

$$\text{LDLc} = \text{CT} - (\text{HDLc} + \text{TG}/5)$$

- Enzimas hepáticas (GOT y GPT (U/L)): Test enzimático (disminución de la absorbancia).
- Iones (Sodio, Potasio y Cloro (mEq/L)): Electrodo selectivo de iones.
- Calcio (mg/dl): Test colorimétrico (fotometría).
- Fósforo (mg/dl): Test por radiación ultravioleta con molibdato (fotometría).
- PCR (mg/dl): Test inmunoturbidimétrico.

### ***4.3. Hemoglobina glicosilada***

Se realizó determinación de hemoglobina glicosilada (%) a todas las pacientes en el laboratorio de Test Bioquímicos (Servicio de Análisis Clínico del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), mediante técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con VARIANT II TURBO HbA<sub>1c</sub> Kit-2.0, Bio-Rad Laboratories (California, EEUU).

### **4.4. Insulina y HOMA**

Las determinaciones de insulina basal ( $\mu\text{UI/ml}$ ) se realizaron en el laboratorio de radioinmunoanálisis (Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), mediante test inmunológico de electroquimioluminiscencia: DIASource INS-IRMA Kit (Nivelles, Bélgica). El índice HOMA se calculó a partir de los valores de insulina y glucosa mediante la fórmula (347):

$$\text{HOMA} = \text{Insulina} \times (\text{glucosa} \times 0,0555) / 22,5$$

### **4.5. Determinación de ácidos grasos**

#### **4.5.1. Extracción de lípidos del suero**

Para la extracción de los lípidos del suero se empleó el método de Folch et al (348).

Se tomaron 250  $\mu\text{L}$  de suero de cada muestra y se homogeneizaron añadiéndoles 100  $\mu\text{L}$  de estándar interno C15. A continuación se añadieron 8 ml de cloroformo-metanol (1:1) con antioxidante *Butihidroxitolueno* (BHT). Con ayuda de un agitador de tubos (vórtex) se agitaron las muestras y se introdujeron 30 minutos en baño termostaticado a 55 °C con tapadera para evitar la oxidación de los ácidos grasos debido a la luz o al calor. A continuación se volvieron a adicionar 4 ml de cloroformo y se agitaron los tubos en el vortex entre 30-45 segundos.

El contenido del tubo fue filtrado con papel de filtro Whatman del número 6 y el tubo se lavó dos veces con una solución de Cloroformo-Metanol (2:1), agitando el tubo en el vortex y pasándolo por el mismo filtro.

A continuación se añadieron 4 ml de cloruro potásico (KCl) 0.1 M para el precipitado de las proteínas y se agitó durante 1 minuto para mezclar bien las dos fases.

Estos tubos se guardaron 24 h a 4 °C en posición vertical. Transcurrido este periodo se formaron tres capas bien diferenciadas:

1. Una capa superior transparente de KCl que retiene el agua de la muestra.
2. Una pequeña capa intermedia blanquecina que corresponde a las proteínas.
3. Una capa inferior de Cloroformo –Metanol 2:1 con los lípidos.

Una vez que las fases quedaron claramente diferenciadas, se aspiró y eliminó completamente la fase superior acuosa y la capa blanca correspondiente a las proteínas con una trompa de vacío. La fase lipídica se filtró sobre un embudo con papel de filtro Whatman del número 6 y se añadió una pequeña cantidad de sulfato sódico para eliminar los restos de agua. El tubo fue lavado dos veces con 1 ml de cloroformo metanol (2:1) y pasado por el filtro.

Finalmente los extractos lipídicos obtenidos se llevaron a secado con nitrógeno (ALPHAGAZ N<sub>2</sub>) a la temperatura de 55 °C. Tras secarse se pesó el tubo para estimar la cantidad de grasa a metilar.

### ***4.5.2 Extracción de lípidos de la placenta***

Para la extracción de ácidos grasos de las muestras de placenta se utilizó el método de Klinger et al. (349).

Se tomaron de 0,3 a 0,5 g de tejido placentario a los que se añadieron 250 µL de estándar interno C15 a una concentración de 0,1 mg/ml. la muestra fue homogeneizada con un politrón (Polytron SEV Kinematica, Suiza) durante 1 minuto, añadiendo 3 ml de cloroformo-metanol (2:1) y BHT (1 mg/ml). A continuación, la muestra fue sonicada 1 minuto en un baño con ultrasonidos (*Ultrasonic cleaner 600 Rotex CO*) para volver a pasar el tubo por el politrón y trasvasar el contenido a un nuevo tubo de mayor capacidad. Se lavó el politrón tres veces añadiendo 3 ml de cloroformo-metanol (2:1) con BHT (1 mg/ml) al tubo inicial y se vertió el lavado al nuevo tubo que fue incubado a 55°C durante 30 minutos.

Tras este periodo de incubación, el contenido del tubo fue filtrado con papel de filtro Whatman del número 6 y el tubo se lavó dos veces con 1 ml de cloroformo-metanol (2:1) y se pasó por el mismo filtro. A continuación se añadieron 4 ml de KCl 0,1 M para el precipitado de las proteínas y se agitó durante un minuto. Posteriormente se centrifugó 30 minutos a 875 x g y a 10°C y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una vez que las fases quedaron claramente diferenciadas se aspiró y eliminó completamente la fase superior acuosa y la capa blanca correspondiente a las proteínas con una pipeta Pasteur. La fase lipídica inferior se filtró sobre un embudo con papel de filtro Whatman del número 6 y se añadió una pequeña cantidad de sulfato sódico para eliminar los restos de agua. El tubo fue lavado dos veces con 1 ml de cloroformo-metanol (2:1) y pasado por el filtro. Finalmente, los extractos lipídicos obtenidos se llevaron a seco con nitrógeno a 37°C hasta su posterior metilación como con las muestras de suero.

### ***4.5.3. Metilación de los ácidos grasos***

Una vez obtenidos los extractos lipídicos de las muestras de suero materno, suero fetal y placenta se procedió a realizar el proceso de metilación de ácidos grasos por el método de Stoffel et al (350).

A los tubos se les añadieron 1000 µl de Sustancia Metilante *HCl-MeOH 5%* (Supelco) y se agitaron en el vortex varias veces. Finalmente se incubaron a 100°C durante 1 hora para obtener una correcta metilación.

Una vez enfriados los tubos, se les añadieron dos pipetas de hexano y una de agua bidestilada. Se agitaron los tubos produciéndose una efervescencia en ambas fases. Cuando ésta desapareció, se recuperó la fase de hexano con una pipeta Pasteur. Se volvió a añadir una pipeta de hexano y tras agitar y reposar se volvió a recuperar la capa de arriba de hexano.

Los tubos con hexano se secaron con N<sub>2</sub> a 55 °C de temperatura y una vez secos se congelaron a -20°C hasta el momento del examen cromatográfico.

### 4.5.4. Cromatografía gaseosa de análisis del perfil de ácidos grasos

Los lípidos secos, se resuspendieron en 50  $\mu$ L de hexano y se pasaron a un microvial de cromatografía para su análisis. Los ácidos grasos fueron separados mediante cromatografía gaseosa, utilizando un cromatógrafo de gases HP-6890 (*Agilent Technologies, Inc. Palo Alto, CA*) con una columna SP-2560 de 60m x 0,25mm id x 0,15  $\mu$ m (*Supelco. SIGMA-Aldrich, St. Louis, MO*). El horno fue programado a una temperatura inicial de 175°C mantenida durante 30 minutos, que fue aumentando a una tasa de 5°C/minuto hasta alcanzar 230°C manteniéndose a esa temperatura durante 17 minutos. El detector y el inyector se fijaron a una temperatura de 240°C y como fase móvil se usó helio a una presión de 290 kPa.

Los ácidos grasos fueron identificados comparando los tiempos de retención con estándares de ácidos grasos (*SIGMA- Aldrich, St. Louis, MO*). El área de los picos fue cuantificada por normalización con el programa informático HPCHEM Station.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa informático SPSS versión 11.5 (*Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU*).

En todas las tablas y figuras, los resultados correspondientes a cada parámetro analizado se expresaron como media  $\pm$  error estándar de la media (eem).

Para evaluar los efectos de la patología en los sujetos se realizó un test de ANOVA de un factor. Puesto que contábamos con tres grupos de estudio, fue necesario realizar una prueba post hoc de comparación de medias, para establecer entre qué dos grupos existían diferencias. Utilizamos el post hoc de Bonferroni. Las diferencias se consideraron significativas para  $p < 0,05$ .

La relación entre las medidas antropométricas y bioquímica se realizó mediante correlación de Pearson. Las diferencias se consideraron significativas para  $p < 0,05$ .





# Resultados



# RESULTADOS

## 1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE LA MADRE

En la Tabla 5, se muestran los datos correspondientes a la antropometría de la madre en el momento del reclutamiento y del parto, así como los datos de peso pregestacional. Aunque la edad de las embarazadas diabéticas del grupo de dieta fue significativamente mayor que la edad de las embarazadas del grupo control, no se observaron diferencias con respecto a las diabéticas que precisaron tratamiento con insulina.

El peso de las gestantes fue mayor en los dos grupos de diabéticas que en el grupo control, siendo estas diferencias significativas entre las diabéticas insulinizadas respecto a los controles (Tabla 5). Las diferencias se hallaron tanto en el peso previo al embarazo, en el reclutamiento (semanas 28 a 32), como en el peso en el momento del parto. No obstante, la ganancia de peso durante el tercer trimestre de la gestación fue significativamente menor en las mujeres con diabetes gestacional, tanto las tratadas con dieta como con insulina, y la misma tendencia se observó en la ganancia de peso durante todo el embarazo (Tabla 5). Tal y como era de esperar, el índice de masa corporal de las embarazadas, tanto en el reclutamiento como en el parto, siguió la misma tendencia que el peso (Tabla 5).

El peso pregestacional se correlacionó significativamente con el peso en el momento del reclutamiento y el peso en el momento del parto (Tabla 6). También encontramos correlaciones significativas entre el peso pregestacional y algunas medidas de antropometría del recién nacido como el peso al nacimiento y las medidas ecográficas fetales del perímetro abdominal (z-score CA) tanto en la ecografía del parto como en la del reclutamiento (Tabla 6). Así pues, el peso de los sujetos antes del embarazo o en primera parte de la gestación, es clave para la posterior ganancia de peso, y lo que es aún más importante, esto puede afectar a la nutrición, al crecimiento y a la composición corporal del feto.

Tabla 5. Datos antropométricos de la madre.

VARIABLES	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=23)	DMG INSULINA (n=20)	<i>p</i>
Edad madre (años)	31,1 ± 0,92 <sup>b</sup>	35,2 ± 0,79 <sup>a</sup>	32,5 ± 0,83 <sup>ab</sup>	<b>0,003</b>
Estatura (m)	1,64 ± 0,01	1,64 ± 0,01	1,64 ± 0,01	0,990
Peso pregestacional (Kg)	62,4 ± 2,06 <sup>b</sup>	70,5 ± 2,84 <sup>ab</sup>	76,4 ± 3,41 <sup>a</sup>	<b>0,003</b>
Peso reclutamiento (Kg)	70,3 ± 2 <sup>b</sup>	78,4 ± 2,84 <sup>ab</sup>	81,4 ± 2,67 <sup>a</sup>	<b>0,008</b>
Peso parto (Kg)	75,6 ± 1,99 <sup>b</sup>	81,7 ± 2,93 <sup>ab</sup>	85,9 ± 3,5 <sup>a</sup>	<b>0,043</b>
Δ peso total (Kg)	12,7 ± 0,64	11,2 ± 1,07	9,7 ± 1,49	0,152
Δ peso 3 <sup>er</sup> trimestre (Kg)	5,1 ± 0,5 <sup>a</sup>	3,3 ± 0,52 <sup>ab</sup>	2,3 ± 1,06 <sup>b</sup>	<b>0,015</b>
IMC pregestacional (Kg/m <sup>2</sup> )	23,2 ± 0,75 <sup>b</sup>	26,2 ± 1 <sup>ab</sup>	28,2 ± 1,32 <sup>a</sup>	<b>0,005</b>
IMC reclutamiento (Kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 0,72 <sup>b</sup>	29,1 ± 0,97 <sup>ab</sup>	30,2 ± 1,07 <sup>a</sup>	<b>0,003</b>
IMC parto (Kg/m <sup>2</sup> )	27,9 ± 0,71 <sup>b</sup>	30,3 ± 1,01 <sup>ab</sup>	31,8 ± 1,31 <sup>a</sup>	<b>0,033</b>
Cintura reclutamiento (cm)	93,1 ± 1,53	99,9 ± 1,62	99,9 ± 3,65	0,061
Cadera reclutamiento (cm)	98,7 ± 3,89 <sup>b</sup>	109,4 ± 1,96 <sup>a</sup>	111,6 ± 3,54 <sup>a</sup>	<b>0,013</b>
Cintura/Cadera reclutamiento	1,25 ± 0,34	0,91 ± 0,01	0,89 ± 0,02	0,399
Cintura parto (cm)	100,6 ± 1,38	103,2 ± 1,68	103,9 ± 3,79	0,600
Cadera parto (cm)	107,3 ± 1,59	114,4 ± 2,16	114,6 ± 3,5	0,063
Cintura/Cadera parto	0,94 ± 0,01	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,02	0,060
TAS reclutamiento (mmHg)	112,2 ± 1,99	111,4 ± 2,19	110,6 ± 2,23	0,873
TAD reclutamiento (mmHg)	65,2 ± 1,26	64,5 ± 1,52	65,68 ± 1,5	0,834
TAS parto (mmHg)	118,08 ± 1,69	115,96 ± 2,4	112,6 ± 1,88	0,180
TAD parto (mmHg)	66,4 ± 1,68	64,8 ± 1,47	66 ± 1,66	0,748

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos. IMC, índice de masa corporal; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica.

*Tabla 6. Correlaciones del peso pregestacional con el peso durante el embarazo, el peso al nacimiento y la circunferencia abdominal en la ecografía.*

	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso materno reclutamiento	<b>0,947</b>	<b>0,000</b>
Peso materno parto	<b>0,933</b>	<b>0,000</b>
Peso recién nacido	<b>0,318</b>	<b>0,007</b>
Z-score CA reclutamiento	<b>0,240</b>	<b>0,004</b>
Z-score CA parto	0,197	0,097

*r*: coeficiente de correlación de Pearson. Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ . CA, circunferencia abdominal.

La medida del perímetro de la cintura y la cadera tendió a ser mayor en los grupos de diabéticas que en el grupo de los controles, tanto en el momento del reclutamiento como en el del parto, aunque las diferencias sólo fueron significativas en las medidas de la cadera en el reclutamiento (Tabla 5). Sin embargo, la relación cintura/cadera fue muy similar en los tres grupos en el momento del parto. No obstante, la dificultad en la medida de estos perímetros durante la gestación, por la situación y presentación fetal, así como por la cantidad del líquido amniótico, limita la validez de este índice como marcador del grado de obesidad en las madres embarazadas.

Con respecto a la tensión arterial sistólica y diastólica de la madre, no hubo diferencias en el momento del parto entre los tres grupos de estudio (Tabla 5).

Mediante el cuestionario dietético que cumplimentaron las gestantes, se estimó el consumo de pescado durante el embarazo. El consumo total de pescado, en veces por semana, de las mujeres embarazadas no presentó diferencias significativas entre los grupos, tanto de controles ( $2.04 \pm 0.22$ ), como de diabéticas tratadas con dieta ( $2.23 \pm 0.35$ ) o insulina ( $2.56 \pm 0.33$ ). En cuanto al consumo semanal de pescado graso, que es el que contiene principalmente DHA, los valores recogidos tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control ( $1.63 \pm 0.27$ ), el de diabéticas tratadas con dieta ( $1.30 \pm 0.21$ ) y el de insulina ( $1.21 \pm 0.25$ ). Tampoco se observaron diferencias entre los 3 grupos en cuanto al consumo de pescado blanco

(controles  $1.38 \pm 0.23$ , DMG-dieta  $1.61 \pm 0.34$ , DMG-insulina  $1.53 \pm 0.35$ ) o medio graso (controles  $1.27 \pm 0.17$ , DMG-dieta  $0.98 \pm 0.15$ , DMG-insulina  $0.91 \pm 0.27$ ).

## **2. DATOS ECOGRÁFICOS: BIOMETRÍA FETAL, ESTUDIO DOPPLER Y VALORACIÓN DEL LÍQUIDO AMNIÓTICO**

En el momento del reclutamiento, todas las medidas ecográficas fetales (diámetro biparietal, circunferencia cefálica y abdominal y longitud de fémur) fueron significativamente mayores en el grupo de diabéticas insulinizadas con respecto a los controles y a las diabéticas en tratamiento con dieta (Tabla 7). Sin embargo, no se encontraron diferencias en los valores de dichas medidas cuando se ajustaron por edad gestacional (z-scores) entre los tres grupos, aunque mostraron una tendencia hacia valores mayores entre las diabéticas (Figuras 10, 11 y 12). Esta discrepancia se debió a las diferencias en la edad gestacional a la que se realizaron las ecografías, ya que las gestantes diabéticas que precisaron insulinización se reclutaron a una edad gestacional más avanzada que los controles y que las diabéticas que sólo precisaron tratamiento dietético, puesto que la insulinización era consecuencia de un fracaso en el control dietético. Por tanto concluimos que en el momento del reclutamiento, ajustando los datos por la edad gestacional en el que éste se realizaba, no existían diferencias en la biometría fetal.

En cuanto al momento del parto, las medidas ecográficas fetales de diámetro biparietal, circunferencias cefálica y abdominal y longitud de fémur, mediante ecografía realizada cerca del momento del parto, tendieron también a ser mayores en los grupos de diabéticas respecto a los controles, tanto los valores absolutos (Tabla 8), como sus correspondientes z-scores (Figuras 10, 11 y 12), aunque no se demostraron diferencias significativas.

El estudio doppler de arterias uterinas maternas fue normal en los tres grupos estudiados, tanto en el reclutamiento (Tabla 7) como en el parto (Tabla 8), así como el estudio doppler de la unidad feto-placentaria (índices de pulsatilidad de las arterias umbilical y cerebral media).

Tabla 7. Ecografía reclutamiento (biometría fetal, doppler uterino, placentario y fetal).

<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS RECLUTAMIENTO</b>	<b>CONTROL (n=25)</b>	<b>DMG DIETA (n=23)</b>	<b>DMG INSULINA (n=20)</b>	<b>p</b>
Diámetro Biparietal (mm)	74,1 ± 1,02 <sup>b</sup>	76,9 ± 1,27 <sup>ab</sup>	80,27 ± 1,47 <sup>a</sup>	<b>0.004</b>
Circunferencia Cefálica (mm)	269,3 ± 4,07 <sup>b</sup>	280 ± 4,16 <sup>ab</sup>	288,32 ± 4,75 <sup>a</sup>	<b>0.010</b>
Circunferencia Abdominal (mm)	246,2 ± 4,39 <sup>b</sup>	261,1 ± 4,77 <sup>ab</sup>	276,05 ± 7,30 <sup>a</sup>	<b>0.001</b>
Longitud de Fémur (mm)	53,74 ± 2,23 <sup>b</sup>	59,1 ± 1,13 <sup>ab</sup>	59,86 ± 1,59 <sup>a</sup>	<b>0.028</b>
IP Arteria Umbilical	1,01 ± 0,04	1,01 ± 0,04	0,95 ± 0,04	0.485
IP Arteria Cerebral Media	2,18 ± 0,11	2,03 ± 0,10	2,05 ± 0,14	0.595
Media IP Arterias Uterinas	1,11 ± 0,05 <sup>b</sup>	1,19 ± 0,05 <sup>ab</sup>	1,32 ± 0,06 <sup>a</sup>	<b>0.038</b>

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos. IP, Índice de Pulsatilidad.

Tabla 8. Ecografía parto (biometría fetal, doppler uterino, placentario y fetal).

<b>VARIABLES ECOGRÁFICAS PARTO</b>	<b>CONTROL (n=25)</b>	<b>DMG DIETA (n=23)</b>	<b>DMG INSULINA (n=20)</b>	<b>p</b>
Diámetro Biparietal (mm)	91,3 ± 0,45	91,5 ± 0,99	92,8 ± 0,74	0,326
Circunferencia Cefálica (mm)	320 ± 2,3	324,6 ± 3,33	328,9 ± 2,82	0,114
Circunferencia Abdominal (mm)	323,3 ± 4,19	330 ± 4,92	336,6 ± 3,83	0,122
Longitud de Fémur (mm)	72,9 ± 0,81	72,2 ± 0,71	73,1 ± 0,92	0,726
IP Arteria Umbilical	0,87 ± 0,03	0,82 ± 0,03	0,84 ± 0,03	0,601
IP Arteria Cerebral Media	1,56 ± 0,09 <sup>ab</sup>	1,72 ± 0,09 <sup>a</sup>	1,38 ± 0,06 <sup>b</sup>	<b>0,017</b>
Media IP Arterias Uterinas	1,04 ± 0,10	0,92 ± 0,04	1,10 ± 0,07	0,224

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos. IP, Índice de Pulsatilidad.

Las circunferencias abdominal (CA) y cefálica (CC), ambas medidas ecográficas que se relacionan con el metabolismo y grado de macrosomía fetal, tendieron a ser mayores con la diabetes, tanto en el momento del reclutamiento como en el parto, aunque las diferencias no fueron significativas (Figuras 10 y 11). De hecho, el valor de  $p$  para el z-score de la circunferencia abdominal fue casi significativo ( $p=0,071$ ) lo que indica una tendencia al aumento del depósito de grasas abdominales en estos niños.

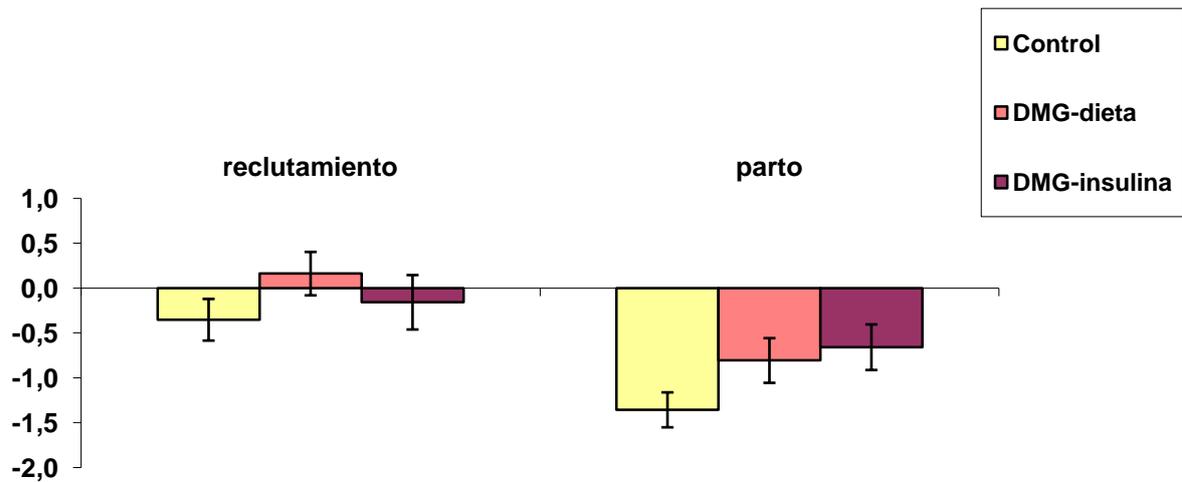


Figura 10. Z-score de la circunferencia cefálica fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

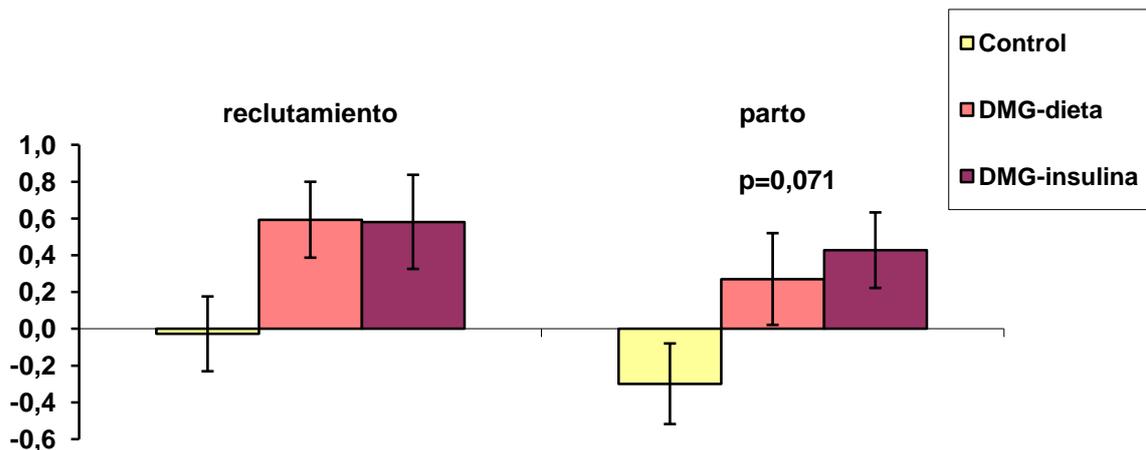


Figura 11. Z-score de la circunferencia abdominal fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

Además las medidas del z-score del CA tanto de la ecografía del reclutamiento como la del parto, se correlacionaron con medidas de antropometría materna (pesos pregestacional, reclutamiento y parto), así como con el peso del recién nacido y su z-score y con otras medidas ecográficas como el pocket (Tabla 9).

Tabla 9. Correlaciones del z-score de la circunferencia abdominal con parámetros antropométricos maternos y otras medidas ecográficas.

	Z-Score CA reclutamiento		Z-Score CA parto	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso materno pregestacional	<b>0,240</b>	<b>0,04</b>	0,197	0,097
Peso materno reclutamiento	<b>0,295</b>	<b>0,011</b>	<b>0,263</b>	<b>0,028</b>
Peso materno parto	<b>0,281</b>	<b>0,019</b>	<b>0,258</b>	<b>0,03</b>
Peso recién nacido	0,209	0,089	<b>0,452</b>	<b>0,000</b>
Z-score peso recién nacido	-0,002	0,987	<b>0,281</b>	<b>0,021</b>
Pocket reclutamiento	<b>0,315</b>	<b>0,007</b>	<b>0,280</b>	<b>0,019</b>
Pocket parto	0,191	0,119	<b>0,331</b>	<b>0,005</b>

*r*: coeficiente de correlación de Pearson. Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ . CA, Circunferencia abdominal.

En las Figuras 12 y 13 se recogen los datos correspondientes a los z-scores de las medidas de diámetro biparietal (DBP) y longitud de fémur (LF) estimadas en las ecografías realizadas en el reclutamiento y previa al parto. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en estas medidas ni en sus valores de z-score.

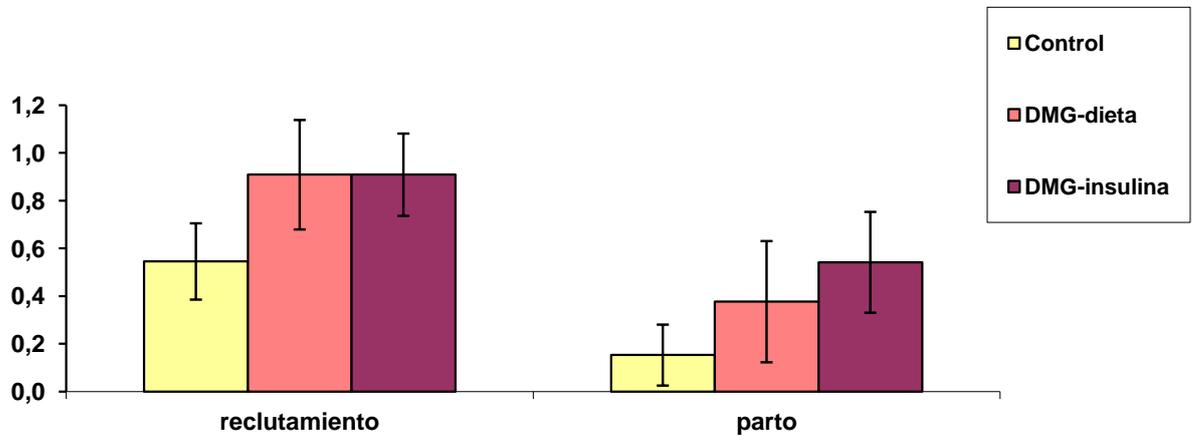


Figura 12. Z-score del diámetro biparietal fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

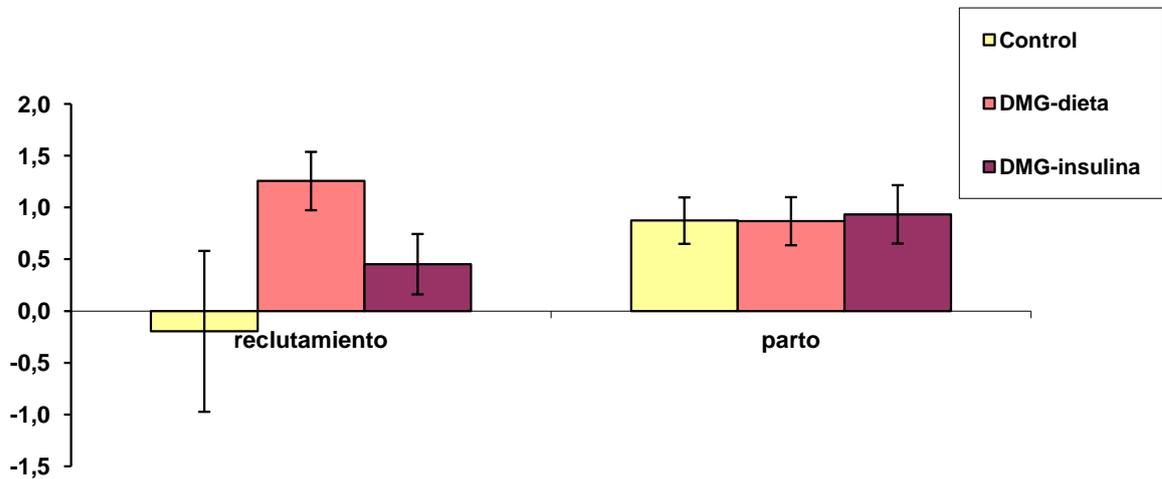
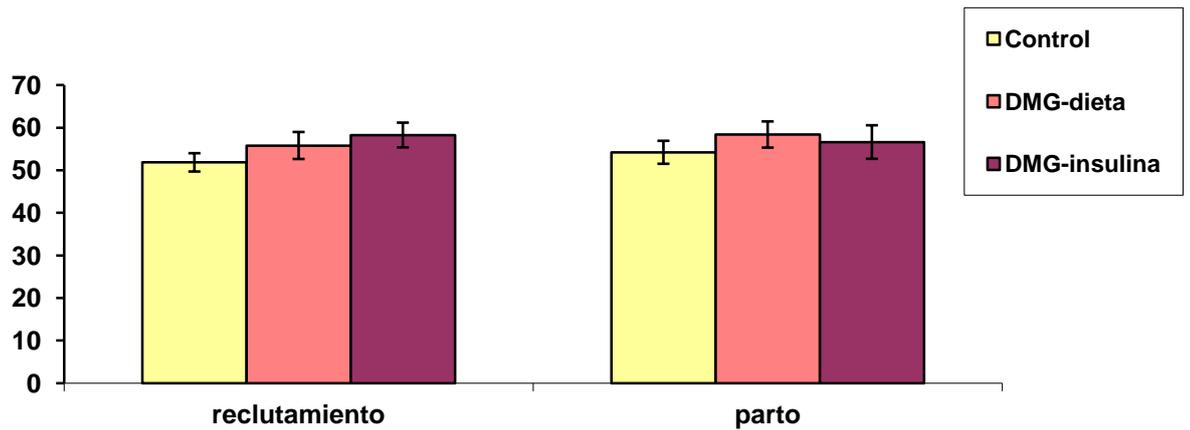


Figura 13. Z-score de la longitud de fémur fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

Del mismo modo, la estimación de la cantidad de líquido amniótico a través de la medida de la columna máxima de líquido (pocket), que también es un parámetro relacionado con el metabolismo fetal (Figura 14), tendió a ser mayor en las gestantes con DMG en el reclutamiento y en el parto, aunque las diferencias tampoco fueron significativas.



*Figura 14. Medida ecográfica de la columna máxima de líquido amniótico (pocket) en la ecografía realizada al reclutamiento y previa al parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.*

Además, la medida del pocket en el reclutamiento se correlacionó significativamente con los valores de circunferencia abdominal fetal tanto del reclutamiento como del parto (Tabla 10 a). La medida del pocket en el parto se correlacionó significativamente con los valores de insulina y resistencia a la insulina de la madre, especialmente en el momento del reclutamiento, así como con la circunferencia abdominal fetal en la ecografía del parto (Tabla 10 b). Así pues, el pocket es una buena medida para valorar también la macrosomía fetal.

*Tabla 10 a. Correlaciones del pocket del reclutamiento con otros datos ecográficos.*

	<i>r</i>	<i>p</i>
CA reclutamiento	<b>0,308</b>	<b>0,008</b>
Z-score CA reclutamiento	<b>0,315</b>	<b>0,007</b>
CA parto	<b>0,377</b>	<b>0,001</b>
Z-score CA parto	<b>0,280</b>	<b>0,019</b>

*r*: coeficiente de correlación de Pearson. Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ . CA, Circunferencia abdominal.

*Tabla 10 b. Correlaciones del pocket del parto con otros datos ecográficos, pesos fetales y placentarios y parámetros ecográficos.*

	<i>r</i>	<i>p</i>
Insulina materna reclutamiento	<b>0,258</b>	<b>0,035</b>
HOMA materna reclutamiento	<b>0,264</b>	<b>0,018</b>
Z-score CA parto	<b>0,331</b>	<b>0,005</b>
Peso recién nacido	<b>0,305</b>	<b>0,011</b>
Peso placenta	<b>0,333</b>	<b>0,006</b>

*r*: coeficiente de correlación de Pearson. Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ . CA, Circunferencia abdominal.

### 3. DATOS ANTROPOMÉTRICOS DEL RECIÉN NACIDO

La edad gestacional al nacimiento fue significativamente mayor en el grupo control con respecto a las gestantes diabéticas (Figura 15). Esto es debido, probablemente, a que las pacientes con diabetes gestacional suelen ser sometidas a una inducción del parto en la semana 40 de gestación o incluso antes si se evidencian signos de fetopatía diabética o existe un mal control glucémico materno. En casi ningún caso,

estas pacientes sobrepasaron la semana 40 de gestación, mientras que en el grupo de pacientes control, la fecha de parto se prolongó más allá de las 40 semanas, incluso alguna paciente sobrepasó la semana 41 de gestación.

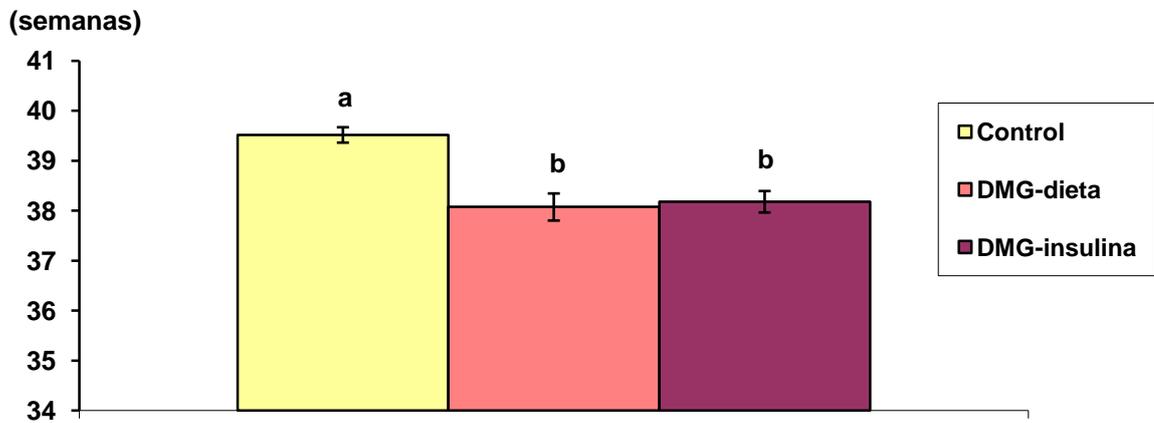


Figura 15. Edad gestacional (semanas de gestación en el momento del parto) ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo, a pesar de existir diferencias en la edad gestacional al nacimiento y ser ésta mayor para los controles, no se encontraron diferencias significativas en los pesos de los recién nacidos (Figura 16).

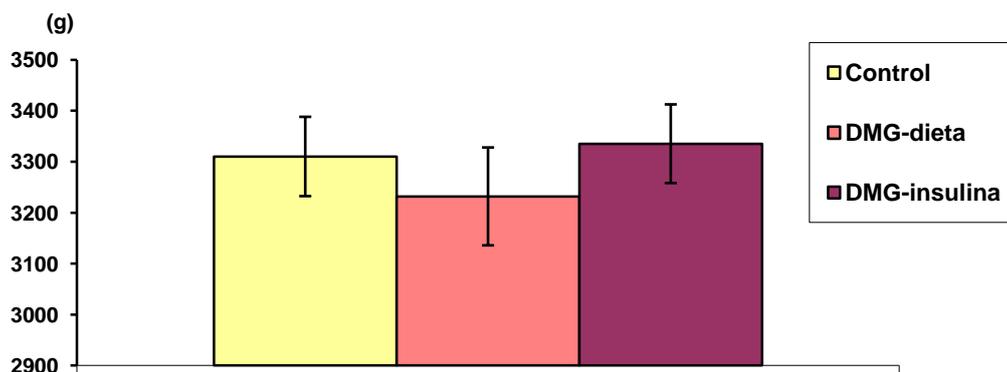


Figura 16. Peso del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

En cuanto a la relación entre la antropometría del recién nacido y de la madre, el peso del recién nacido se correlacionó significativamente con todos los pesos de la madre: pregestacional, reclutamiento y especialmente, el peso en el momento del parto. (Tabla 11). Del mismo modo, el peso al nacimiento también se correlacionó con algunas medidas ecográficas relacionadas con el crecimiento fetal como el pocket y el z-score de la circunferencia abdominal (Tabla 11).

*Tabla 11. Correlaciones del peso del recién nacido con medidas ecográficas en el parto y con pesos maternos.*

	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso materno pregestacional	<b>0,318</b>	<b>0,007</b>
Peso materno reclutamiento	<b>0,316</b>	<b>0,009</b>
Peso materno parto	<b>0,417</b>	<b>0,000</b>
Pocket parto	<b>0,305</b>	<b>0,011</b>
Z-score CA parto	<b>0,452</b>	<b>0,000</b>

*r*: coeficiente de correlación de Pearson. Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ . CA, Circunferencia abdominal.

Por el hecho de existir diferencias en la edad gestacional, se decidió ajustar los valores de peso, talla e IMC del recién nacido por su edad gestacional mediante z-score. El z-score del peso del recién nacido tendió a ser mayor en los nacidos de madres que habían precisado insulina para controlar su diabetes gestacional, aunque las diferencias no fueron significativas entre los tres grupos ( $p=0,409$ ) (Figura 17). Además, el z-score del peso del recién nacido en las pacientes con DMG se correlacionó con los valores de insulina y HOMA maternos en el momento del reclutamiento, pero no con estos valores en el parto tras la intervención dietética o de insulinización. Esta correlación no se encontró en los recién nacidos del grupo control (Tabla 12).

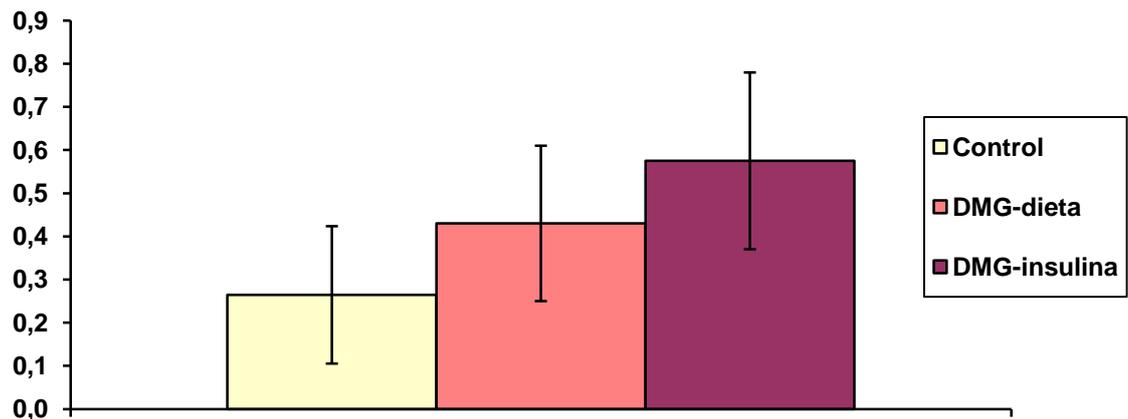


Figura 17. Z-score peso del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

Tabla 12. Correlaciones del z-score del peso del recién nacido con parámetros maternos de metabolismo glucídico.

	CONTROLES		DMG (dieta+insulina)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Insulina reclutamiento	0,173	0,407	<b>0,370</b>	<b>0,019</b>
HOMA reclutamiento	0,232	0,265	<b>0,377</b>	<b>0,017</b>
Insulina parto	-0,126	0,567	-0,199	0,2
HOMA parto	-0,138	0,531	-0,044	0,356

*r*: coeficiente de correlación de Pearson. Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ .

En relación al índice de masa corporal (IMC) del recién nacido, no se encontraron diferencias ni entre los valores absolutos (Figura 18), ni tras ajustar por edad gestacional (Figura 19) aunque en ambos casos la tendencia fue superior en el grupo control. Esto es debido a que los recién nacidos de madre diabética, tendieron a tener no sólo más peso, sino también más talla que los recién nacidos del grupo control (Figuras 20 y 21). Sin embargo, la talla al nacimiento está más determinada por factores genéticos que por otros factores del ambiente intrauterino como puede ser el control glucémico de la madre.

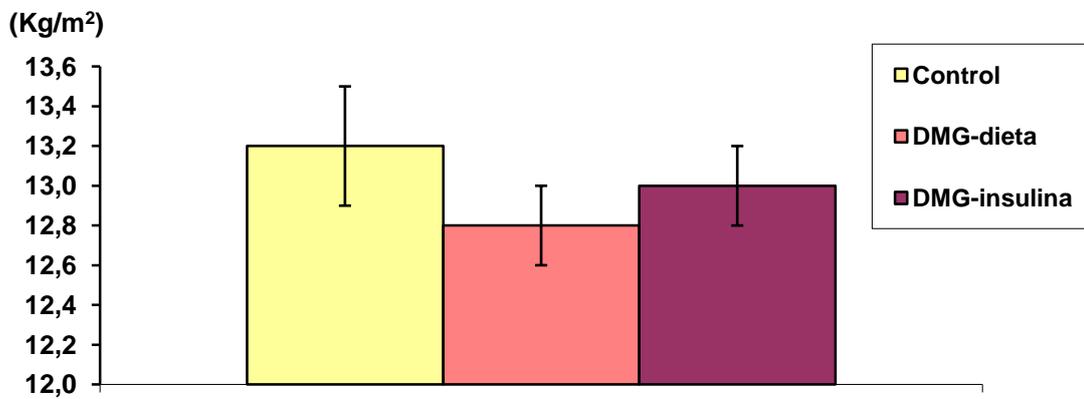


Figura 18. Índice de masa corporal (Kg/m<sup>2</sup>) del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ).  
Diferencias no significativas.

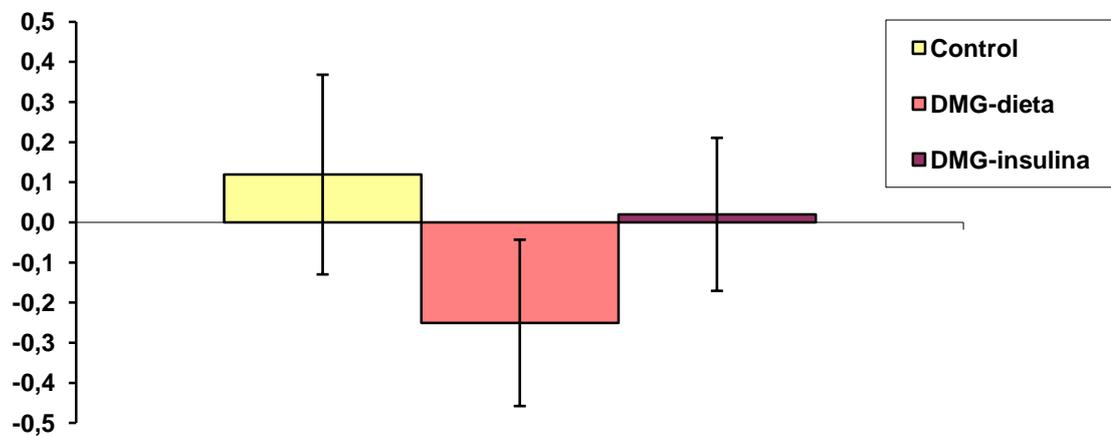


Figura 19. Z-score del índice de masa corporal del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ).  
Diferencias no significativas.

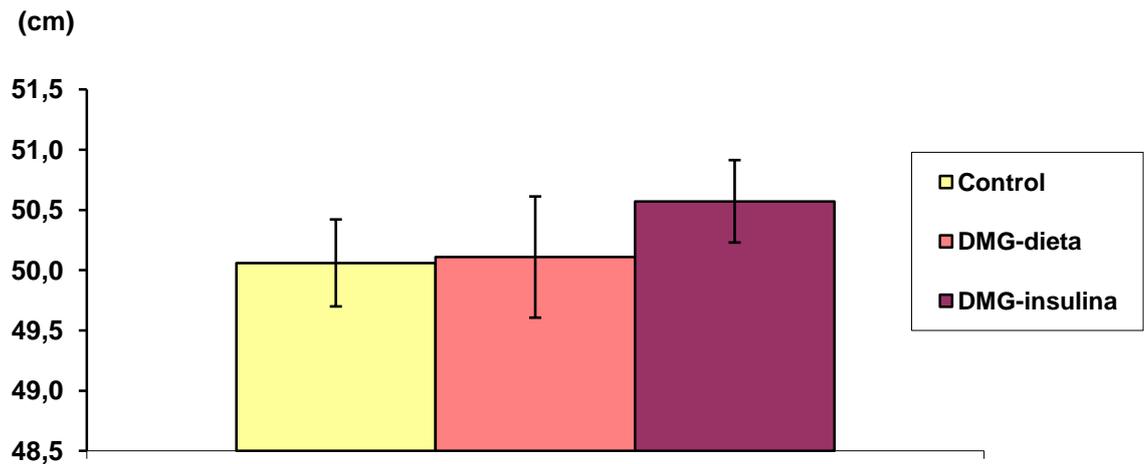


Figura 20. Longitud (cm) del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

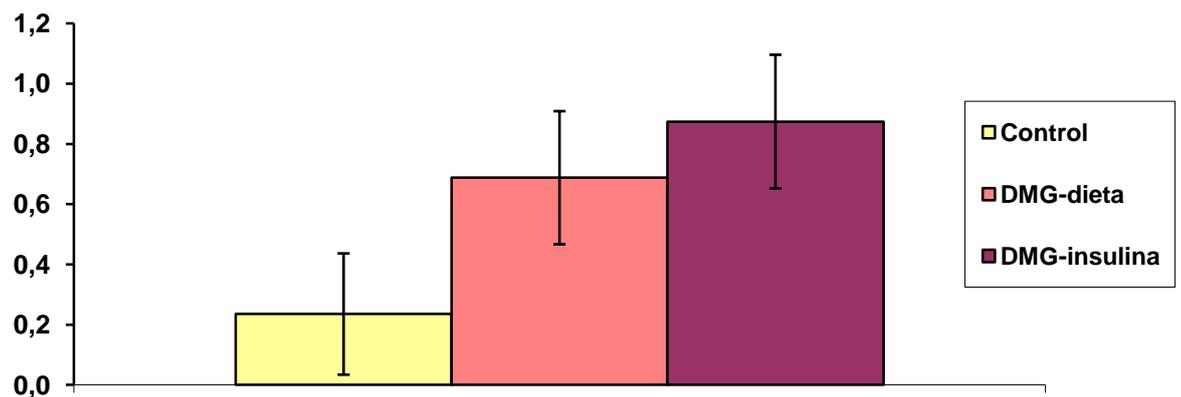


Figura 21. Z-score de la longitud del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

Otros parámetros que se midieron en los recién nacidos fueron los perímetros de cintura y cadera y la relación entre ambas medidas. Las dos medidas fueron muy similares entre los tres grupos de estudio, pero la relación cintura/cadera de los recién nacidos del grupo control fue mayor que el de los recién nacidos de ambos grupos de diabéticas, aunque sólo fueron significativas las diferencias entre el grupo control y el grupo de los recién nacidos de diabéticas en tratamiento con dieta (Figura 22). A diferencia de lo que ocurre en los adultos, en los recién nacidos y niños, el índice cintura/cadera no es un marcador de obesidad. La medida de la cintura es la más

específica para valorar la grasa abdominal en los niños, aunque no existen actualmente valores de referencia para la población infantil y menos aún en recién nacidos que se correlacionen de forma fiable con un aumento del riesgo metabólico.

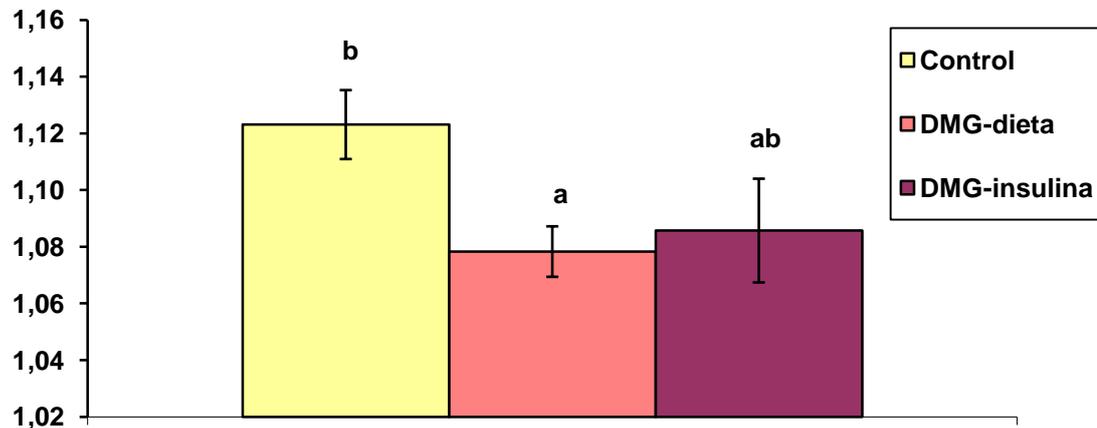


Figura 22. Índice cintura/cadera del recién nacido ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

#### 4. PLACENTA

Hemos valorado el estado placentario por la diabetes gestacional, utilizando la medida ecográfica de su grosor o espesor máximo mediante una ecografía realizada en el momento del reclutamiento y cercano al parto (Figura 23) y mediante el peso placentario tras el alumbramiento (Figura 24). En ambos valores se encontraron diferencias significativas.

Aunque el grosor placentario ecográfico en el reclutamiento fue similar en todos los grupos de pacientes, tendió a ser mayor en ambos grupos de diabéticas (controles  $35,85 \pm 1,44$ ; DMG-dieta  $36,40 \pm 1,74$ ; DMG-insulina  $39,73 \pm 2,08$ ). En el momento del parto sí se encontraron diferencias significativas ( $p=0,002$ ), siendo mayor en los dos grupos de gestantes diabéticas con respecto a los controles (Figura 23).

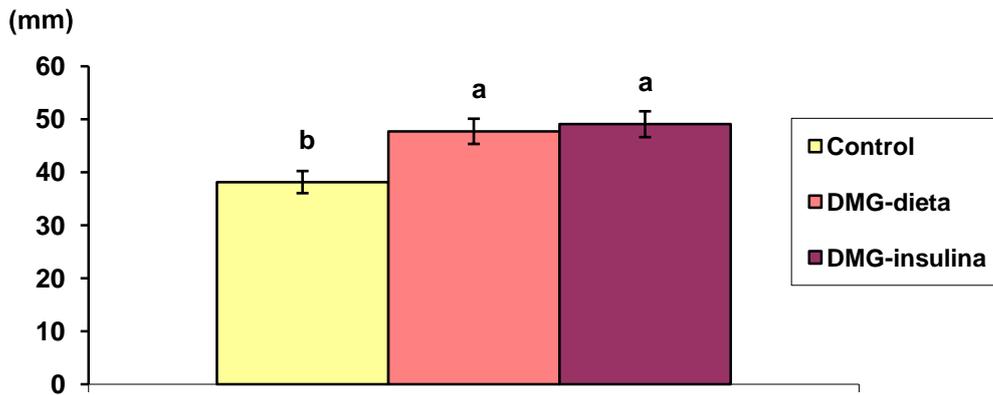


Figura 23. Medida ecográfica del grosor placentario (mm) en la ecografía realizada previa al parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

En cuanto al peso de la placenta, fue mayor en las gestantes diabéticas y especialmente en las diabéticas con insulina (Figura 24).

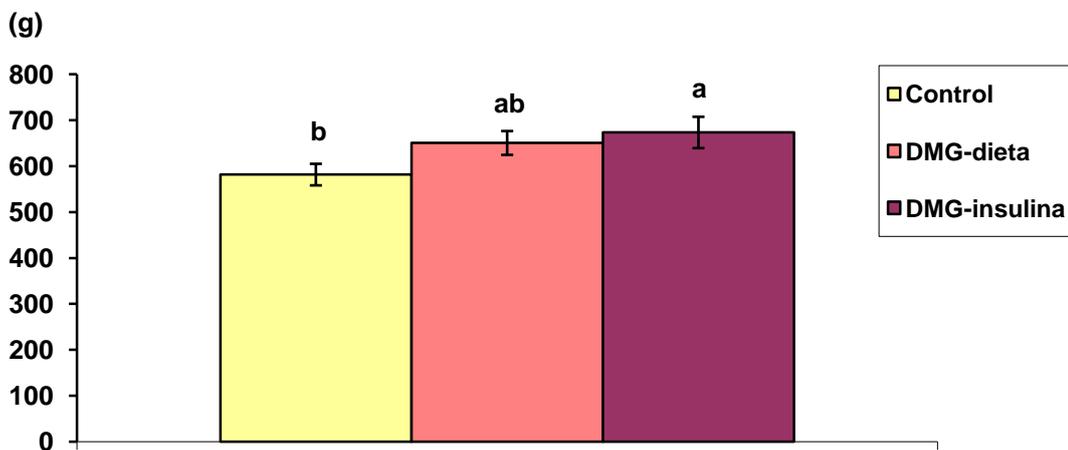


Figura 24. Peso de la placenta (g) ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

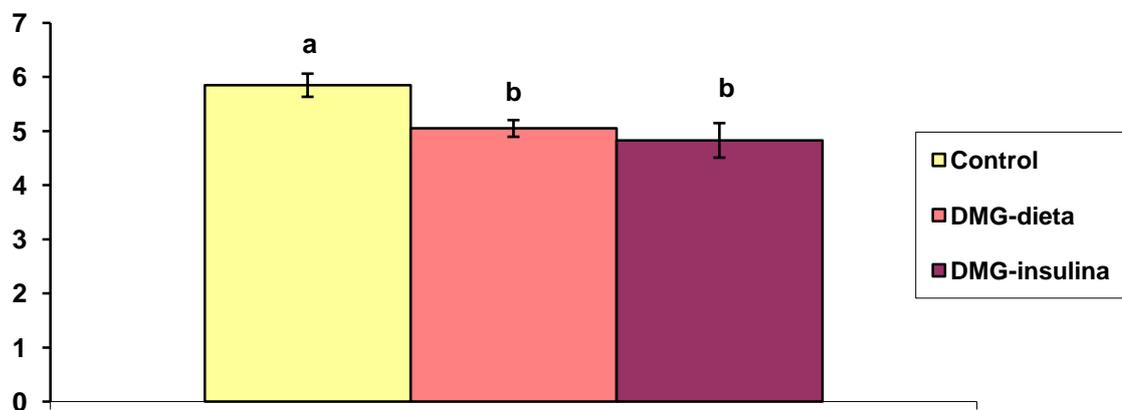
El peso placentario se correlacionó significativamente con el peso del recién nacido, así como con la medida del perímetro abdominal y su z-score y con la medida del pocket en la ecografía del parto (Tabla 13).

*Tabla 13. Correlaciones del peso placentario con la biometría fetal y peso del recién nacido.*

	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso recién nacido	<b>0,546</b>	<b>0,000</b>
CA parto	<b>0,409</b>	<b>0,001</b>
Z-score CA parto	<b>0,512</b>	<b>0,000</b>
Pocket parto	<b>0,333</b>	<b>0,006</b>

Correlaciones estadísticamente significativas para  $p < 0,05$ . CA, Circunferencia abdominal.

Además, se calculó la relación entre el peso del recién nacido y el peso placentario (Figura 25), para estimar la eficiencia de la placenta en el aporte nutricional al feto. El grupo control mostró mejor relación peso recién nacido/peso placenta con respecto a ambos grupos de diabéticas. Esto nos hace pensar que el mayor peso de la placenta de las gestantes diabéticas no se debe a un aumento en la cantidad de tejido placentario funcionante.



*Figura 25. Relación Peso recién nacido/Peso placenta ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).*

## 5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE LA MADRE Y DEL RECIÉN NACIDO EN EL MOMENTO DEL PARTO.

### 5.1. *Parámetros glucídicos*

En la Figura 26 se muestran las cifras de glucosa en suero materno en el momento del parto y suero del recién nacido (suero venoso umbilical). Como era de esperar, las cifras de glucosa en suero materno fueron significativamente mayores en ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles ( $p=0,002$ ), aunque en todos los casos se encontraban dentro de la normalidad para la glucemia en adultos. La tendencia fue a encontrar glucemias más altas en las pacientes diabéticas tratadas con insulina, seguidas de valores intermedios en las diabéticas tratadas con dieta y por último las cifras más bajas correspondieron a los controles (Figura 26). Hay que recordar que las pacientes del grupo de insulina, recibieron éste tratamiento porque no consiguieron un control glucémico adecuado sólo con la dieta. No obstante, los resultados reflejan cómo las gestantes diabéticas que inicialmente tenían más dificultad para conseguir los objetivos de control glucémico, siguieron presentando glucemias más elevadas a pesar del tratamiento con insulina.

Sin embargo, a pesar de encontrarse estas diferencias en las glucemias maternas, las cifras de glucosa en los recién nacidos (suero venoso umbilical) fueron similares entre los tres grupos, lo que evidencia la gran capacidad reguladora del feto para controlar su glucemia. No se encontraron diferencias significativas en las cifras de glucosa de suero venoso umbilical, que sólo fueron ligeramente superiores en el grupo de recién nacidos cuyas madres habían recibido insulina (Figura 26).

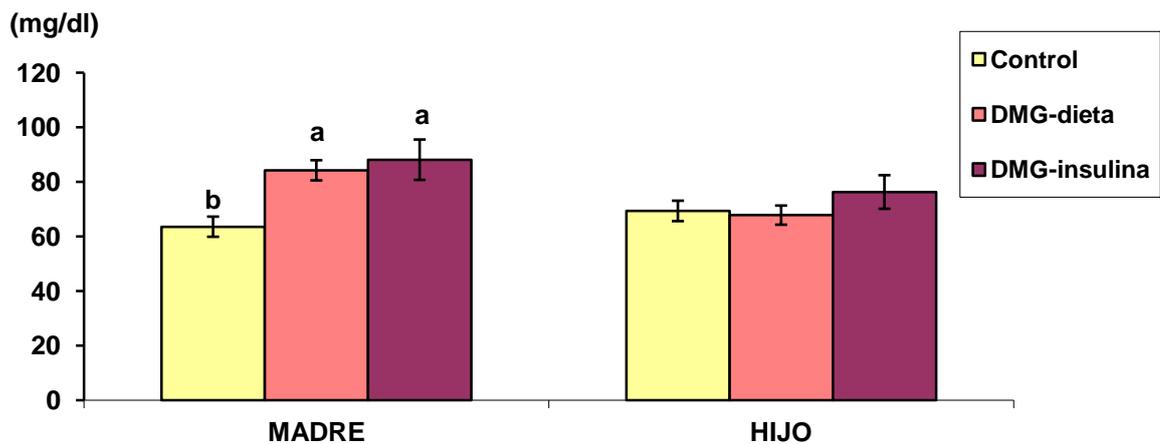


Figura 26. Glucosa en suero materno y del recién nacido (suero venoso umbilical) en el momento del parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

En cuanto a las cifras de insulina de la madre en el momento del parto (Figura 27), no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos; los valores de insulina fueron prácticamente iguales entre los controles y las diabéticas tratadas con dieta y muy superiores en el grupo de diabéticas que recibían insulina ( $p=0,067$ ), lo cual era de esperar ya que en este grupo la insulina se estaba administrando de forma exógena.

Las cifras de insulina en el recién nacido, tampoco siguieron un paralelismo con respecto a los valores maternos. La insulina es una hormona que no atraviesa la barrera placentaria, sino que es sintetizada desde fases tempranas de la gestación por el propio páncreas fetal, por tanto, las cifras de insulina en el feto y en el recién nacido no dependen directamente de los niveles de insulina en la madre. En los sujetos del presente estudio no se encontraron diferencias significativas en los niveles de insulina entre los tres grupos de recién nacidos. Los valores más altos se alcanzaron en los recién nacidos del grupo de dieta, aunque las cifras fueron muy similares en los tres grupos (Figura 27).

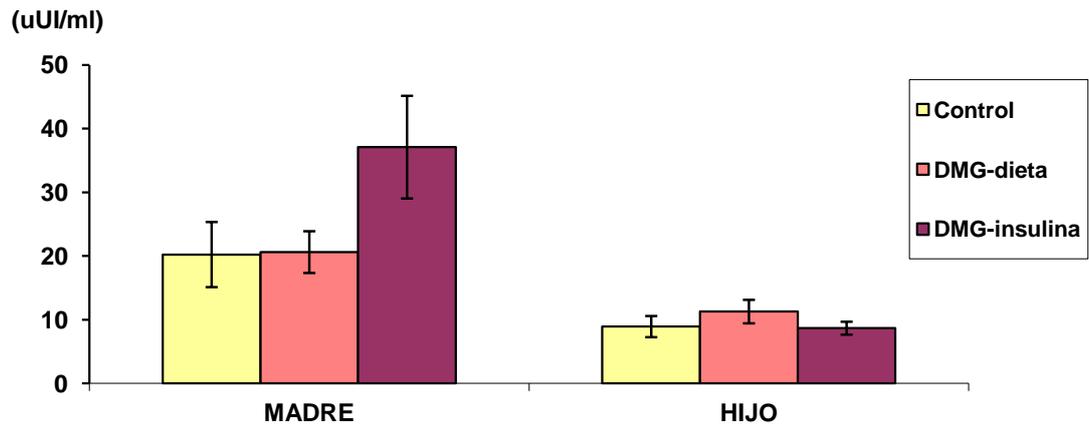


Figura 27. Insulina ( $\mu\text{UI/ml}$ ) en suero materno y del recién nacido (suero venoso umbilical) en el momento del parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

Una vez conocidos las concentraciones de glucosa e insulina, se calculó el índice HOMA de resistencia a la insulina tanto en las madres como en los recién nacidos (Figura 28). Las madres diabéticas tratadas con insulina mostraron mayor resistencia a la insulina que los controles en el momento del parto ( $p=0,039$ ) (Figura 28). En cuanto a los recién nacidos, los valores de resistencia a la insulina, fueron muy similares entre los tres grupos y no se encontraron diferencias entre ellos (Figura 28). Esto indica, que a pesar de encontrarse diferencias en estos parámetros en la madre, el feto es capaz de autorregular su metabolismo para intentar mantener su glucemia inalterada ante las fluctuaciones maternas.

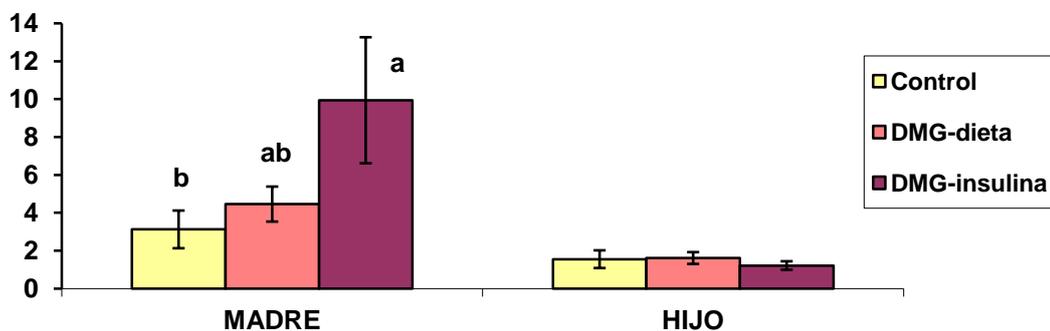


Figura 28. Índice HOMA en madres y recién nacidos ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ).

La hemoglobina glicosilada se determinó en todos los grupos de gestantes como indicador del control glucémico a largo plazo (Figura 29). No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, sin embargo las medias fueron mayores en las pacientes diabéticas con respecto a los controles. Era esperable no encontrar diferencias significativas entre las medias de los tres grupos, puesto que el tiempo de evolución de la diabetes gestacional es escaso como para producir alteraciones en la hemoglobina glicosilada que valora el control glucémico de los tres meses previos.

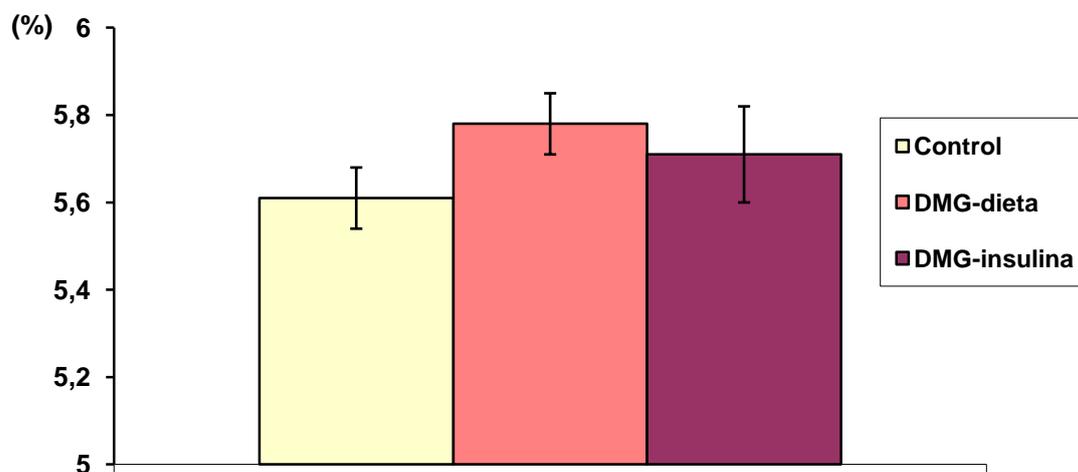


Figura 29. Hemoglobina glicosilada en suero materno en el momento del parto (%). ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

La hemoglobina glicosilada que determinamos en las gestantes es la HbA<sub>1c</sub> que es la fracción más estable del total de hemoglobina glicosilada y se origina a partir de la glicosilación de las cadenas de globina  $\beta$  de la hemoglobina A del adulto ( $\alpha_2\beta_2$ ). La hemoglobina glicosilada en suero venoso de cordón no pudo ser determinada ya que la hemoglobina fetal es mayoritariamente hemoglobina F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) y la medida de su fracción glicosilada no está estandarizada.

## 5.2. Parámetros lipídicos

Los valores correspondientes al colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol en suero materno en el momento del parto y en suero venoso de cordón se pueden observar en las Figuras 30 a 33.

La concentración plasmática de colesterol total fue similar en los tres grupos de gestantes, siendo la media ligeramente superior en el grupo control, aunque sin encontrarse diferencias significativas a este nivel (Figura 30). En los tres grupos se puede evidenciar la hipercolesterolemia fisiológica materna asociada al embarazo, con valores superiores a 200 mg/dl. En los recién nacidos, tampoco se encontraron diferencias en los valores de colesterol total entre los tres grupos estudiados (Figura 30).

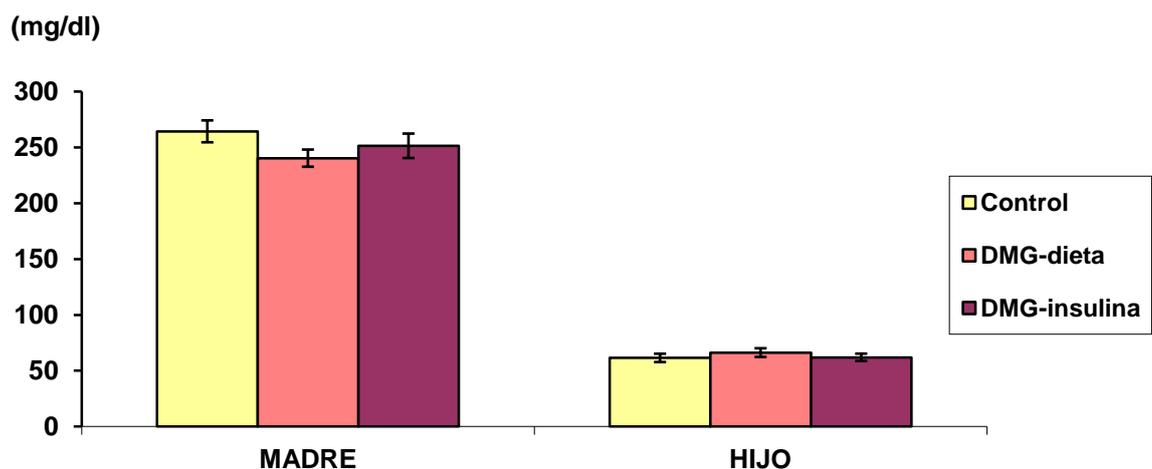


Figura 30. Colesterol total en suero materno y del recién nacido (suero venoso umbilical) en el momento del parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

En cuanto a las fracciones de colesterol, HDL-c y LDL-c, cuyos valores se recogen en las Figuras 31 y 32, tampoco se encontraron diferencias significativas ni en las madres ni en los recién nacidos. Las medias de LDL-colesterol fueron muy similares entre los grupos de madres controles y diabéticas insulinizadas y ligeramente superiores a las diabéticas tratadas con dieta. En cuanto a los valores en los recién nacidos, las medias fueron también muy parecidas en los tres grupos (Figura 31).

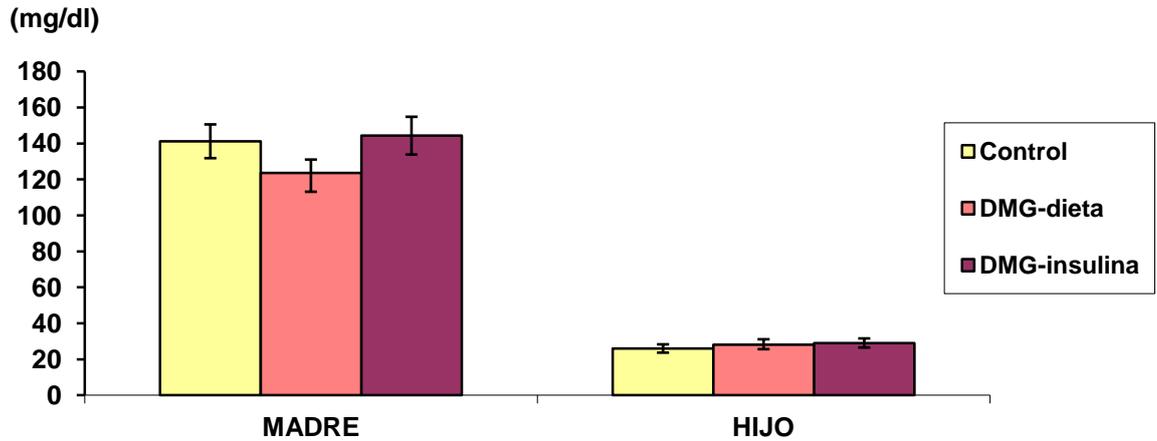


Figura 31. LDL-Colesterol en suero materno y del recién nacido (suero venoso umbilical) en el momento del parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

En los valores de HDL-colesterol, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de gestantes, aunque sí se observó una tendencia clara hacia medias más bajas, con la progresión de la enfermedad (control > DMG-dieta > DMG-insulina) ( $p=0,079$ ). En los recién nacidos, los valores volvieron a ser similares en los tres grupos (Figura 32).

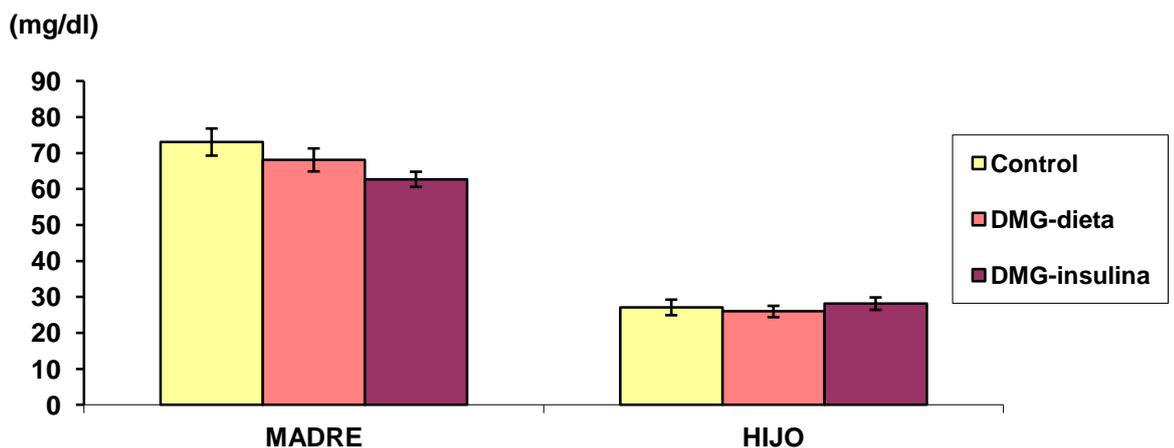


Figura 32. HDL-Colesterol en suero materno y del recién nacido (suero venoso umbilical) en el momento del parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Diferencias no significativas.

Por último, se determinaron los niveles de triglicéridos en suero (Figura 33). En las madres, los valores de los triglicéridos en el momento del parto, fueron similares en los tres grupos de estudio, pero se observa una tendencia a niveles más elevados en el grupo de gestantes diabéticas con tratamiento de insulina. Sin embargo, sorprendentemente, en los recién nacidos, ocurrió lo contrario y las cifras de triglicéridos en suero de vena umbilical fueron significativamente mayores entre los recién nacidos de madres del grupo control con respecto a los nacidos de diabéticas insulinizadas ( $p=0,015$ ). En el grupo de hijos de gestantes tratadas con dieta, se obtuvieron valores intermedios con respecto a los otros dos grupos. Así pues, la transferencia de lípidos de la madre al feto podría estar comprometida con la diabetes gestacional. Otra posibilidad es que se esté produciendo una gran captación de triglicéridos por parte del tejido adiposo fetal, lo que explicaría el aumento de la medida ecográfica de la circunferencia abdominal fetal en las diabéticas, descrita anteriormente (Figura 11).

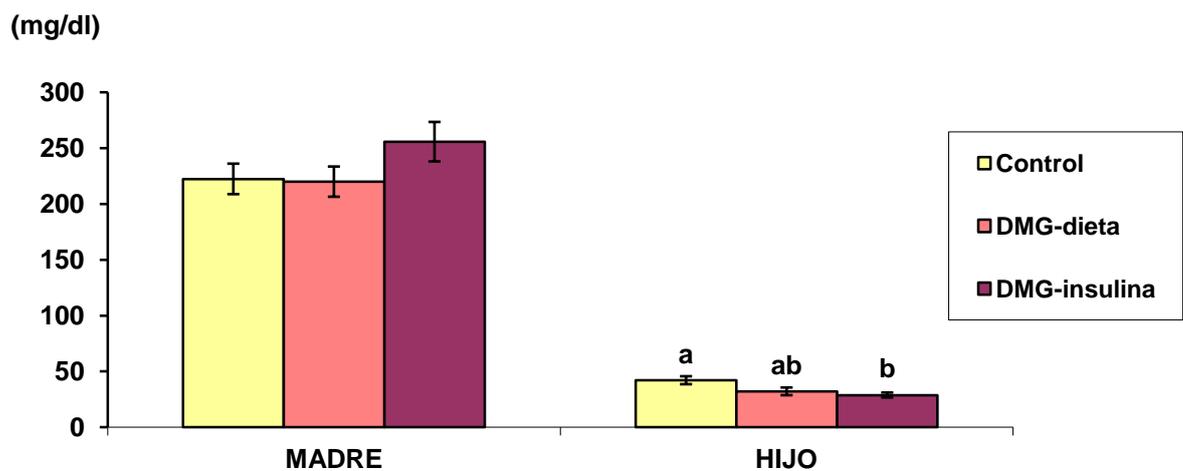


Figura 33. Triglicéridos en suero materno y del recién nacido (suero venoso umbilical) en el momento del parto ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

### 5.3. Otras determinaciones bioquímicas generales

En la tabla 14 se recogen el resto de parámetros bioquímicos determinados en suero materno en el momento del parto. Todos ellos fueron similares entre los tres

grupos del estudio, excepto los niveles de cloro, cuya concentración fue significativamente mayor en el grupo de diabéticas tratadas con dieta.

Tabla 14. Otras determinaciones bioquímicas maternas en el momento del parto.

VARIABLES	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=23)	DMG INSULINA (n=20)	p
PCR (mg/dl)	1,1 ± 0,37	0,7 ± 0,16	0,8 ± 0,17	0.621
Urea (mg/dl)	21,9 ± 1,16	21,7 ± 1,44	19,4 ± 1,02	0.289
Creatinina (mg/dl)	0,6 ± 0,02	0,6 ± 0,02	0,6 ± 0,03	0.979
Acido Úrico (mg/dl)	4,3 ± 0,2	3,8 ± 0,18	4,2 ± 0,19	0.131
Proteínas totales (g/dl)	6,5 ± 0,11	6,3 ± 0,1	6,3 ± 0,09	0.124
Albúmina (g/dl)	3,6 ± 0,08	3,5 ± 0,05	3,5 ± 0,03	0.339
Calcio (mg/dl)	9,2 ± 0,09	9 ± 0,08	9,1 ± 0,07	0.325
Fósforo (mg/dl)	4,1 ± 0,21	3,6 ± 0,17	3,7 ± 0,18	0.112
Bilirrubina total (mg/dl)	0,4 ± 0,06	0,3 ± 0,03	0,4 ± 0,04	0.449
GOT (U/L)	20,9 ± 0,98	21,4 ± 1,65	21,2 ± 1,97	0.975
GPT (U/L)	14,9 ± 1,55	18,1 ± 2,3	15,7 ± 1,78	0.476
Fosfatasa Alcalina (U/L)	188,1 ± 25,28	160,6 ± 14,14	148,1 ± 9,08	0.287
Sodio (mEq/L)	138 ± 0,48	138,2 ± 0,55	136,7 ± 0,58	0.092
Cloro (mEq/L)	103 ± 0,69 <sup>b</sup>	105,6 ± 0,48 <sup>a</sup>	102,6 ± 0,58 <sup>b</sup>	<b>0.001</b>
Potasio (mEq/L)	4,7 ± 0,19	4,3 ± 0,17	4,5 ± 0,18	0.412

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos.

En la Tabla 15 se recogen los datos correspondientes al resto de determinaciones bioquímicas en los neonatos. Todos los valores obtenidos se situaron en el rango de normalidad y no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, excepto en las determinaciones de bilirrubina total, proteínas totales y cloro.

En cuanto a la bilirrubina total, ésta fue significativamente menor en los recién nacidos del grupo control con respecto a los recién nacidos de ambos grupos de diabéticas, aunque sólo se encontraron diferencias significativas entre los controles y las diabéticas de dieta ( $p=0,045$ ) (Tabla 15). Existe una tendencia a la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos de madre diabética. Los niveles altos de insulina en estos recién nacidos provocan un aumento de eritropoyetina lo que conduce a una poliglobulia y a una mayor producción de bilirrubina por la destrucción de un mayor número de glóbulos rojos. A pesar de esto, las cifras de bilirrubina en los recién nacidos estudiados no fueron suficientemente altas como para considerar una hiperbilirrubinemia en los recién nacidos de ambos grupos de diabéticas ya que las cifras fueron inferiores a 2 mg/dl en los tres grupos (se considera hiperbilirrubinemia en el neonato cuando las cifras de bilirrubina son superiores a 5 mg/dl y hasta 2 mg/dl es normal en el momento del nacimiento). Hay que tener en cuenta también, que las muestras de suero en las que se realizaron los análisis procedían de sangre de vena umbilical (sangre fetal) y que en el feto, el exceso de bilirrubina se elimina fácilmente por vía transplacentaria hacia la circulación materna; por tanto las hiperbilirrubinemias en los recién nacidos de madres con diabetes aparecen unas horas después del nacimiento cuando el neonato no puede metabolizar el exceso de bilirrubina por sí mismo dada la inmadurez de sus sistemas enzimáticos que se encuentra además agravada en los recién nacidos de madres con diabetes.

En los valores de proteínas totales se encontraron diferencias significativas ( $p=0,037$ ) entre el grupo control y el de los recién nacidos de madre diabética controlada con dieta, siendo la media de las proteínas totales más bajas entre los controles con respecto a los dos grupos de diabéticas (Tabla 15). No obstante a pesar de existir diferencias, no podemos hablar de una hipoproteinemia en el grupo de recién nacidos de madre diabética, ya que las cifras de proteínas se encontraron en el rango de

la normalidad. Además los valores de albúmina sérica fueron también normales en los tres grupos de recién nacidos y sin diferencias entre ellos.

El ionograma fue normal en todos los recién nacidos, sin embargo en cifras de cloro fueron significativamente mayores ( $p=0,005$ ) en los neonatos del grupo de dieta con respecto a los otros dos grupos (Tabla 15).

Tabla 15. Determinaciones bioquímicas en suero de vena umbilical.

VARIABLES	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=24)	DMG INSULINA (n=21)	p
Urea (mg/dl)	21,1 ± 1,11	23 ± 1,26	20,8 ± 1,12	0,364
Creatinina (mg/dl)	0,62 ± 0,03	0,61 ± 0,04	0,62 ± 0,04	0,977
Ácido úrico (mg/dl)	4,9 ± 0,19	4,3 ± 0,2	4,7 ± 0,23	0,152
Proteínas totales (g/dl)	6,2 ± 0,11 <sup>a</sup>	5,8 ± 0,1 <sup>b</sup>	5,9 ± 0,15 <sup>ab</sup>	<b>0,037</b>
Albúmina (g/dl)	3,9 ± 0,06	3,8 ± 0,06	3,9 ± 0,1	0,310
Calcio (mg/dl)	10,7 ± 0,11	10,7 ± 0,15	10,9 ± 0,12	0,568
Fósforo (mg/dl)	6,1 ± 0,25	5,8 ± 0,2	6 ± 0,25	0,757
Bilirrubina total (mg/dl)	1,61 ± 0,1 <sup>b</sup>	1,92 ± 0,09 <sup>a</sup>	1,86 ± 0,09 <sup>ab</sup>	<b>0,045</b>
GOT (U/L)	33,1 ± 1,69	30,3 ± 2,03	39,4 ± 6,83	0,262
GPT (U/L)	12,8 ± 0,98	9,9 ± 0,9	11,7 ± 1,06	0,106
Fosfatasa Alcalina (U/L)	134,7 ± 7,84	155,7 ± 9,57	148,7 ± 8,74	0,204
Sodio (mEq/L)	135,7 ± 0,65	137,5 ± 1,1	136,7 ± 0,74	0,351
Potasio (mEq/L)	6,1 ± 0,24	5,8 ± 0,34	6,6 ± 0,47	0,246
Cloro (mEq/L)	104 ± 0,55 <sup>b</sup>	107 ± 0,64 <sup>a</sup>	104 ± 0,84 <sup>b</sup>	<b>0,005</b>

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) entre los tres grupos.

#### 5.4. Hemograma y Coagulación maternos en el momento del parto.

En las Tabla 16 se muestran los valores medios correspondientes a la hematología de las pacientes en el momento del parto. Aunque todos los valores se situaron dentro de la normalidad, se encontraron cifras significativamente menores de plaquetas en las gestantes diabéticas, especialmente en las controladas con dieta.

Tabla 16. Hemograma de la madre en el momento del parto.

VARIABLES	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=23)	DMG INSULINA (n=20)	<i>p</i>
Hematíes (x10 <sup>6</sup> /μL)	4 ± 0,05	4,1 ± 0,08	4 ± 0,08	0.746
Hemoglobina (gr/dl)	11,8 ± 0,2	12,1 ± 0,18	11,8 ± 0,29	0.436
Hematocrito (%)	35,1 ± 0,44	35,2 ± 0,56	35,2 ± 0,80	0.825
VCM (fL)	88,7 ± 0,87	88,0 ± 1,00	87,8 ± 1,21	0.825
HCM (pg/célula)	29,8 ± 0,36	30 ± 0,39	29,5 ± 0,54	0.740
CHCM (g/dl)	45,6 ± 12,06	34 ± 0,23	47 ± 13,41	0.624
ADE (%)	18 ± 2,2	15,6 ± 1,3	20,5 ± 5,81	0.643
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL)	252 ± 12,41 <sup>a</sup>	197 ± 11,15 <sup>b</sup>	215 ± 11,64 <sup>ab</sup>	<b>0.004</b>
VPM (fL)	14,1 ± 4,35	11,1 ± 0,25	10,8 ± 0,27	0.598
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL)	10035 ± 569,24	8456 ± 436,9	9410 ± 552,28	0.100

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos.

VCM, volumen corpuscular medio; HCM, hemoglobina corpuscular media; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; ADE, ancho de distribución eritrocitario.

En la Tabla 17 se muestran los datos correspondientes a la coagulación de la madre en el momento del parto. Al igual que en el hemograma, todos los datos analizados se encontraron dentro de los parámetros normales. Sólo se encontraron diferencias en los valores de fibrinógeno, que fueron algo inferiores en las gestantes diabéticas del grupo de dieta.

Tabla 17. Coagulación de la madre en el momento del parto.

VARIABLES	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=23)	DMG INSULINA (n=20)	<i>p</i>
Fibrinogeno (mg/dl)	485,4 ± 20,62 <sup>a</sup>	418,4 ± 16,24 <sup>b</sup>	479,2 ± 13,01 <sup>a</sup>	<b>0.009</b>
Tiempo de protrombina (seg)	10,5 ± 0,12	10,8 ± 0,13	10,7 ± 0,17	0.261
Actividad de protrombina (%)	98,9 ± 0,55	99 ± 0,45	98,6 ± 1,06	0.921
INR	0,93 ± 0,02	0,96 ± 0,01	0,94 ± 0,02	0.440
TTPA (seg)	27 ± 0,45	26,4 ± 0,48	26 ± 0,61	0.424
Ratio del TTPA	0,95 ± 0,02	0,96 ± 0,02	0,92 ± 0,02	0.343

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos.

INR, Ratio normalizado internacional; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activada.

## **6. PORCENTAJES DE ÁCIDOS GRASOS EN LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS: MATERNO, PLACENTARIO Y FETAL.**

En las Tablas 18, 19 y 20 se recoge el perfil de ácidos grasos en los lípidos totales del suero materno en el momento del parto, tejido placentario y suero del recién nacido (suero venoso umbilical), respectivamente.

### ***6.1. Perfil de ácidos grasos en suero materno***

En relación al suero materno (Tabla 18), las diabéticas con insulina tendieron hacia mayores concentraciones de ácidos grasos totales, pero no se encontraron diferencias en el porcentaje de ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados entre los tres grupos de embarazadas en el momento del parto. En cuanto a los ácidos grasos esenciales, tampoco encontramos diferencias significativas y solamente se evidenció una tendencia hacia cifras menores de ácido linolénico (C18:3 n-3) en las gestantes diabéticas del grupo de insulina ( $p=0,054$ ), siendo iguales los valores de ácido linoleico (C18:2 n-6) entre los tres grupos.

En los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) no se encontraron tampoco diferencias significativas entre los tres grupos, pero se observó una tendencia a porcentajes mayores en el grupo de gestantes diabéticas tratadas con dieta respecto a los controles y a las diabéticas tratadas con insulina ( $p=0,079$ ). Estas diferencias se debieron principalmente al aumento en los porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3 (AGPI-CL n-3), que fue significativamente mayor en este grupo. Dentro de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 el ácido graso mayoritario es el DHA, cuyo porcentaje fue así mismo significativamente mayor en el grupo de gestantes diabéticas tratadas con dieta con respecto a los otros dos grupos de pacientes.

Así pues, la diabetes gestacional no modificó de forma importante los porcentajes de ácidos grasos en suero materno e incluso los niveles de DHA fueron

superiores en el grupo de diabéticas tratadas con dieta con respecto a los controles, pero no en las diabéticas tratadas con insulina, por lo que los niveles de DHA plasmático maternos no parecen afectarse principalmente por esta patología.

Tabla 18. Porcentaje de ácidos grasos en lípidos totales de suero materno en el momento del parto.

% ÁCIDOS GRASOS	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=24)	DMG INSULINA (n=21)	<i>p</i>
C12 (Laúrico)	0,16 ± 0,04	0,18 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,273
C14 (Mirístico)	0,9 ± 0,08	0,9 ± 0,09	0,82 ± 0,07	0,706
C14:1	0,09 ± 0,00	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,079
C16 (Palmítico)	25,07 ± 0,38	25,15 ± 0,29	25,46 ± 0,44	0,754
C16:1 <i>trans</i>	0,16 ± 0,01 <sup>ab</sup>	0,17 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,14 ± 0,01 <sup>b</sup>	<b>0,015</b>
C16:1 n-9	0,39 ± 0,02	0,57 ± 0,08	0,56 ± 0,14	0,262
C16:1 n-7 (Palmitoleico)	1,66 ± 0,19	1,21 ± 0,1	1,43 ± 0,1	0,087
C17	0,38 ± 0,01 <sup>ab</sup>	0,42 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,37 ± 0,02 <sup>b</sup>	<b>0,020</b>
C18 (Estearico)	6,61 ± 0,17	6,64 ± 0,17	6,31 ± 0,17	0,356
C18:1 <i>trans</i>	0,26 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,305
C18:1 n-9 (Oléico)	21,55 ± 0,54	21,71 ± 0,59	21,77 ± 0,71	0,965
C18:1 n-7 (Vaccénico)	1,39 ± 0,04	1,4 ± 0,03	1,41 ± 0,03	0,915
C18:2 n-6	27,47 ± 0,66	26,23 ± 0,65	27,54 ± 0,75	0,319
C20 (Araquídico)	0,22 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,075
C18:3 n-6 (γ-Linolénico)	0,28 ± 0,03 <sup>a</sup>	0,2 ± 0,01 <sup>b</sup>	0,23 ± 0,02 <sup>ab</sup>	<b>0,034</b>
C20:1 n-9	0,27 ± 0,01 <sup>ab</sup>	0,27 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,24 ± 0,01 <sup>b</sup>	<b>0,030</b>
C18:3 n-3 (α-Linolénico)	0,3 ± 0,01	0,3 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,054
C20:2 n-6	0,32 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,31 ± 0,02	0,862

Continuación Tabla 18

C20:3 n-9	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,298
C22 (Behénico)	0,13 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,092
C20:3 n-6 (Dihomo- $\gamma$ -linoleico)	1,74 ± 0,09	1,66 ± 0,07	1,68 ± 0,09	0,778
C20:4 n-6 (Araquidónico)	5,96 ± 0,22	6,57 ± 0,24	6,27 ± 0,33	0,242
C20:5 n-3 (Eicosapentaenoico)	0,37 ± 0,04	0,63 ± 0,14	0,38 ± 0,06	0,066
C24 (Lignocérico)	0,05 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,273
C22:4 n-6	0,19 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,572
C22:5 n-6	0,26 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,077
C22:5 n-3	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,2 ± 0,01	0,116
C22:6 n-3 (Docosahexaenoico)	3,38 ± 0,16 <sup>ab</sup>	3,97 ± 0,18 <sup>a</sup>	3,29 ± 0,20 <sup>b</sup>	<b>0,020</b>
Saturados	33,53 ± 0,51	33,72 ± 0,42	33,45 ± 0,54	0,925
Monoinsaturados	25,41 ± 0,61	25,25 ± 0,64	25,52 ± 0,72	0,959
Poliinsaturados	40,64 ± 0,69	40,62 ± 0,7	40,67 ± 1	0,999
Ácidos Grasos <i>Trans</i>	0,42 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,37 ± 0,02	0,08
AGPI n-6	36,23 ± 0,65	35,37 ± 0,73	36,44 ± 0,88	0,567
AGPI n-3	4,28 ± 0,19 <sup>b</sup>	5,13 ± 0,3 <sup>a</sup>	4,14 ± 0,26 <sup>b</sup>	<b>0,014</b>
n-6/n-3	8,83 ± 0,39 <sup>a</sup>	7,40 ± 0,44 <sup>b</sup>	9,26 ± 0,43 <sup>a</sup>	<b>0,007</b>
AGPI-CL	12,47 ± 0,35	13,77 ± 0,46	12,53 ± 0,58	0,079
AGPI-CL n-6	8,48 ± 0,27	8,93 ± 0,28	8,66 ± 0,39	0,577
AGPI-CL n-3	3,99 ± 0,19 <sup>b</sup>	4,84 ± 0,3 <sup>a</sup>	3,87 ± 0,26 <sup>b</sup>	<b>0,017</b>
Ácidos Grasos Totales (mg/dl)	517,13 ± 20,8	516,19 ± 14,43	565,08 ± 18,35	0,121

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos.

Se han excluido de la tabla los ácidos grasos cuyo porcentaje fue menor de 0,01%: C13, C15:1, C17:1 n-7, C18:2 *cis*, *trans*, C21, C23, C22:2 n-6, C24:1 n-9.

## ***6.2. Perfil de ácidos grasos en tejido placentario***

Al igual que en el suero materno, la concentración total de ácidos grasos en el tejido placentario tampoco difirió por la diabetes entre los tres grupos de pacientes estudiadas (Tabla 19), aunque tendió a mayores valores en las placentas de diabéticas. No obstante, los porcentajes de ácidos grasos saturados fueron significativamente mayores en la placenta de las pacientes diabéticas del grupo de insulina con respecto al grupo de dieta, pero sin diferencias con los controles, y a la inversa para el porcentaje de ácidos grasos monoinsaturados. El aumento de los ácidos grasos monoinsaturados fue debido a los mayores porcentajes de ácido oleico (C18:1 n-9) en el grupo de diabéticas con dieta. Los porcentajes de ácidos grasos esenciales (C18:2 n-6 y C18:3 n-3) en el tejido placentario no difirieron entre controles y diabéticas.

En cuanto a los porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos, aunque el porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados de la serie n-6 (AGPI n-6) fue significativamente mayor en la placenta de las gestantes diabéticas tratadas con insulina. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3 tampoco mostraron diferencias significativas aunque la tendencia fue hacia porcentajes mayores en el grupo de diabéticas tratadas con dieta, pero sin diferencias con respecto a los controles. Así pues, los porcentajes de AGPI n-3 y DHA no cambiaron en la placenta por la diabetes gestacional e incluso tendieron a niveles mayores en el grupo de dieta respecto a los controles y a las diabéticas con insulina.

Al igual que en el suero materno, en el tejido placentario, la distribución de los ácidos grasos tampoco se vio significativamente alterada por la diabetes gestacional y de nuevo las concentraciones de los distintos ácidos grasos se mantuvieron relativamente estables en las pacientes diabéticas.

Tabla 19. Porcentaje de ácidos grasos en lípidos totales del tejido placentario.

% ÁCIDOS GRASOS	CONTROL (n=25)	DMG DIETA (n=24)	DMG INSULINA (n=21)	<i>p</i>
C12 (Laúrico)	0,11 ± 0,01	0,1 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,534
C14 (Mirístico)	0,02 ± 0,02	0,02 ± 0,02	0 ± 0,00	0,662
C14:1	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,02 ± 0,00	0,620
C16 (Palmítico)	23,95 ± 0,21	23,63 ± 0,15	24,27 ± 0,22	0,084
C16:1 <i>trans</i>	0,12 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,11 ± 0,00 <sup>ab</sup>	0,10 ± 0,00 <sup>b</sup>	<b>0,009</b>
C16:1 n-9	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,158
C16:1 n-7 (Palmitoleico)	0,51 ± 0,03	0,48 ± 0,04	0,43 ± 0,03	0,283
C17	0,43 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,325
C18 (Estearico)	12,60 ± 0,11	12,35 ± 0,19	12,72 ± 0,16	0,253
C18:1 <i>trans</i>	0,19 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,17 ± 0,01 <sup>ab</sup>	0,16 ± 0,01 <sup>b</sup>	<b>0,010</b>
C18:1 n-9 (Oleico)	9,47 ± 0,24 <sup>ab</sup>	10,22 ± 0,50 <sup>a</sup>	8,92 ± 0,24 <sup>b</sup>	<b>0,043</b>
C18:1 n-7 (Vaccénico)	1,44 ± 0,02	1,52 ± 0,03	1,46 ± 0,03	0,069
C18:2 n-6 (Linoleico)	10,93 ± 0,22	10,81 ± 0,32	10,58 ± 0,3	0,680
C20 (Araquídico)	0,30 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,26 ± 0,01 <sup>b</sup>	0,29 ± 0,01 <sup>ab</sup>	<b>0,010</b>
C18:3 n-6 (γ-Linolénico)	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,00	0,11 ± 0,00	0,278
C20:1 n-9	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,067
C18:3 n-3 (α-Linolénico)	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,00	0,384
C20:2 n-6	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,02	0,49 ± 0,01	0,939
C20:3 n-9	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,422
C22 (Behénico)	0,15 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,12 ± 0,00 <sup>b</sup>	0,12 ± 0,01 <sup>b</sup>	<b>0,002</b>
C20:3 n-6 (Dihomo-γ-linoleico)	5,43 ± 0,22	5,15 ± 0,21	5,44 ± 0,17	0,516

Continuación Tabla 19

C20:4 n-6 (Araquidónico)	22,72 ± 0,38	22,45 ± 0,42	23,77 ± 0,52	0,099
C20:5 n-3 (Eicosapentaenoico)	0,17 ± 0,02 <sup>b</sup>	0,27 ± 0,04 <sup>a</sup>	0,17 ± 0,03 <sup>b</sup>	<b>0,022</b>
C22:4 n-6	1,42 ± 0,04	1,33 ± 0,05	1,34 ± 0,04	0,262
C22:5 n-6	0,82 ± 0,05	0,71 ± 0,03	0,75 ± 0,05	0,191
C22:5 n-3	0,66 ± 0,02	0,70 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,472
C22:6 n-3 (Docosahexaenoico)	7,22 ± 0,23	7,81 ± 0,37	7,02 ± 0,24	0,148
Saturados	37,55 ± 0,19 <sup>ab</sup>	36,90 ± 0,25 <sup>b</sup>	37,91 ± 0,28 <sup>a</sup>	<b>0,016</b>
Monoinsaturados	11,87 ± 0,26 <sup>ab</sup>	12,71 ± 0,57 <sup>a</sup>	11,24 ± 0,28 <sup>b</sup>	<b>0,046</b>
Poliinsaturados	50,27 ± 0,27	50,11 ± 0,51	50,59 ± 0,4	0,709
Ácidos Grasos <i>Trans</i>	0,31 ± 0,01 <sup>a</sup>	0,28 ± 0,01 <sup>ab</sup>	0,25 ± 0,01 <sup>b</sup>	<b>0,003</b>
AGPI n-6	41,93 ± 0,31 <sup>ab</sup>	41,03 ± 0,42 <sup>b</sup>	42,48 ± 0,37 <sup>a</sup>	<b>0,028</b>
AGPI n-3	8,19 ± 0,25	8,92 ± 0,38	7,97 ± 0,26	0,078
n-6/n-3	5,25 ± 0,18	4,80 ± 0,22	5,44 ± 0,18	0,071
AGPI-CL	38,94 ± 0,42	38,91 ± 0,72	39,63 ± 0,56	0,623
AGPI-CL n-6	30,88 ± 0,43	30,12 ± 0,52	31,79 ± 0,51	0,070
AGPI-CL n-3	8,06 ± 0,25	8,79 ± 0,38	7,85 ± 0,26	0,086
Ácidos Grasos Totales (mg/g)	8326 ± 223,34	9015 ± 269,96	8515 ± 241,77	0,123

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos.

Se han excluido de la tabla los ácidos grasos cuyo porcentaje fue menor de 0,01%: C13, C15:1, C17:1 n-7, C18:2 *cis,trans*, C21, C23, C24, C22:2 n-6, C22:1 n-9, C24:1 n-9.

### 6.3. Perfil de ácidos grasos en suero de vena umbilical.

A pesar de la similitud entre los perfiles de ácidos grasos en el suero materno y en el tejido placentario entre los tres grupos, en el suero de vena umbilical sí que se observaron diferencias significativas en el perfil de ácidos grasos entre los recién nacidos de madres diabéticas y los controles, como se representa en la Figura 34. Además, en la tabla 20, se recogen los porcentajes de ácidos grasos en suero de vena umbilical de los tres grupos de estudio.

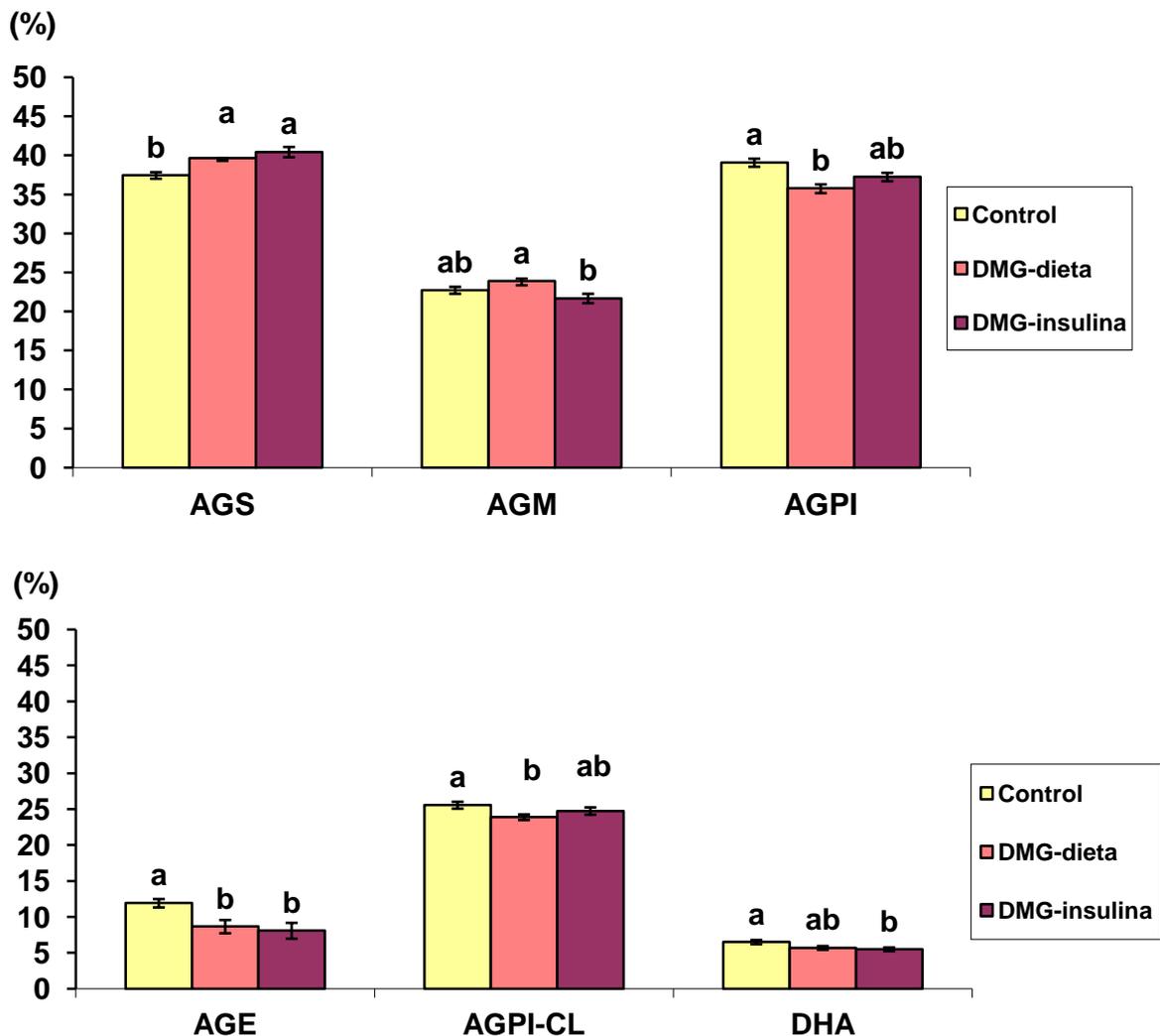


Figura 34. Porcentajes de ácidos grasos en suero venoso umbilical ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). AGS, ácidos grasos saturados; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; AGE, ácidos grasos esenciales; AGPI-CL, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; DHA, ácido docosahexaénoico.

En suero venoso umbilical, la cantidad total de ácidos grasos fue significativamente menor en los dos grupos de diabéticas que en los controles, lo que concuerda con los menores valores de triglicéridos en el suero de estos recién nacidos de madres con DMG (Figura 33). Esto apoya la idea de la captación de ácidos grasos por el tejido adiposo fetal o incluso una disminución en la transferencia placentaria de ácidos grasos de la madre al feto.

Los ácidos grasos saturados (AGS) fueron significativamente mayores en suero de la vena umbilical de los recién nacidos de ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles. Esto fue debido a los mayores porcentajes de ácido palmítico (C16) y ácido esteárico (C18) en suero venoso umbilical (Tabla 20). En cuanto a los ácidos grasos monoinsaturados (AGM) no se encontró una diferencia clara debida a la diabetes; los porcentajes de ácido oleico (C18:1 n-9) fueron significativamente mayores en el grupo de diabéticas con dieta pero no se encontraron diferencias entre los controles y el grupo de diabéticas insulinizadas (Tabla 18). Los AGS y AGM pueden ser sintetizados por el feto a partir de glucosa, lo que podría explicar el alto porcentaje de estos ácidos grasos en los recién nacidos de madre con diabetes gestacional.

Sin embargo, para los ácidos grasos que han de ser aportados al feto a través del transporte placentario: ácidos grasos esenciales, poliinsaturados y poliinsaturados de cadena larga (AGE, AGPI y AGPI-CL), se observó una disminución de sus porcentajes en suero venoso umbilical (Figura 35), especialmente en los de la serie n-3 (DHA), en los recién nacidos de los dos grupos de gestantes diabéticas, siendo las diferencias significativas para todos ellos, lo que podría sugerir una alteración en el transporte placentario de estos ácidos grasos provocado por la diabetes materna durante la gestación. Los porcentajes de C18:2 n-6 (ácido linoleico), C22:4 n-6 y C22:6 n-3 (DHA), disminuyeron significativamente en la suero venoso umbilical de ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles (Tabla 20). Además se evidenció un aumento del cociente n-6/n-3 con la diabetes ( $p=0,056$ ).

Tabla 20. Porcentaje de ácidos grasos en lípidos totales de suero de vena umbilical.

<b>% ÁCIDOS GRASOS</b>	<b>CONTROL (n=25)</b>	<b>DMG DIETA (n=23)</b>	<b>DGM INSULINA (n=20)</b>	<b>p</b>
C12 (Laúrico)	0,22 ± 0,09 <sup>b</sup>	0,52 ± 0,1 <sup>a</sup>	0,06 ± 0,04 <sup>b</sup>	<b>0,002</b>
C14 (Mirístico)	1,03 ± 0,07 <sup>b</sup>	1,34 ± 0,08 <sup>a</sup>	0,94 ± 0,06 <sup>b</sup>	<b>0,001</b>
C14:1	0,29 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,27 ± 0,03	0,928
C16 (Palmítico)	24,37 ± 0,28 <sup>b</sup>	25,79 ± 0,26 <sup>a</sup>	25,73 ± 0,33 <sup>a</sup>	<b>0,001</b>
C16:1 <i>trans</i>	0,32 ± 0,03	0,30 ± 0,04	0,29 ± 0,02	0,756
C16:1 n-9	0,82 ± 0,04	0,90 ± 0,06	0,73 ± 0,04	0,063
C16:1 n-7 (Palmitoleico)	2,66 ± 0,08 <sup>b</sup>	3,04 ± 0,13 <sup>a</sup>	2,64 ± 0,09 <sup>b</sup>	<b>0,013</b>
C17	0,67 ± 0,02	0,67 ± 0,02	0,69 ± 0,03	0,814
C18 (Esteárico)	10,22 ± 0,22 <sup>b</sup>	10,50 ± 0,24 <sup>b</sup>	12,07 ± 0,35 <sup>a</sup>	<b>0,000</b>
C18:1 <i>trans</i>	0,44 ± 0,04	0,36 ± 0,04	0,36 ± 0,03	0,211
C18:1 n-9 (Oleico)	16,20 ± 0,37 <sup>ab</sup>	16,81 ± 0,4 <sup>a</sup>	15,26 ± 0,49 <sup>b</sup>	<b>0,050</b>
C18:1 n-7 (Vaccénico)	2,41 ± 0,07	2,52 ± 0,07	2,37 ± 0,08	0,371
C18:2 n-6 (Linoleico)	12,06 ± 0,36 <sup>a</sup>	10,40 ± 0,45 <sup>b</sup>	11,14 ± 0,29 <sup>ab</sup>	<b>0,008</b>
C20 (Araquídico)	0,61 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,67 ± 0,02	0,276
C18:3 n-6 (γ-Linolénico)	0,60 ± 0,03	0,57 ± 0,04	0,56 ± 0,02	0,607
C20:1 n-9	0,31 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,26 ± 0,03	0,510
C18:3 n-3 (α-Linolénico)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,04	0,28 ± 0,04	0,524
C20:2 n-6	0,42 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,45 ± 0,06	0,394
C20:3 n-9	0,52 ± 0,03	0,60 ± 0,05	0,50 ± 0,03	0,165
C22 (Behénico)	0,30 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,22 ± 0,02 <sup>b</sup>	0,23 ± 0,03 <sup>ab</sup>	<b>0,057</b>
C20:3 n-6 (Dihomo-γ-linoleico)	3,13 ± 0,11	3,12 ± 0,08	3,11 ± 0,11	0,997
C22:1 n-9 (Erúcico)	0,04 ± 0,02 <sup>b</sup>	0,02 ± 0,02 <sup>b</sup>	0,15 ± 0,05 <sup>a</sup>	<b>0,005</b>

Continuación Tabla 20

C20:4 n-6 (Araquidónico)	13,29 ± 0,33	12,65 ± 0,25	13,74 ± 0,4	0,089
C20:5 n-3 (Eicosapentaenoico)	0,49 ± 0,05	0,52 ± 0,05	0,43 ± 0,04	0,467
C24 (Lignocérico)	0,02 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,03	0,08
C22:4 n-6	0,63 ± 0,02 <sup>a</sup>	0,55 ± 0,03 <sup>b</sup>	0,55 ± 0,02 <sup>b</sup>	<b>0,015</b>
C22:5 n-6	0,68 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,278
C22:5 n-3	0,41 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,210
C22:6 n-3 (Docosahexaenoico)	6,51 ± 0,29 <sup>a</sup>	5,70 ± 0,26 <sup>ab</sup>	5,51 ± 0,26 <sup>b</sup>	<b>0,029</b>
Saturados	37,44 ± 0,42 <sup>b</sup>	39,66 ± 0,34 <sup>a</sup>	40,44 ± 0,66 <sup>a</sup>	<b>0,000</b>
Monoinsaturados	22,72 ± 0,44 <sup>ab</sup>	23,88 ± 0,51 <sup>b</sup>	21,68 ± 0,6 <sup>a</sup>	<b>0,019</b>
Poliinsaturados	39,08 ± 0,52 <sup>a</sup>	35,79 ± 0,61 <sup>b</sup>	37,24 ± 0,54 <sup>ab</sup>	<b>0,000</b>
Ácidos Grasos <i>Trans</i>	0,76 ± 0,06	0,67 ± 0,07	0,65 ± 0,04	0,357
AGPI n-6	30,81 ± 0,34 <sup>a</sup>	28,29 ± 0,54 <sup>b</sup>	30,17 ± 0,46 <sup>a</sup>	<b>0,000</b>
AGPI n-3	7,75 ± 0,34 <sup>a</sup>	6,90 ± 0,28 <sup>ab</sup>	6,57 ± 0,29 <sup>b</sup>	<b>0,029</b>
n-6/n-3	4,13 ± 0,15	4,22 ± 0,18	4,73 ± 0,21	0,056
AGPI-CL	25,56 ± 0,48 <sup>a</sup>	23,89 ± 0,39 <sup>b</sup>	24,75 ± 0,51 <sup>ab</sup>	<b>0,038</b>
AGPI-CL n-6	18,14 ± 0,39	17,31 ± 0,25	18,46 ± 0,41	0,089
AGPI-CL n-3	7,41 ± 0,33 <sup>a</sup>	6,58 ± 0,27 <sup>ab</sup>	6,29 ± 0,28 <sup>b</sup>	<b>0,028</b>
Ácidos Grasos Totales (mg/dl)	184,07 ± 9,43 <sup>a</sup>	145,79 ± 4,48 <sup>b</sup>	155,27 ± 5,67 <sup>b</sup>	<b>0,001</b>

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los tres grupos.

Se han excluido de la tabla los ácidos grasos cuyo porcentaje fue menor de 0,01%: C13, C15:1, C17:1 n-7, C18:2 *cis,trans*, C21, C23, C22:2 n-6, C24:1 n-9.

En la Figura 35 se representa de forma esquemática las diferencias observadas en el porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3 en el suero materno, placenta y suero venoso umbilical. A pesar de los valores constantes tanto en suero materno como en tejido placentario, los porcentajes de AGPI-CL de la serie n-3 disminuyeron significativamente en suero venoso umbilical. Por lo tanto, nuestros resultados, sugieren que la diabetes gestacional modifica la estructura placentaria y disminuye los niveles de ácidos grasos poliinsaturados n-3 en suero fetal. Además, estos resultados no excluyen la mayor captación de ácidos grasos por el tejido adiposo fetal.

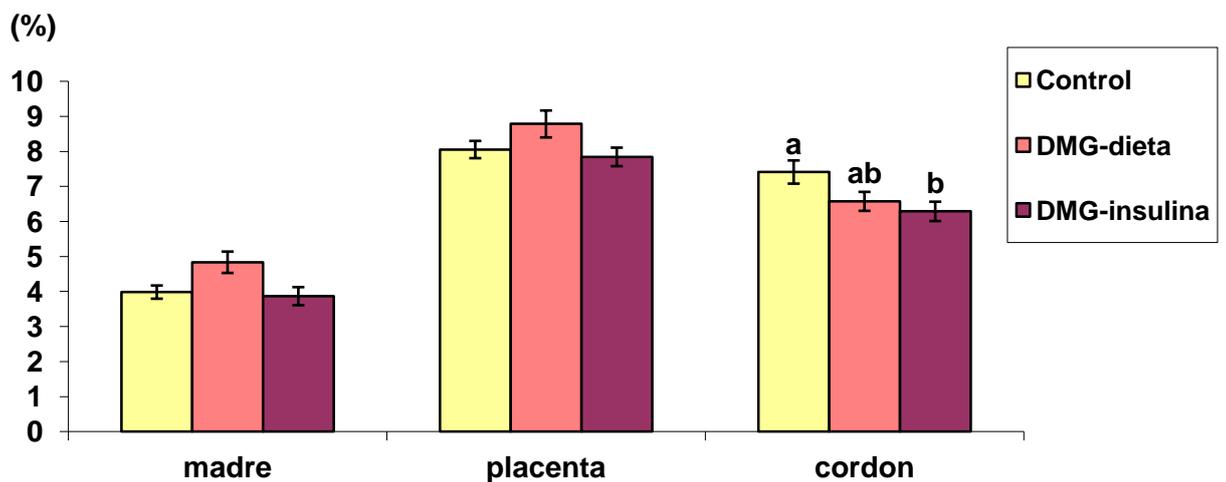


Figura 35. Porcentajes de AGPI-CL en suero materno, tejido placentario y suero de vena umbilical ( $\bar{x} \pm eem$ ). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).



# Discusión



---

# DISCUSIÓN

## 1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS DE LA MADRE Y EL RECIÉN NACIDO

Existe un gran interés por el estudio de la relación existente entre las medidas antropométricas maternas y el crecimiento fetal durante la gestación normal y más aún en gestaciones complicadas, ya que las variables antropométricas de la madre y el niño se ven afectadas por determinadas alteraciones metabólicas durante el embarazo, tales como la diabetes gestacional (DMG) y la obesidad. Estas alteraciones influyen, no sólo en el peso neonatal, sino que también van a tener repercusiones a largo plazo, determinando el crecimiento y la composición corporal de los niños en la edad escolar (351;352).

En cuanto a las medidas antropométricas de la madre, las más estudiadas son el peso y el IMC antes del embarazo y su evolución a lo largo del mismo. Existen otras medidas corporales relacionadas con alteraciones metabólicas en el adulto, como el perímetro de cintura y cadera y la relación entre ambos (índice cintura/cadera). Sin embargo, la dificultad de la medida de estos perímetros durante la gestación por la situación y presentación fetal, así como por la cantidad de líquido amniótico, limita la validez de estas medidas como marcador del grado de obesidad en las mujeres embarazadas, siendo mucho más útil durante el embarazo la utilización del IMC para valorar el grado de obesidad materna (353).

En nuestro estudio, reclutamos a las pacientes al principio del tercer trimestre y obtuvimos los datos del peso pregestacional, peso en el reclutamiento y peso en el momento del parto. Todos los datos de peso e IMC de nuestras pacientes (pregestacional, reclutamiento y parto) fueron significativamente mayores en las pacientes con DMG, especialmente en aquellas que precisaron insulina (Tabla 5). Sin embargo, el incremento de peso durante el embarazo fue menor en las pacientes diabéticas en comparación con los controles, probablemente porque estuvieron sometidas a una restricción calórica (tratamiento dietético de la DMG). Incluso, la

ganancia de peso durante el tercer trimestre, fue significativamente menor en las diabéticas insulinizadas. Estos datos concuerdan con los recogidos previamente por otros autores en los que, las pacientes con DMG a pesar de tener mayores pesos al inicio de la gestación, experimentaron una ganancia de peso menor con respecto a los controles debido al tratamiento que probablemente modifica sus hábitos dietéticos durante la segunda mitad del embarazo tras ser diagnosticadas de DMG (341;354).

En numerosos estudios se ha correlacionado el peso materno pregestacional con el peso del recién nacido y se ha demostrado asociación entre una excesiva ganancia de peso durante el embarazo con un elevado peso neonatal, macrosomía y fetos grandes para su edad gestacional (355-357). Nuestros resultados también corroboran esta asociación, y así, el peso pregestacional de la madre se correlacionó significativamente con el peso materno en el momento del reclutamiento ( $r = 0,497$ ;  $p=0,000$ ), con el peso materno en el momento del parto ( $r = 0,933$ ;  $p = 0.000$ ), aunque su relación con el peso del recién nacido fue menor, aunque significativa ( $r = 0,318$ ;  $p = 0.007$ ). De igual manera, el peso materno pregestacional también se relacionó con el grado de obesidad del neonato, a través de la medida de la circunferencia abdominal en la ecografía (z-score del CA), tanto la realizada en el momento del reclutamiento ( $r = 0,240$ ;  $p = 0,040$ ), como en la ecografía previa al parto ( $r = 0,197$ ;  $p = 0,097$ ). La misma evidencia que defiende la asociación entre la ganancia de peso excesiva y la macrosomía, revela también una asociación entre la escasa ganancia de peso durante el embarazo y el bajo peso al nacimiento (pequeño para edad gestacional) (358).

En las pacientes con DMG hay discrepancias acerca de si el peso fetal se correlaciona igual que en las gestantes normales con el peso y la ganancia de peso maternos. Según Catalano (342), en la DMG el peso fetal no está correlacionado con la ganancia de peso de la madre sino más bien con otros factores del metabolismo materno como la sensibilidad a la insulina antes del embarazo. Sin embargo, Ouzonnien JG (340) defiende que en las pacientes con DMG, el peso pregestacional y la ganancia de peso durante el embarazo son factores independientes para el desarrollo de sobrecrecimiento fetal y macrosomía. Además, cuando en un mismo embarazo se combinan obesidad y DMG, se produce un empeoramiento de los resultados perinatales,

independientemente del grado de obesidad y del tratamiento empleado para la DMG (258;359;360).

En el presente estudio, el z-score del peso al nacimiento se correlacionó en las diabéticas, con los niveles de insulina ( $r = 0,370$ ;  $p = 0,019$ ) y HOMA maternos ( $r = 0,377$ ;  $p = 0,017$ ) en el momento del reclutamiento, pero no en el parto. Así pues, el tratamiento para reducir las hiperglucemias maternas amortiguó esta asociación en el momento del parto. Además, la analítica en el momento del parto, no siempre se realizó tras un periodo de ayuno, lo que podría haber influido en los resultados de la glucemia. Con respecto al grupo de los controles, no encontramos asociación entre el peso del recién nacido y los niveles séricos maternos de insulina y HOMA ni en el momento del reclutamiento ni tampoco en el parto. De este modo, creemos que la resistencia a la insulina al principio del tercer trimestre es otro factor predictor del peso del recién nacido.

En los recién nacidos de nuestro estudio, no se obtuvieron inicialmente diferencias en los pesos entre los tres grupos de estudio (Figura 16). Sin embargo, como la edad gestacional fue mayor para los controles (Figura 15), se decidió ajustar el peso neonatal por edad gestacional mediante z-score. Los valores de z-score de peso tendieron a ser mayores en los hijos de madres con DMG y mayor entre los de insulina que en los de dieta, aunque las diferencias no fueron significativas (Figura 17). Así pues, el mayor peso en estos niños puede deberse tanto al mayor peso pregestacional de sus madres, así como a la DMG.

La macrosomía asociada a la DMG es el resultado de una alteración en la composición corporal, a expensas de un aumento de los depósitos de grasa en estos niños en el momento del nacimiento (361;362). Por esto, es fácil entender que a su vez, la macrosomía y el ser hijo de madre con DMG, predigan un aumento del riesgo de sobrepeso y obesidad en la adolescencia (203). Según Boney (200), los niños macrosómicos que han estado expuestos a un ambiente intrauterino de DMG o de obesidad, tienen también mayor riesgo de síndrome metabólico a lo largo de la edad infantil. La importancia de este hecho radica en que esta afectación en la descendencia

es una forma de perpetuar el círculo de la obesidad, la resistencia a la insulina y sus consecuencias, a lo largo de las sucesivas generaciones.

En las pacientes con DMG, la ecografía durante el tercer trimestre puede mostrar un aumento de la circunferencia abdominal en aquellos fetos que son grandes para su edad gestacional en comparación con aquellos que tienen un crecimiento normal a pesar de la DMG, por lo que la ecografía es una herramienta importante en la evaluación y seguimiento obstétrico de este tipo de pacientes (363). En nuestro caso, tal y como se muestra en la Figura 11, obtuvimos una tendencia hacia mayores perímetros abdominales en los fetos con DMG (control<dieta<insulina) en la ecografía realizada antes del parto y la diferencia fue casi significativa ( $p = 0,071$ ). Por tanto, nuestros resultados indican que a pesar de que los hijos de madres con DMG no presentaron diferencias en cuanto a su peso al nacimiento gracias al tratamiento realizado, si presentaban una tendencia hacia mayores depósitos de grasa abdominal con respecto a los niños nacidos de madres del grupo control.

## 2. PLACENTA

Al igual que existe una alteración en el crecimiento fetal con la DMG, la placenta se encuentra en el mismo ambiente intrauterino y por tanto también experimenta alteraciones en su formación, estructura y función. Estas alteraciones podrían estar relacionadas con un déficit en la oxigenación del feto y cambios en el transporte transplacentario de los nutrientes (364;365), aumentando la disponibilidad de muchos de ellos al feto y ocasionando el sobrecrecimiento fetal (366).

Existen varias medidas para valorar el estado placentario en la DMG. Nosotros utilizamos el peso de la placenta tras el parto y la medida de su grosor en la ecografía antes del parto. Las pacientes con DMG tuvieron placentas significativamente mayores en ambas medidas con respecto a los controles (Figuras 23 y 24). Estos resultados coinciden con la bibliografía en la que se ha descrito que en las pacientes con DMG la placenta tiene un peso y un tamaño mayor que en pacientes sanas (343).

El aumento en el peso placentario en las pacientes diabéticas se ha asociado principalmente a cambios a nivel histológico, principalmente a fenómenos de hiperproliferación e hipervascularización. En estas placentas la distancia entre la circulación materna y la fetal está aumentada debido a un aumento de la superficie entre las vellosidades coriales, así como al mayor grosor de la membrana basal del sincitiotrofoblasto por un depósito aumentado de colágeno tipo IV a este nivel. El estroma entre las vellosidades se encuentra edematoso y hay un aumento de las células de Hofbauer (macrófagos placentarios encargados de la síntesis de leptina, TNF- $\alpha$  e interleukinas), lo que va a modificar la función metabólica y endocrina de estas placentas (367). También se describe un aumento de la superficie capilar por fenómenos de neoformación vascular y una mayor penetración de estos vasos dentro de las vellosidades. Este fenómeno de hipervascularización es provocado por factores proangiogénicos cuya síntesis aumenta por la hipoxia relativa (leptina, VEGF, FGF 2), y serviría para compensar la alteración en la difusión materno-fetal de algunos nutrientes, especialmente de oxígeno, que ocurre en estas pacientes. Todas estas sustancias proinflamatorias pueden inducir cambios en la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico y de aminoácidos, produciendo cambios tanto en el número de transportadores como en la afinidad enzimática (365).

Aunque en las pacientes con DMG se produce un aumento tanto del peso de la placenta como del feto, el aumento de peso es más pronunciado a nivel placentario que fetal, por lo que la relación peso placentario/peso fetal está aumentado en las pacientes diabéticas con respecto a la gestación normal (343;368). En nuestras pacientes, obtuvimos una progresión en el ratio peso placentario/peso fetal (control<dieta<insulina) (Figura 25). La “placentomegalia” se ha correlacionado con la macrosomía fetal por otros autores y en nuestro estudio corroboramos que el peso placentario se correlaciona con el peso del recién nacido ( $r = 0,546$ ;  $p = 0,000$ ) y con la medida de la circunferencia abdominal en la ecografía realizada en el momento del parto ( $r = 0,409$ ;  $p = 0,001$ ), así como con la medida ecográfica del líquido amniótico o pocket ( $r = 0,333$ ;  $p = 0,006$ ). Así pues, existe una estrecha relación entre el peso fetal y el placentario, aunque actualmente no es posible determinar si el peso excesivo de la placenta es la causa o la consecuencia del sobrepeso fetal (367). Queda por dilucidar si los cambios en la estructura placentaria en la DMG ocurren de forma primaria como una

respuesta de la placenta al ambiente diabético o si por el contrario son secundarios a las alteraciones fetales que produce la diabetes en la madre. Además, estos cambios podrían ser un mecanismo que protegiera al feto de alteraciones en su desarrollo o bien, desencadenar un aumento en la morbi-mortalidad fetal (369). El menor ratio placenta/feto en las gestaciones con DMG nos indica además que el aumento de masa placentaria no es efectivo para efectuar el transporte de nutrientes al feto, ya que ambos parámetros no se incrementan paralelamente y parece estar relacionado con el exceso de glucosa, más que con un aumento en la transferencia de otros nutrientes esenciales como los ácidos grasos al feto.

En la ecografía que realizamos a las pacientes unos días antes del parto, se valoró el grosor placentario máximo y encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de diabéticas con respecto a los controles. El aumento del grosor en las placentas en estas pacientes valorado en la ecografía del tercer trimestre, se ha descrito como un marcador para realizar screening ecográfico de la DMG (370) junto a otros parámetros ecográficos. El screening ecográfico de la DMG se ha propuesto como alternativa al test de O'Sullivan, aunque actualmente sólo puede utilizarse como una herramienta accesoria para el screening de esta patología, así como para valorar el sobrecrecimiento placentario y fetal (369).

### **3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE LA MADRE Y DEL RECIÉN NACIDO EN EL MOMENTO DEL PARTO.**

#### ***3.1. Parámetros glucídicos***

A diferencia de lo que ocurre en la diabetes mellitus tipo 1 y 2, en las que un buen control glucémico se relaciona con beneficios directos en el paciente, el caso de la DMG es especial y diferente. Debido a su carácter transitorio, las pacientes no se van a ver directamente perjudicadas si el control glucémico no es óptimo, sin embargo, es el feto el que se ve afectado positiva o negativamente por las glucemias maternas. Se sabe que a corto plazo, la consecuencia directa de la hiperglucemia materna sobre el feto es el sobrecrecimiento fetal, sin embargo existen otras alteraciones metabólicas fetales en

la DMG que han sido poco estudiadas hasta el momento y que pueden tener repercusiones más a largo plazo y de mayor gravedad en la descendencia que el simple hecho de la macrosomía al nacimiento.

Las determinaciones glucémicas capilares en las pacientes con DMG constituyen el pilar del seguimiento y tratamiento de esta patología. Las pacientes de nuestro estudio con DMG recogieron en un diario el control glucémico pre y post-prandial (2 tomas/día) y en base a estos datos se estableció la necesidad de añadir a la dieta, el tratamiento farmacológico con insulina. Los datos de glucemia utilizados en el estudio para comparar los tres grupos de pacientes, fueron los obtenidos en el momento del parto (Figura 26). Las glucemias fueron progresiva y significativamente mayores en los dos grupos de pacientes con DMG. Según los resultados del estudio HAPO, la importancia de las glucemias maternas radica en su asociación de forma continua con malos resultados perinatales. Además esta asociación se puede extrapolar a pacientes que no cumplen criterios diagnósticos de DMG (14).

En cuanto a las glucemias fetales hay que tener en cuenta la imposibilidad de medir cualquier parámetro bioquímico del feto durante su vida intrauterina, por lo que estos valores no puedan ser estudiados fácilmente y tampoco pueden usarse como marcadores de control de bienestar fetal o para conocer el estado metabólico del feto. Sólo podemos obtener datos de bioquímica fetal en el momento del parto mediante la extracción de sangre del cordón umbilical. Por tanto, conocemos información del medio interno fetal en un momento puntual y una vez finalizada la gestación, de manera que ya no es posible aplicar ninguna estrategia terapéutica. De ahí que el uso de medidas ecográficas fetales y placentarias, así como de bioquímica materna, estén mucho más extendidas para la valoración del estado fetal y que se intente correlacionar estos datos con el estado del feto intraútero. Además, la bioquímica obtenida del cordón umbilical, sólo refleja el estado fetal en un momento concreto y los valores pueden estar afectados por otras variables imposibles de controlar como las horas de ayuno de la madre, la duración del parto, la vía del mismo, así como el estrés que el feto experimenta en este proceso. Sin embargo estos datos son la única forma que tenemos de aproximarnos al conocimiento del metabolismo fetal.

Las glucemias obtenidas en suero venoso umbilical fueron muy parecidas entre los tres grupos de nuestro estudio, aunque ligeramente superiores en los recién nacidos de madres con DMG y tratadas con insulina (Figura 26). En cuanto a la relación de estas glucemias con parámetros del metabolismo materno, encontramos una correlación significativa entre las glucemias de suero venoso umbilical con los niveles de glucosa e insulina maternos (glucosa:  $r = 0,293$ ,  $p = 0,016$ ; insulina  $r = 0,359$ ,  $p=0,003$ ) en los tres grupos de pacientes. Normalmente el feto es capaz de regular sus glucemias mediante un aumento en la producción de insulina o mediante un aumento en la síntesis de ácidos grasos saturados, por eso las cifras de glucosa pueden no estar afectada en estos recién nacidos. En el caso de la DMG, al existir hiperinsulinemia en el feto y en el neonato, el riesgo de hipoglucemia aparece tras el nacimiento, cuando el niño ya no depende del suministro materno de glucosa.

Además de la hiperinsulinemia fetal que favorece el depósito de glucógeno y de ácidos grasos en hígado y otros tejidos, se ha descrito también la posibilidad de que exista un mecanismo de transporte inverso de glucosa desde el feto hacia la placenta que se pone en marcha tras saturarse los depósitos fetales de glucógeno y que estaría mediado por los transportadores GLUT 1 y GLUT 3. Este exceso de glucosa quedaría depositado en forma de glucógeno en el estroma placentario, entre los capilares y las células del citotrofoblasto. Sería la insulina fetal la que estimularía el transporte inverso de glucosa. Una vez la placenta queda “saturada”, el exceso de glucosa continuaría almacenándose en los tejidos fetales causando la macrosomía. Por tanto, un fallo en la capacidad de la placenta de asumir el exceso de glucosa fetal, sería la responsable de la macrosomía y no directamente la hiperglucemia materna (371). Los depósitos de glucógeno en el tejido placentario han sido descritos clásicamente en estudios histológicos de placentas de sujetos con DMG.

Otro de los parámetros bioquímicos estudiados en nuestros pacientes fue la insulina y el índice de resistencia a la insulina (HOMA) de la madre en el momento del parto, así como en el suero de vena umbilical. En la DMG existe una disminución en la sensibilidad a la insulina mayor que en la gestación normal además de una secreción insuficiente de insulina por parte del páncreas (ADA, 1993) (372). En nuestros sujetos, las cifras de insulina en suero materno tendieron a ser mayores en las pacientes con

DMG del grupo insulinizado, lo cual no es sorprendente puesto que la usaban como tratamiento y se la administraban de forma exógena. Entre los controles y las pacientes DMG con dieta, las cifras de insulina fueron muy parecidas. Sin embargo, sí encontramos diferencias en el índice HOMA entre los tres grupos de pacientes y las diferencias fueron significativas entre los controles y las pacientes con DMG e insulina. El HOMA es ampliamente utilizado fuera del embarazo como índice para valorar el grado de resistencia a la insulina, especialmente en pacientes no diabéticos pero con síndrome metabólico. En el embarazo su uso no está tan extendido, probablemente por el estado basal de resistencia a la insulina desencadenado por el propio embarazo. En algunos estudios en los que se ha estudiado el HOMA en la DMG se describe una disminución en la sensibilidad a la insulina en las pacientes con DMG y sobrepeso comparadas con pacientes delgadas sin DMG. Además la sensibilidad a la insulina empeora con el avance de la gestación (373). Paradisi et al (374) proponen la utilización del HOMA en el primer trimestre como un parámetro predictor de diabetes gestacional en pacientes embarazadas con alto riesgo de padecer esta patología.

A pesar de estas diferencias en las cifras de insulina y del índice HOMA en las gestantes, al igual que hemos descrito para la glucosa, los valores en los recién nacidos se mostraron muy similares entre los tres grupos (Figuras 27 y 28). Los niveles de insulina en sangre de cordón son difíciles de determinar debido a la hemólisis que suele afectar a un 15% de las muestras que se recogen y que favorece la degradación de la insulina. Por este motivo, comienza a utilizarse en algunos estudios la determinación de péptido C en sangre de cordón en lugar de la insulina ya que ambos se secretan de forma equimolar y éste no se ve afectado por la hemólisis (14). Utilizando la medida del péptido C umbilical, en el estudio HAPO se describe una asociación entre la elevación de la glucemia materna y un incremento del péptido C umbilical por encima del p 90, lo que refleja una hiperinsulinemia fetal en relación a una hiperglucemia materna (14).

Otro marcador de control glucémico muy utilizado en los pacientes diabéticos es la hemoglobina glicosilada. Su utilidad en el embarazo y en concreto en los casos de DMG es limitado por diversos motivos. El primero es la escasa duración de la DMG, lo cual no permite que la hemoglobina glicosilada, que representa el control glucémico de los tres meses previos, llegue a alterarse. El segundo es la anemia fisiológica asociada al

embarazo, que disminuye la cantidad de hemoglobina total y de su fracción glicosilada, por lo que las cifras de hemoglobina glicosilada tienden a infraestimarse durante la gestación (251;252;375). Y el tercer motivo es que no se ha demostrado que su monitorización durante el embarazo sirva para mejorar los resultados perinatales (255). A pesar de su limitada utilidad, en la práctica clínica se suele determinar la hemoglobina glicosilada como parte del protocolo analítico solicitado a estas pacientes. En nuestro caso así lo hicimos y obtuvimos valores de hemoglobina glicosilada más altos en las pacientes con DMG, aunque las diferencias no fueron significativas y en ningún caso sobrepasaron el rango de normalidad en población sana no diabética (Figura 29). En cuanto a los valores de hemoglobina glicosilada en el feto, su uso no está estandarizado debido a las diferencias en los tipos de hemoglobina con respecto a la del adulto. Además tampoco hay datos en la bibliografía a cerca de su relación con el mejor conocimiento del metabolismo fetal en la DMG.

### ***3.2. Parámetros lipídicos***

Se han descrito multitud de alteraciones en los lípidos maternos asociadas a la DMG, existiendo una gran controversia entre los distintos autores en todas las fracciones de lípidos estudiadas. Los resultados tan dispares obtenidos podrían deberse al momento del embarazo estudiado, al tipo de diabetes, al tratamiento empleado y al grado de control glucémico, así como a otras diferencias metodológicas y a tamaños muestrales reducidos (37;44). La hiperlipidemia que ocurre en gestaciones normales es bien conocida y se sabe que está impulsada por el aumento de hormonas esteroideas (42). En la DMG se ha descrito una disminución de estas hormonas así como de la SHBG (45), por lo que el grado de control metabólico y de disfunción a nivel de estas hormonas, podría determinar el mayor o menor grado de dislipemia en la DMG (44). Los cambios en la resistencia a la insulina en la DMG, son también causa de dislipemia en estas pacientes.

A pesar de un buen control glucémico, en las pacientes con DMG, los niveles lipídicos de la madre, parecen influir de manera importante en los niveles de lípidos en el feto, así como en su crecimiento, de modo que los recién nacidos que experimentan

alteraciones del crecimiento durante la vida fetal parecen estar expuestos a un ambiente intrauterino distinto comparados con aquellos cuyo crecimiento es normal (48).

En nuestro estudio analizamos las distintas fracciones de lípidos (colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos) en suero materno en el momento del parto así como en suero de la vena umbilical. Las cifras de colesterol total en suero materno, fueron muy similares entre los tres grupos de pacientes. Obtuvimos valores de hipercolesterolemia fisiológica en el embarazo, pero en ninguno de los tres grupos se alcanzó la condición patológica de hipercolesterolemia suprafisiológica (>280 mg/dl) (376). En las concentraciones plasmáticas de colesterol total durante el embarazo, es donde más discrepancias encontramos entre los distintos autores. Dependiendo del trimestre de la gestación estudiado, es evidente que las cifras de colesterol van a variar debido al cambio en el metabolismo lipídico que pasa de ser anabólico al principio del embarazo a ser catabólico al final de la gestación. En el primer trimestre se han descrito cifras inalteradas entre DMG y controles (40-42) o incrementados en la DMG (39); en el segundo y tercer trimestre se han descrito concentraciones de colesterol aumentadas, disminuidas o inalteradas en estas pacientes (44).

En cuanto al colesterol total en sangre de cordón, se han correlacionado sus niveles con el grado de control glucémico materno en la DMG, obteniendo una asociación entre la hiperglucemia materna y niveles menores de colesterol total en sangre de cordón (377). En nuestro caso, las concentraciones de colesterol total en suero de vena umbilical fueron similares entre los tres grupos y sus niveles no se correlacionaron con la bioquímica materna (resultados no mostrados).

Los mecanismos de transporte placentario de colesterol desde la madre al feto no se conocen completamente, sin embargo, es claro que este transporte existe y que determina en gran medida las cifras de colesterol fetal, sobre todo en las primeras etapas del embarazo (antes del 6º mes), a pesar de que también existe una síntesis *de novo* a nivel fetal y placentario (80;378). No obstante, la contribución del colesterol materno al pool total de colesterol fetal parece ser escasa (80), sobre todo hacia el término de la gestación, ya que a pesar de la hipercolesterolemia materna al final del embarazo, en el feto las concentraciones de colesterol aumentan hacia el final del segundo trimestre para

luego disminuir hacia el término. Por tanto, incrementos exagerados en las cifras de colesterol maternas, no se traducen de forma inmediata en hipercolesterolemias fetales, especialmente al término de la gestación. Sin embargo sí que se ha descrito una correlación en las concentraciones de colesterol total entre madre e hijo durante los primeros trimestres del embarazo especialmente en pacientes con hipercolesterolemias suprafisiológicas, por lo que una hipercolesterolemia materna se asociaría a una hipercolesterolemia en el feto (379). Se ha sugerido que la alteración del metabolismo lipídico en la placenta, secundario a la hipercolesterolemia materna (donde se incluye la DMG), iniciaría un proceso de aterogénesis precoz en el feto. Esta hipótesis se conoce como “hipótesis fetal de la arterioesclerosis” y ha sido comprobada tras establecer una relación entre la hipercolesterolemia materna y el tamaño de lesiones arterioescleróticas en el feto, el niño y el adulto joven (380;381).

En nuestro estudio los niveles de HDL tendieron hacia niveles progresivamente menores en las pacientes con DMG (Figura 32). En cuanto al LDL las medias fueron muy similares entre DMG y controles (Figura 31). En la literatura hay descrito diversos perfiles para estas dos fracciones de colesterol; algunos autores describen cifras menores de LDL colesterol en el segundo y tercer trimestre en pacientes con DMG (37-39), mientras que otros no encontraron cambios (40;42). También hay estudios donde no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las fracciones lipídicas plasmáticas entre DMG y controles (40;41) o incluso cifras menores de HDL y LDL en pacientes con DMG (40;43).

Las fracciones de colesterol HDL y LDL en suero de vena umbilical en nuestros pacientes fueron similares entre los tres grupos sin encontrarse diferencias significativas para ninguna de las dos (Figuras 31 y 32). Las fracciones de colesterol en sangre de cordón han sido poco estudiadas. Recientemente, Scholler et al (382) han descrito una alteración en la HDL fetal en pacientes con DMG debido a un aumento en la actividad de la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) a nivel del endotelio placentario, encontrando una mayor concentración de triglicéridos, colesterol total, HDL y fosfolípidos en sangre de cordón en los casos de DMG. El aumento de la actividad de la PLTP a nivel placentario y fetal facilitaría la captación de HDL y su transformación en partículas de colesterol aptas para ser transportadas a la circulación fetal incrementando

así la tasa de transferencia materno-fetal de colesterol (382). Esto podría explicar en parte la disminución significativa del HDL en suero materno en las pacientes diabéticas de nuestro estudio.

Por último, también estudiamos los triglicéridos en suero materno en el momento del parto y en suero venoso umbilical. En nuestros resultados, las cifras de triglicéridos no variaron entre los tres grupos de gestantes aunque las pacientes con DMG e insulina tendieron hacia valores superiores respecto al resto de grupos (Figura 33). Sin embargo sorprendentemente, los valores de triglicéridos, fueron significativamente menores en el suero umbilical de los recién nacidos de madres con DMG en el grupo de insulina con respecto a los controles (Figura 33).

La hipertrigliceridemia materna es una condición fisiológica asociada a la gestación normal cuyo aumento es progresivo y depende de la edad gestacional. Se debe principalmente a un aumento de la producción de VLDL a nivel hepático y a un enriquecimiento de las partículas HDL y LDL en triglicéridos. En el caso de la DMG, la mayoría de los estudios describen una hipertrigliceridemia materna exagerada en el primer, segundo y tercer trimestre (37-39) aunque en otros estudios no se encuentran cambios en los triglicéridos al comparar DMG y controles (40-42), por lo que tampoco hay consenso en cómo varían los niveles de triglicéridos con la DMG. La hipertrigliceridemia materna se ha correlacionado con un aumento del peso neonatal y del porcentaje de grasa corporal en los neonatos de madres con DMG (48;383), por lo que cada vez existe una certeza mayor de que la macrosomía fetal en la DMG es un fenómeno relacionado con alteraciones en el metabolismo lipídico que implican un excesivo aporte de nutrientes al feto, favoreciendo su crecimiento exagerado. En nuestros sujetos, no encontramos una correlación significativa entre el peso fetal y los triglicéridos maternos ni en el reclutamiento ni en el parto (resultados no mostrados), probablemente debido a limitaciones del tamaño muestral.

La asociación entre la dislipemia materna y la macrosomía fetal se ha focalizado más en los triglicéridos que en el colesterol. Los cambios en el metabolismo de los triglicéridos en la DMG se han intentado explicar mediante la alteración en la expresión de proteínas placentarias encargadas en la síntesis de lípidos de novo (fatty acid

synthasa y sterol regulatory element-binding protein), el metabolismo placentario de los triglicéridos y la expresión de genes relacionados con vías metabólicas de los lípidos a nivel placentario (376). El papel de los lípidos maternos como determinantes del crecimiento fetal, se produce sobre todo en las gestaciones complicadas con DMG y no tanto en pacientes sanas, con una tolerancia normal a los hidratos de carbono durante el embarazo (384).

Sin embargo, a nivel fetal, las concentraciones de triglicéridos se han correlacionado negativamente con el peso neonatal (48). Los fetos macrosómicos y con un mayor porcentaje de grasa corporal como ocurre en la DMG, tendrían una mayor actividad LPL, un mayor depósito de triglicéridos y por tanto menores concentraciones plasmáticas de los mismos, aunque esta hipótesis no ha sido aún demostrada. Estos datos han sido extrapolados a partir de estudios en recién nacidos con retrasos de crecimiento, pero no han sido tan estudiados en neonatos con DMG o grandes para su edad gestacional. La LPL libera los triglicéridos de las lipoproteínas (VLDL y quilomicrones) y su expresión está muy relacionada con el desarrollo del tejido adiposo, por tanto los niños con bajo peso y menor cantidad de tejido adiposo tienen una menor expresión de LPL y un aumento de los niveles de triglicéridos circulantes, por lo que parecen tener alterada la utilización de los triglicéridos por la falta de tejido adiposo. Sin embargo, en pacientes sanas, la correlación entre los triglicéridos y los ácidos grasos libres en sangre de cordón y el peso al nacimiento es positiva (384). Todos estos datos apuntan hacia una alteración del metabolismo lipídico fetal en las pacientes con DMG con respecto a los controles, a pesar de que exista un buen control glucémico en las madres. El mayor valor del CA en los niños de nuestro estudio podría deberse a una mayor captación de los triglicéridos desde el suero fetal y a su depósito en el tejido adiposo.

## 4. PERFILES DE ÁCIDOS GRASOS EN LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS: MATERNO, FETAL Y PLACENTARIO.

### *4.1. Perfil de ácidos grasos en suero materno*

El perfil de ácidos grasos materno en la DMG ha sido valorado por distintos autores. Algunos han estudiado concentraciones totales de ácidos grasos (87) y otros porcentajes de los mismos (99). Además, los ácidos grasos han sido valorados en lípidos totales en suero o en las principales fracciones lipídicas (colesterol, fosfolípidos, triglicéridos y ácidos grasos libres) (93;99). De igual modo, se ha estudiado el perfil de ácidos grasos de las membranas de los eritrocitos (88;94). Por todo esto, los resultados obtenidos no son homogéneos y puede resultar difícil comparar los diversos estudios y sacar conclusiones definitivas. En nuestro caso, estudiamos porcentajes de ácidos grasos en lípidos totales (sin individualizar por fracciones) a nivel plasmático y no eritrocitario.

Las concentraciones total de ácidos grasos en suero materno, no se modificó significativamente entre los tres grupos, aunque las pacientes del grupo de insulina tendieron a concentraciones mayores, mientras que las diabéticas del grupo de dieta tuvieron una media casi idéntica a los controles. En este sentido, Chen et al (87) han descrito un aumento de los ácidos grasos totales en suero de madres con DMG y en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono durante el embarazo, así como una correlación entre la severidad de la hiperglucemia y los niveles de ácidos grasos libres en el tercer trimestre. El sobrepeso y la obesidad pregestacional en estas pacientes se relacionó también con las concentraciones aumentadas de ácidos grasos (87). Los porcentajes de los ácidos grasos de las principales familias (saturados, monoinsaturados y poliinsaturados), fueron muy similares entre los tres grupos de nuestras pacientes.

Respecto a los AGPI-CL, entre los que destacan el AA y DHA, no encontramos diferencias significativas en el suero materno, entre los tres grupos, aunque se observa una tendencia hacia porcentajes mayores en el grupo de gestantes diabéticas tratadas con dieta. Además, las diferencias fueron debidas al aumento de los porcentajes de la serie n-3 (AGPI-CL n-3), cuyo ácido graso mayoritario es el DHA. En general, pensamos que la DMG no modifica de forma importante los porcentajes de ácidos

grasos en suero materno y si lo hace, la tendencia es hacia un incremento en los porcentajes de AGPI-CL. Sin embargo, las causas de estas modificaciones en el perfil de ácidos grasos en las madres con DMG no se conocen. Podrían estar promovidas por cambios dietéticos, diferencias en la movilización de los depósitos o a un aumento de su síntesis influenciado por la insulina. Los resultados obtenidos, concuerdan con los de la bibliografía, ya que los porcentajes parecen no estar alterados en las fracciones lipídicas plasmáticas en las madres con DMG, aunque sí en los lípidos de la membrana de los eritrocitos. Ghebremeskel et al. demostraron una reducción en los porcentajes de AA y DHA en los fosfolípidos de las membranas de eritrocitos en las madres con DMG (88), al igual que ya se había descrito para la diabetes pregestacional (89). La depleción de estos dos ácidos grasos fue mayor en gestantes obesas-DMG comparadas con gestantes delgadas-DMG y con gestantes obesas sin DMG (88). Sin embargo, se han descrito niveles normales e incluso superiores en las pacientes con DMG, con respecto a los de las pacientes sanas (88;93), lo cual ha sido comunicado por diversos autores (93;98;99). En nuestro caso, encontramos unos resultados similares a los ya publicados.

Las diferencias encontradas entre los ácidos grasos en suero y los ácidos grasos de la membrana de los eritrocitos, sugiere que la alteración en el metabolismo de la glucosa podría estar relacionada con la incorporación del AA y el DHA a los fosfolípidos de las membranas celulares. No está claro si esta alteración en la composición de las membranas puede afectar a la acción de la insulina o si por el contrario, las concentraciones aumentadas de glucosa e insulina son las que producen las alteraciones en la composición lipídica de las membranas (95).

### ***4.2. Perfil de ácidos grasos en tejido placentario***

Al igual que en el suero, la cantidad total de ácidos grasos en la placenta tendió a aumentar en el grupo de diabéticas, aunque las diferencias no fueron significativas. Los porcentajes de ácidos grasos a nivel placentario tampoco se vieron significativamente alterado por la DMG, de modo que los distintos ácidos grasos tendieron a mantenerse relativamente estables en las placentas de los tres grupos de pacientes. Solamente se obtuvieron diferencias significativas en los AGPI n-6 (cuyo representante principal es el AA) de modo que los porcentajes fueron mayores en el grupo de DMG con insulina con

respecto a los controles. En cuanto a los AGPI n-3, incluido el DHA, los porcentajes no se modificaron por el efecto de la DMG.

En las gestaciones con DMG se han descrito niveles más altos de AA y DHA en comparación con controles, especialmente en la fracción de fosfolípidos (100). Estos niveles no pueden ser explicados a partir de un incremento en su síntesis a nivel placentario, puesto que la placenta carece de actividad desaturasa, por lo que la circulación materna es la que abastecería a la placenta de estos dos ácidos grasos. Así, cabe pensar que en las gestaciones con DMG existe un aumento en la captación de AGPI-CL por parte de la placenta (100). Así mismo, se ha demostrado una mayor incorporación de AA en los triglicéridos placentarios de pacientes con DMG insulínica (104) y un aumento en la expresión del FABP-liver en placentas con DMG (105). En la fracción de triglicéridos placentarios en la DMG, los niveles de AA eran menores que en la fracción de fosfolípidos, lo cual apuntaría hacia una transferencia preferencial del AA de los triglicéridos al feto (100). A pesar de que más del 80% de los ácidos grasos de la placenta se encuentran en la fracción de fosfolípidos no pudimos corroborar cambios en el perfil de AGPI-CL al analizar los lípidos totales en la placenta.

### ***4.3. Perfil de ácidos grasos en suero venoso umbilical***

A pesar de que los porcentajes de ácidos grasos en suero materno y en tejido placentario no experimentaron casi variación en las pacientes estudiadas en relación a la DMG, sí encontramos diferencias importantes en los porcentajes de ácidos grasos en el suero de los recién nacidos (vena umbilical), lo cual concuerda con lo publicado previamente por otros autores. La importancia de estas diferencias, radica en las posibles consecuencias que esto puede tener en el resultado del embarazo y en la propia descendencia y abre nuevas posibilidades a la hora de estudiar la conveniencia de suplementar o no con estos compuestos a las madres embarazadas para intentar mejorar el aporte a los recién nacidos.

La cantidad total de ácidos grasos en suero venoso umbilical fue significativamente menor en ambos grupos de DMG que en los controles. Estos

resultados corroboran el hecho de que los triglicéridos del suero fetal también fueron significativamente menores en estos niños. Estos resultados apuntan hacia una mayor captación de ácidos grasos desde el suero fetal al tejido adiposo o incluso a una alteración de la transferencia placentaria de ácidos grasos. Schoefer et al (48) describen valores más bajos de triglicéridos en sangre de cordón de los niños de madres con DMG cuando eran grandes para su edad gestacional respecto a aquellos con un peso adecuado para su edad gestacional. En cambio, cuando los niños de madres con DMG eran pequeños para su edad gestacional, los valores de triglicéridos a nivel umbilical eran mayores.

En cuanto a la explicación del perfil de ácidos grasos obtenido en los hijos de madres con DMG, el mayor porcentaje de ácidos grasos saturados y monoinsaturados en suero venoso umbilical en los recién nacidos de madre con DMG se podría explicar una vez que sabemos que el feto puede sintetizar estos ácidos grasos a partir de glucosa y ésta es recibida de forma abundante por estos fetos sobre todo cuando se producen hiperglucemias en la madre (385). La disminución en los porcentajes de los ácidos grasos esenciales y poliinsaturados de cadena larga en los recién nacidos de madres con DMG podría deberse a una alteración en la transferencia materno-fetal de nutrientes, ya que estos nutrientes dependen casi exclusivamente del aporte placentario, 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 simplemente disminuir de forma indirecta, ya que las concentraciones se expresan en % de unos respecto a otros. Sin embargo, recientemente nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio *in vivo* de transferencia de ácidos grasos marcados con isótopos estables en mujeres sanas y con DMG (386) (Pagán et al, enviado) y las concentraciones de  $^{13}\text{C}$ -DHA fueron significativamente menores en los lípidos totales del tejido placentario y suero venoso umbilical en las pacientes con DMG con respecto a los controles. Así pues, el descenso de DHA y de otros AGPI-CL en la DMG es real en cuanto a valores expresados en concentración en sangre de cordón, y no puede atribuirse a un déficit relativo por el hecho de usar valores expresados en % de un ácido graso con respecto a otros.

Los porcentajes de DHA fueron progresiva y significativamente menores en el suero venoso umbilical de los recién nacidos de madres con DMG (control >dieta>insulina), poniendo de manifiesto un déficit de DHA en estos neonatos. Otros autores han descrito una disminución en las concentraciones de AA y DHA en sangre de cordón de pacientes con DMG, tanto a nivel plasmático como eritrocitario (88;97;106).

Con estos resultados se abren nuevas perspectivas sobre la necesidad de recomendar una suplementación de AGPI-CL n-3 (principalmente DHA) a mujeres embarazadas con DMG para evitar la disminución de AGPI-CL en el feto que son necesarios para el desarrollo visual y cerebral del mismo. El déficit en el neonato parece corresponder más bien a una alteración en el transporte placentario o a una alteración intrínseca del metabolismo fetal, con lo que el efecto de la suplementación con AGPI-CL n-3 en la embarazada podría tener un efecto limitado si el problema fuera principalmente placentario, o podría ser efectivo si la alteración fuera debida fundamentalmente a la dislipemia fetal. Así pues, es necesario dilucidar si la suplementación debe realizarse durante el embarazo o si tiene más sentido realizarla en el neonato a través de fórmulas de leche enriquecidas.

La comparación entre los perfiles lipídicos de arteria y venas umbilicales puede contribuir a entender dónde se encuentra el origen del problema, ya que la sangre contenida en la arteria umbilical procede de los tejidos fetales y llega a los capilares placentarios mientras que la sangre de la vena umbilical sigue el recorrido inverso desde la placenta hasta el feto. Ambos perfiles lipídicos han sido estudiados recientemente por Herrera et al. (107) en pacientes sanas y con DMG demostrando que las proporciones de AA, DHA y AGPI eran menores en el suero de arteria umbilical pero no en la vena en los casos de DMG. Estas diferencias en las concentraciones sugieren, según este grupo, que las concentraciones más bajas de estos ácidos grasos puedan deberse más bien a un aumento en el consumo de los mismos por parte del feto que a una alteración en la transferencia placentaria de estos compuestos. Desde nuestro punto de vista esta conclusión debe interpretarse con cautela, puesto que sólo ha sido comunicada por este grupo. Además esto nos llevaría a pensar que estos ácidos grasos esenciales para el feto son depositados en el tejido adiposo de estos niños, cuando realmente los AGPI-CL son empleados de forma prioritaria en la vida fetal para la formación de membranas a nivel

del sistema nervioso central, lo cual no parece ser la causa principal de su consumo en estos niños.

En las pacientes sanas en las que se ha estudiado la suplementación con estos compuestos durante el embarazo, se ha conseguido demostrar que la suplementación con 200 mg/día de DHA aumenta los niveles séricos maternos del mismo, mientras que en sangre de cordón a penas se observan cambios. En cambio, el suministro de mayores concentraciones de DHA a la madre sí parecen producir incrementos en las concentraciones plasmáticas de DHA tanto maternas como fetales (387). Aún así, se ha recomendado por un grupo de consenso de la Unión Europea la suplementación a las embarazadas con 200 mg/día de DHA. Esta dosis podría ser insuficiente para mejorar los niveles en sangre de cordón en los embarazos complicados con DMG.

El aporte de AGPI-CL n-3 en embarazadas sanas ha mostrado un efecto moderado en aumentar la duración del embarazo y el peso al nacimiento, aunque no se pueden hacer recomendaciones generales para evitar el parto prematuro antes de la semana 37. La mayoría de los autores encuentran diferencias significativas en las funciones visuales y cognitivas de la descendencia o al menos una asociación positiva de ellos con el porcentaje de DHA en el neonato y la madre (revisado por Larqué et al, 2012) (388). En embarazadas sanas, la suplementación con AGPI-CL n-3 añadidos a una dieta omnívora adecuada podría no tener ningún efecto beneficioso cuantificable, pero ingestas muy bajas de AGPI-CL n-3 podrían conducir a pérdidas funcionales que pueden ser de mayor importancia en niños prematuros o en hijos de madres con DMG, por lo que estos niños podrían ser los más beneficiados con dicha suplementación. Es interesante dilucidar si la reducción de AGPI-CL n-3 que se produce en los hijos de madres con DMG, tanto tratadas con dieta como con insulina, produce un deterioro cognitivo o motor en el niño en edades más avanzada. En trabajos futuros, estudiaremos la maduración de los ritmos circadianos de temperatura y sueño, así como el desarrollo cognitivo durante los primeros años de vida (389).

# Conclusiones



## CONCLUSIONES

1. El peso materno pregestacional es clave para la posterior ganancia de peso de la madre, con una correlación de más del 0.9 con respecto al peso al principio del tercer trimestre y en el momento del parto. El peso del recién nacido, se correlacionó con la circunferencia abdominal fetal y el pocket en la ecografía del momento cercano al parto, así como con el peso materno pregestacional y especialmente con el peso materno en el parto. Además en las pacientes diabéticas, el z-score del peso del recién nacido, se correlaciona también con el HOMA y los niveles de insulina maternos al principio del tercer trimestre.
2. Las embarazadas con DMG tanto tratadas con dieta como con insulina tuvieron en el momento del parto glucemias significativamente más altas que los controles, aunque dentro del rango de normalidad. Existió una dislipemia en las gestantes diabéticas tratadas con insulina afectándose los triglicéridos maternos y los niveles de HDL. En cambio en las pacientes tratadas con dieta los valores lipídicos tendieron a ser más parecidos a los controles. Por tanto, la gravedad de la DMG y la necesidad del tratamiento con insulina se asocian a un perfil más aterogénico en la DMG.
3. El mayor peso en los hijos de madres con DMG fue a expensas de mayores circunferencias abdominales. A pesar de que los triglicéridos séricos maternos apenas se modificaron en la embarazada con DMG y tratamiento dietético, los triglicéridos séricos fetales, se encontraron disminuidos gradualmente en los dos grupos de diabéticas, lo cual es indicativo de una tendencia hacia el depósito de estos triglicéridos en el tejido adiposo fetal y una potencial programación del feto hacia una obesidad en etapas posteriores de desarrollo.
4. El mayor peso y grosor ecográfico de la placenta en la DMG se asocia con aumentos en la circunferencia abdominal fetal, el pocket y el peso del recién nacido. Sin embargo la relación entre el peso fetal y el peso placentario empeora

con la DMG independientemente del tratamiento seguido, por lo que el mayor peso placentario en la DMG no supone una mejora en la capacidad funcional de la placenta.

5. La DMG no modificó de forma importante los porcentajes de ácidos grasos en suero materno ni en tejido placentario. Sin embargo, el perfil de ácidos grasos en sangre de cordón se encuentra alterado por efecto de la DMG en las pacientes tratadas con dieta o insulina, existiendo un aumento en el porcentaje de ácidos grasos saturados y una disminución de los porcentajes de los ácidos grasos que dependen de la transferencia placentaria como son los esenciales y los poliinsaturados de cadena larga.
  
6. Existe un déficit relativo de DHA en el suero de los neonatos afectados por la DMG tanto tratada con dieta como con insulina, lo que podría deberse 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. La causa, así como las consecuencias de esta deficiencia está aún por determinar, así como las posibles estrategias terapéuticas.

### CONSIDERACIÓN GENERAL

La DMG es una condición patológica asociada al embarazo que influye de manera importante en el metabolismo y composición corporal del feto. Esto condiciona alteraciones permanentes en la descendencia de tipo metabólico y cognitivas. La normalización de los porcentajes de AGPI-CL de los hijos de madres con DMG, tanto tratadas con dieta como con insulina se debería conseguir durante las fases de máximo desarrollo del sistema nervioso para asegurar una mayor efectividad en la programación del neurodesarrollo de estos niños. Está por aclarar si la suplementación materna durante la gestación con AGPI-CL n-3 puede ser efectiva para normalizar los niveles fetales, ya que, en ocasiones no existe un déficit materno de estas sustancias. Otra opción podría ser la suplementación de las madres lactantes o adecuando los niveles de estos compuestos en las leches infantiles para recién nacidos de madres con DMG, aunque esta medida se realizaría en el neonato con un sistema nervioso más maduro, lo que podría limitar su efectividad en la programación del neurodesarrollo.





# Bibliografía



---

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998 August;21 Suppl 2:B161-B167.
- (2) Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 June;34(2):173-99, vii.
- (3) Aberg AE, Jonsson EK, Eskilsson I, Landin-Olsson M, Frid AH. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 January;81(1):11-6.
- (4) Janghorbani M, Stenhouse E, Jones RB, Millward A. Gestational diabetes mellitus in Plymouth, U.K.: prevalence, seasonal variation and associated factors. *J Reprod Med* 2006 February;51(2):128-34.
- (5) Jensen DM, Molsted-Pedersen L, Beck-Nielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003 November;189(5):1383-8.
- (6) Kvetny J, Poulsen HF, Damgaard DW. Results from screening for gestational diabetes mellitus in a Danish county. *Dan Med Bull* 1999 February;46(1):57-9.
- (7) Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 February;82(2):103-8.
- (8) Ostlund I, Hanson U. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 January;83(1):46-51.
- (9) Weijers RN, Bekedam DJ, Oosting H. The prevalence of type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in an inner city multi-ethnic population. *Eur J Epidemiol* 1998 October;14(7):693-9.

- (10) Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982 December 1;144(7):768-73.
- (11) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979 December;28(12):1039-57.
- (12) Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N, Balsells M, Luna R, Cortazar A, Navarro P, Ramirez O, Flandez B, Pallardo LF, Hernandez A, Ampudia J, Fernandez-Real JM, Corcoy R. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005 June;48(6):1135-41.
- (13) King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998 August;21 Suppl 2:B9-13.
- (14) Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002.
- (15) Corcoy R, Lumberras B, Bartha JL, Ricart W. [New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus after the HAPO study. Are they valid in our environment?]. *Endocrinol Nutr* 2010 June;57(6):277-80.
- (16) Cryer P, Polonsky K. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9 th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1998. p. 940.
- (17) Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000 July;106(2):165-9.
- (18) Whittaker J. Structure and function of the insulin receptor. 2012. Up to Date.  
Ref Type: Online Source
- (19) Robertson R. Insulin secretion and pancreatic beta-cell function. 2011. Up to Date.

Ref Type: Online Source

- (20) Mantozoros C, Serdy S. Insulin Action. 2012. Up to Date.

Ref Type: Online Source

- (21) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010 January;33 Suppl 1:S62-S69.
- (22) Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005 April 9;365(9467):1333-46.
- (23) DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991 March;14(3):173-94.
- (24) Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002 October;19(1):43-55.
- (25) Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000 May;71(5 Suppl):1256S-61S.
- (26) Kirwan JP, Hauguel-De MS, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002 July;51(7):2207-13.
- (27) Bartha JL, Comino-Delgado R, Martinez-Del-Fresno P, Fernandez-Barrios M, Bethencourt I, Moreno-Corral L. Insulin-sensitivity index and carbohydrate and lipid metabolism in gestational diabetes. *J Reprod Med* 2000 March;45(3):185-9.
- (28) Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 March;282(3):E522-E533.

- (29) Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998 March;21(3):403-8.
- (30) Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990 April;162(4):1008-14.
- (31) Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 February;86(2):568-73.
- (32) Sivan E, Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. *Curr Diab Rep* 2003 August;3(4):319-22.
- (33) Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000 January;21(1):14-22.
- (34) Illsley NP. Placental glucose transport in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000 March;43(1):116-26.
- (35) Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Ayvaz G, Rini GB, Spinass GA, Arslan M. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2008 December;25(12):1406-11.
- (36) Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development--a review. *Placenta* 2002 April;23 Suppl A:S9-19.
- (37) Koukkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol* 1996 August;49(8):634-7.

- (38) Hollingsworth DR, Grundy SM. Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes. *Diabetes* 1982 December;31(12):1092-7.
- (39) Sanchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martin MD, Blanco P, Donnay S, Albi M. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. *Metabolism* 2007 November;56(11):1527-33.
- (40) Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Ayvaz G, Rini GB, Spinaz GA, Arslan M. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 2008 December;25(12):1406-11.
- (41) Marseille-Tremblay C, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguere Y, Masse A, Mounier C, Lafond J. Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. *Mol Reprod Dev* 2008 June;75(6):1054-62.
- (42) Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992 December;41(12):1651-9.
- (43) Qiu C, Rudra C, Austin MA, Williams MA. Association of gestational diabetes mellitus and low-density lipoprotein (LDL) particle size. *Physiol Res* 2007;56(5):571-8.
- (44) Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 August;24(4):515-25.
- (45) Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2003 July;189(1):171-6.

- (46) Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 2001 May;97(5 Pt 1):776-80.
- (47) Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. *Diabetes Care* 1992 November;15(11):1605-13.
- (48) Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 September;31(9):1858-63.
- (49) Sivan E, Homko CJ, Whittaker PG, Reece EA, Chen X, Boden G. Free fatty acids and insulin resistance during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 July;83(7):2338-42.
- (50) Bomba-Opon D, Wielgos M, Szymanska M, Bablok L. Effects of free fatty acids on the course of gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett* 2006 February;27(1-2):277-80.
- (51) PEDERSEN J. Glucose content of the amniotic fluid in diabetic pregnancies; correlations with the maternal blood sugar. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954 April;15(4):342-54.
- (52) PEDERSEN J. Course of diabetes during pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1952 April;9(4):342-64.
- (53) PEDERSEN J. Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia--hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgrad Med J* 1971 January;Suppl-7.
- (54) Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991 December;40 Suppl 2:83-8.

- (55) Ersanli ZO, Damci T, Sen C, Hacibekiroglu M, Gorpe U, Ozyazar M, Ilkova H, Bagriacik N. Lipid metabolism alterations in patients with gestational diabetes mellitus associated fetal macrosomia. *Ann Ist Super Sanita* 1997;33(3):411-5.
- (56) Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: implications for future cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 September;95(9):4345-53.
- (57) Larque E, Demmelmair H, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Pagan A, Faber FL, Zamora S, Parrilla JJ, Koletzko B. Placental transfer of fatty acids and fetal implications. *Am J Clin Nutr* 2011 December;94(6):1908S-13S.
- (58) Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007;35 Suppl 1:S5-11.
- (59) Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 August;297(2):E271-E288.
- (60) Waterman IJ, Emmison N, Dutta-Roy AK. Characterisation of triacylglycerol hydrolase activities in human placenta. *Biochim Biophys Acta* 1998 November 2;1394(2-3):169-76.
- (61) Bonet B, Brunzell JD, Gown AM, Knopp RH. Metabolism of very-low-density lipoprotein triglyceride by human placental cells: the role of lipoprotein lipase. *Metabolism* 1992 June;41(6):596-603.
- (62) Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl)* 2002 December;80(12):753-69.
- (63) Lindegaard ML, Olivecrona G, Christoffersen C, Kratky D, Hannibal J, Petersen BL, Zechner R, Damm P, Nielsen LB. Endothelial and lipoprotein

- lipases in human and mouse placenta. *J Lipid Res* 2005 November;46(11):2339-46.
- (64) Choi SY, Hirata K, Ishida T, Quertermous T, Cooper AD. Endothelial lipase: a new lipase on the block. *J Lipid Res* 2002 November;43(11):1763-9.
- (65) MacDonald JI, Sprecher H. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 1991 July 9;1084(2):105-21.
- (66) Gauster M, Hiden U, Blaschitz A, Frank S, Lang U, Alvino G, Cetin I, Desoye G, Wadsack C. Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 June;92(6):2256-63.
- (67) Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 September;89(9):4607-14.
- (68) Lindegaard ML, Damm P, Mathiesen ER, Nielsen LB. Placental triglyceride accumulation in maternal type 1 diabetes is associated with increased lipase gene expression. *J Lipid Res* 2006 November;47(11):2581-8.
- (69) Freed KA, Moses EK, Brennecke SP, Rice GE. Differential expression of type II, IV and cytosolic PLA2 messenger RNA in human intrauterine tissues at term. *Mol Hum Reprod* 1997 June;3(6):493-9.
- (70) Rice GE, Wong MH, Farrugia W, Scott KF. Contribution of type II phospholipase A2 to in vitro phospholipase A2 enzymatic activity in human term placenta. *J Endocrinol* 1998 April;157(1):25-31.
- (71) Naoum HG, De Chazal RC, Eaton BM, Contractor SF. Characterization and specificity of lipoprotein binding to term human placental membranes. *Biochim Biophys Acta* 1987 August 20;902(2):193-9.

- (72) Dutta-Roy AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000 January;71(1 Suppl):315S-22S.
- (73) Hanebutt FL, Demmelmair H, Schiessl B, Larque E, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr* 2008 October;27(5):685-93.
- (74) Campbell FM, Dutta-Roy AK. Plasma membrane fatty acid-binding protein (FABPpm) is exclusively located in the maternal facing membranes of the human placenta. *FEBS Lett* 1995 November 20;375(3):227-30.
- (75) Cunningham P, McDermott L. Long chain PUFA transport in human term placenta. *J Nutr* 2009 April;139(4):636-9.
- (76) Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004 December;58(12):1559-70.
- (77) Uauy R, Hoffman DR, Peirano P, Birch DG, Birch EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001 September;36(9):885-95.
- (78) Chambaz J, Ravel D, Manier MC, Pepin D, Mulliez N, Bereziat G. Essential fatty acids interconversion in the human fetal liver. *Biol Neonate* 1985;47(3):136-40.
- (79) Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res* 2001 January;40(1-2):1-94.
- (80) Herrera E, Amusquivar E, Lopez-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:59-64.
- (81) Hendrickse W, Stammers JP, Hull D. The transfer of free fatty acids across the human placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1985 September;92(9):945-52.
- (82) Lafond J, Simoneau L, Savard R, Gagnon MC. Linoleic acid transport by human placental syncytiotrophoblast membranes. *Eur J Biochem* 1994 December 1;226(2):707-13.

- (83) Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009 June;91(6):791-5.
- (84) Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009 August;81(2-3):187-91.
- (85) Kinsella JE. Lipids, membrane receptors, and enzymes: effects of dietary fatty acids. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 September;14(5 Suppl):200S-17S.
- (86) Sellmayer A, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acids and eicosanoids in infants--physiological and pathophysiological aspects and open questions. *Lipids* 1999 February;34(2):199-205.
- (87) Chen X, Scholl TO, Leskiw M, Savaille J, Stein TP. Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia. *Diabetes Care* 2010 September;33(9):2049-54.
- (88) Min Y, Ghebremeskel K, Lowy C, Thomas B, Crawford MA. Adverse effect of obesity on red cell membrane arachidonic and docosahexaenoic acids in gestational diabetes. *Diabetologia* 2004 January;47(1):75-81.
- (89) Tilvis RS, Miettinen TA. Fatty acid compositions of serum lipids, erythrocytes, and platelets in insulin-dependent diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 October;61(4):741-5.
- (90) Brenner RR, Bernasconi AM, Garda HA. Effect of experimental diabetes on the fatty acid composition, molecular species of phosphatidyl-choline and physical properties of hepatic microsomal membranes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000 September;63(3):167-76.
- (91) Arisaka M, Arisaka O, Yamashiro Y. 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 Leukot Essent Fatty Acids* 1991 July;43(3):197-201.

- (92) el BS, Causse JE, Descomps B, Monnier L, Mendy F, Crastes de PA. Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in humans by deuterium labeling: effect of insulin. *Metabolism* 1989 April;38(4):315-21.
- (93) Thomas B, Ghebremeskel K, Lowy C, Min Y, Crawford MA. Plasma AA and DHA levels are not compromised in newly diagnosed gestational diabetic women. *Eur J Clin Nutr* 2004 November;58(11):1492-7.
- (94) Min Y, Nam JH, Ghebremeskel K, Kim A, Crawford M. A distinctive fatty acid profile in circulating lipids of Korean gestational diabetics: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 August;73(2):178-83.
- (95) Ghebremeskel K, Thomas B, Lowy C, Min Y, Crawford MA. Type 1 diabetes compromises plasma arachidonic and docosahexaenoic acids in newborn babies. *Lipids* 2004 April;39(4):335-42.
- (96) Min Y, Lowy C, Ghebremeskel K, Thomas B, Bitsanis D, Crawford MA. Fetal erythrocyte membrane lipids modification: preliminary observation of an early sign of compromised insulin sensitivity in offspring of gestational diabetic women. *Diabet Med* 2005 July;22(7):914-20.
- (97) Thomas BA, Ghebremeskel K, Lowy C, Offley-Shore B, Crawford MA. Plasma fatty acids of neonates born to mothers with and without gestational diabetes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005 May;72(5):335-41.
- (98) Ghebremeskel K, Crawford MA, Lowy C, Min Y, Thomas B, Golfetto I, Bitsanis D, Costeloe K. Arachidonic and docosahexaenoic acids are strongly associated in maternal and neonatal blood. *Eur J Clin Nutr* 2000 January;54(1):50-6.
- (99) Wijendran V, Bendel RB, Couch SC, Philipson EH, Thomsen K, Zhang X, Lammi-Keefe CJ. Maternal plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids in pregnancy with and without gestational diabetes mellitus: relations with maternal factors. *Am J Clin Nutr* 1999 July;70(1):53-61.

- (100) Bitsanis D, Ghebremeskel K, Moodley T, Crawford MA, Djahanbakhch O. Gestational diabetes mellitus enhances arachidonic and docosahexaenoic acids in placental phospholipids. *Lipids* 2006 April;41(4):341-6.
- (101) Chabowski A, Coort SL, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Insulin stimulates fatty acid transport by regulating expression of FAT/CD36 but not FABPpm. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 October;287(4):E781-E789.
- (102) Luiken JJ, Arumugam Y, Bell RC, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, Bonen A. Changes in fatty acid transport and transporters are related to the severity of insulin deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 September;283(3):E612-E621.
- (103) Bonen A, Parolin ML, Steinberg GR, Calles-Escandon J, Tandon NN, Glatz JF, Luiken JJ, Heigenhauser GJ, Dyck DJ. Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *FASEB J* 2004 July;18(10):1144-6.
- (104) Kuhn DC, Crawford MA, Stuart MJ, Botti JJ, Demers LM. Alterations in transfer and lipid distribution of arachidonic acid in placentas of diabetic pregnancies. *Diabetes* 1990 August;39(8):914-8.
- (105) Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 September;89(9):4607-14.
- (106) Wijendran V, Bendel RB, Couch SC, Philipson EH, Cheruku S, Lammi-Keefe CJ. Fetal erythrocyte phospholipid polyunsaturated fatty acids are altered in pregnancy complicated with gestational diabetes mellitus. *Lipids* 2000 August;35(8):927-31.

- (107) Ortega-Senovilla H, Alvino G, Taricco E, Cetin I, Herrera E. Gestational diabetes mellitus upsets the proportion of fatty acids in umbilical arterial but not venous plasma. *Diabetes Care* 2009 January;32(1):120-2.
- (108) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 June 16;352(24):2477-86.
- (109) Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005 April;192(4):989-97.
- (110) Bonomo M, Corica D, Mion E, Goncalves D, Motta G, Merati R, Ragusa A, Morabito A. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2005 November;22(11):1536-41.
- (111) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 June 16;352(24):2477-86.
- (112) Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus -- time to treat. *N Engl J Med* 2005 June 16;352(24):2544-6.
- (113) ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001 September;98(3):525-38.
- (114) O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes* 1964 May;13:278-85.
- (115) Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003 February;101(2):380-92.
- (116) Meltzer SJ, Snyder J, Penrod JR, Nudi M, Morin L. Gestational diabetes mellitus screening and diagnosis: a prospective randomised controlled trial

- comparing costs of one-step and two-step methods. *BJOG* 2010 March;117(4):407-15.
- (117) Jovanovic L, Peterson CM. Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting. *Diabetes* 1985 June;34 Suppl 2:21-3.
- (118) Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997 October 1;278(13):1078-83.
- (119) Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008 April;198(4):409-7.
- (120) Zhang S, Folsom AR, Flack JM, Liu K. Body fat distribution before pregnancy and gestational diabetes: findings from coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *BMJ* 1995 October 28;311(7013):1139-40.
- (121) Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES, Pettitt DJ. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol* 2008 November;112(5):1007-14.
- (122) Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* 2001 July;94(7):347-56.
- (123) Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992 November;9(9):820-5.
- (124) Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol* 2006 November;108(5):1200-7.

- (125) Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006 March 13;166(5):543-8.
- (126) Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009 December;201(6):576.
- (127) Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM, Venetis CA, Tarlatzis BC, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril* 2009 August;92(2):667-77.
- (128) Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 March;77(3):520-5.
- (129) Begum MR, Khanam NN, Quadir E, Ferdous J, Begum MS, Khan F, Begum A. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 April;35(2):282-6.
- (130) Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 February;182(2):346-50.
- (131) Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalano PM. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998 October;179(4):1032-7.

- (132) Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2002 September;25(9):1619-24.
- (133) Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2004 January;103(1):148-56.
- (134) Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005 January;17(1):29-34.
- (135) Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989 January;73(1):103-6.
- (136) Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringier A, . Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995 July;173(1):146-56.
- (137) Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, Beck-Nielsen H. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2001 August;185(2):413-9.
- (138) McLaughlin GB, Cheng YW, Caughey AB. Women with one elevated 3-hour glucose tolerance test value: are they at risk for adverse perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2006 May;194(5):e16-e19.
- (139) Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003 October;102(4):857-68.
- (140) Langer O, Conway DL. Level of glycemia and perinatal outcome in pregestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2000 January;9(1):35-41.

- (141) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005 June 16;352(24):2477-86.
- (142) Garner P, Okun N, Keely E, Wells G, Perkins S, Sylvain J, Belcher J. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 1997 July;177(1):190-5.
- (143) Kwik M, Seeho SK, Smith C, McElduff A, Morris JM. Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 August;77(2):263-8.
- (144) Lipscomb KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995 April;85(4):558-64.
- (145) Lazer S, Biale Y, Mazor M, Lewenthal H, Insler V. Complications associated with the macrosomic fetus. *J Reprod Med* 1986 June;31(6):501-5.
- (146) Rouse DJ, Owen J. Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography--A Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 1999 August;181(2):332-8.
- (147) Berard J, Dufour P, Vinatier D, Subtil D, Vanderstichele S, Monnier JC, Puech F. Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 March;77(1):51-9.
- (148) Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 December;87(3):220-6.
- (149) Cohen BF, Penning S, Ansley D, Porto M, Garite T. The incidence and severity of shoulder dystocia correlates with a sonographic measurement of asymmetry in patients with diabetes. *Am J Perinatol* 1999;16(4):197-201.

- (150) Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998 August;179(2):476-80.
- (151) Mazouni C, Porcu G, Cohen-Solal E, Heckenroth H, Guidicelli B, Bonnier P, Gannerre M. Maternal and anthropomorphic risk factors for shoulder dystocia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(5):567-70.
- (152) Ouzounian JG, Gherman RB. Shoulder dystocia: are historic risk factors reliable predictors? *Am J Obstet Gynecol* 2005 June;192(6):1933-5.
- (153) Lipscomb KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995 April;85(4):558-64.
- (154) Green JR, Soohoo SL. Factors associated with rectal injury in spontaneous deliveries. *Obstet Gynecol* 1989 May;73(5 Pt 1):732-8.
- (155) Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol* 2001 August;98(2):225-30.
- (156) Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997 December;90(6):869-73.
- (157) Buchsbaum GM, Duecy EE, Kerr LA, Huang LS, Guzick DS. Urinary incontinence in nulliparous women and their parous sisters. *Obstet Gynecol* 2005 December;106(6):1253-8.
- (158) Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004 November;191(5):1655-60.
- (159) Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001 June;97(6):905-10.

- (160) Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalano PM. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998 October;179(4):1032-7.
- (161) Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007 July;30 Suppl 2:S246-S250.
- (162) Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, Metzger, Lowe, Dyer, Dooley, Trimble, McCance, Hadden, Persson, Rogers. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010 March;202(3):255-7.
- (163) Dandrow RV, O'SULLIVAN JB. Obstetric hazards of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1966 December 15;96(8):1144-7.
- (164) Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001 June;97(6):905-10.
- (165) Philipson EH, Super DM. Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989 June;160(6):1324-9.
- (166) Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996 December;19(12):1348-50.
- (167) MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001 April;24(4):659-62.
- (168) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 May 23;373(9677):1773-9.

- (169) Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008 July 29;179(3):229-34.
- (170) Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003 July;26(7):2005-9.
- (171) Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009 March;122(3):207-14.
- (172) Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, Barone BB, Golden SH, Gary TL, Neale DM, Bass EB. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008 March;162:1-96.
- (173) Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991 October;165(4 Pt 1):914-9.
- (174) Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990 July;163(1 Pt 1):93-8.
- (175) Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990 December;77(284):1219-28.
- (176) Stangenberg M, Agarwal N, Rahman F, Sheth K, al SS, De VE. Frequency of HLA genes and islet cell antibodies (ICA) and result of postpartum oral glucose tolerance tests (OGTT) in Saudi Arabian women with abnormal OGTT during pregnancy. *Diabetes Res* 1990 May;14(1):9-13.

- (177) Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992 September;167(3):607-16.
- (178) Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, Bonifacio E, Ziegler AG. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006 March;55(3):792-7.
- (179) Russell C, Dodds L, Armson BA, Kephart G, Joseph KS. Diabetes mellitus following gestational diabetes: role of subsequent pregnancy. *BJOG* 2008 January;115(2):253-9.
- (180) Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 July;84(7):2342-8.
- (181) Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 August;31(8):1668-9.
- (182) Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006 September;29(9):2078-83.
- (183) Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ* 2009 September 15;181(6-7):371-6.
- (184) Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006 July 22;333(7560):177.

- (185) Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992 September;12(3):229-33.
- (186) Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 June;34(2):293-307, ix.
- (187) Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994 April;170(4):1036-46.
- (188) White BM, Beischer NA. Perinatal mortality in the infants of diabetic women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990 November;30(4):323-6.
- (189) Blank A, Grave GD, Metzger BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care* 1995 January;18(1):127-9.
- (190) Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 1991 December;40 Suppl 2:74-8.
- (191) Diamond MP, Salyer SL, Vaughn WK, Cotton R, Boehm FH. Reassessment of White's classification and Pedersen's prognostically bad signs of diabetic pregnancies in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1987 March;156(3):599-604.
- (192) Reece EA, Sivan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease (White's classes B to FR) versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15(9):549-55.
- (193) Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 March;152(3):249-54.
- (194) McCormick KL, Susa JB, Widness JA, Singer DB, Adamsons K, Schwartz R. Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey: effects on hepatic

- enzymes active in lipogenesis and carbohydrate metabolism. *Diabetes* 1979 December;28(12):1064-8.
- (195) Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Garcia JF, Cavalieri RL, Piasecki GJ, Jackson BT, Susa JB, Schwartz R. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986 January;20(1):15-9.
- (196) Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, Schwartz R. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990 June;33(6):378-83.
- (197) Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980 September;66(3):417-9.
- (198) Bourbon JR, Farrell PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985 March;19(3):253-67.
- (199) Tsang RC, Chen I, Friedman MA, Gigger M, Steichen J, Koffler H, Fenton L, Brown D, Pramanik A, Keenan W, Strub R, Joyce T. Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1975 March;86(3):399-404.
- (200) Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 March;115(3):e290-e296.
- (201) Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995 May;18(5):611-7.
- (202) Malcolm JC, Lawson ML, Gaboury I, Lough G, Keely E. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med* 2006 May;23(5):565-70.

- (203) Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003 March;111(3):e221-e226.
- (204) Rizzo TA, Silverman BL, Metzger BE, Cho NH. Behavioral adjustment in children of diabetic mothers. *Acta Paediatr* 1997 September;86(9):969-74.
- (205) Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 1:681-9.
- (206) Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995 July 15;311(6998):171-4.
- (207) Lucas A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found Symp* 1991;156:38-50.
- (208) Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989 March 4;298(6673):564-7.
- (209) Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996 September 15;94(6):1310-5.
- (210) Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996 December 15;94(12):3246-50.
- (211) Law CM, de SM, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993 January 2;306(6869):24-7.
- (212) McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty

- phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994 April 9;308(6934):942-5.
- (213) Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993 December 11;307(6918):1519-24.
- (214) Ravelli AC, van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999 November;70(5):811-6.
- (215) Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ* 1997 August 16;315(7105):396-400.
- (216) Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999 February 16;130(4 Pt 1):278-84.
- (217) Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 1994 June;37(6):624-31.
- (218) Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980 December;29(12):1023-35.
- (219) Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998 August;41(8):904-10.
- (220) Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991 December;40 Suppl 2:121-5.

- (221) Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000 December;49(12):2208-11.
- (222) Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, Aleck KA, Baird HR. Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight. *Diabetes Care* 1987 January;10(1):76-80.
- (223) Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998 August;21 Suppl 2:B138-B141.
- (224) Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, Carraher MJ, Bennett PH, Knowler WC. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988 May;37(5):622-8.
- (225) Hanson RL, Elston RC, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Segregation analysis of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians: evidence for a major-gene effect. *Am J Hum Genet* 1995 July;57(1):160-70.
- (226) Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002 October;25(10):1862-8.
- (227) Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002 June 15;359(9323):2072-7.
- (228) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 February 7;346(6):393-403.
- (229) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in

- people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997 April;20(4):537-44.
- (230) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-50.
- (231) Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM, Jr., Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009 October 1;361(14):1339-48.
- (232) Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T. Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes. *Diabetes* 1991 December;40 Suppl 2:165-71.
- (233) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 January;27 Suppl 1:S88-S90.
- (234) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990 August;9(4):320-5.
- (235) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Nutritional management of the obese gestational diabetic pregnant woman. *J Am Coll Nutr* 1992 June;11(3):246-50.
- (236) Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991 December;40 Suppl 2:172-4.
- (237) Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? *Diabetes* 1991 December;40 Suppl 2:175-8.

- (238) Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989 August;161(2):415-9.
- (239) Artal R, Wiswell R, Romem Y. Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients. *Diabetes* 1985 June;34 Suppl 2:78-80.
- (240) Weisz B, Shrim A, Homko CJ, Schiff E, Epstein GS, Sivan E. One hour versus two hours postprandial glucose measurement in gestational diabetes: a prospective study. *J Perinatol* 2005 April;25(4):241-4.
- (241) Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999 November;39(4):457-60.
- (242) Sivan E, Weisz B, Homko CJ, Reece EA, Schiff E. One or two hours postprandial glucose measurements: are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001 September;185(3):604-7.
- (243) Hawkins JS, Casey BM, Lo JY, Moss K, Mcintire DD, Leveno KJ. Weekly compared with daily blood glucose monitoring in women with diet-treated gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009 June;113(6):1307-12.
- (244) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de LA, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouparas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007 July;30 Suppl 2:S251-S260.
- (245) Laird J, McFarland KF. Fasting blood glucose levels and initiation of insulin therapy in gestational diabetes. *Endocr Pract* 1996 September;2(5):330-2.
- (246) de VM, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995 November 9;333(19):1237-41.

- (247) Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991 January;164(1 Pt 1):103-11.
- (248) Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004 September;191(3):949-53.
- (249) Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004 August;191(2):576-81.
- (250) Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* 2009 January;32 Suppl 1:S13-S61.
- (251) Griffiths RJ, Vinall PS, Stickland MH, Wales JK. Haemoglobin A1c levels in normal and diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987 March;24(3):195-200.
- (252) Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 December;93(2):185-92.
- (253) Widness JA, Schwartz HC, Kahn CB, Oh W, Schwartz R. Glycohemoglobin in diabetic pregnancy: a sequential study. *Am J Obstet Gynecol* 1980 April 15;136(8):1024-9.
- (254) Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1983 November 15;147(6):651-3.
- (255) Wyse LJ, Jones M, Mandel F. Relationship of glycosylated hemoglobin, fetal macrosomia, and birthweight macrosomia. *Am J Perinatol* 1994 July;11(4):260-2.

- (256) Weissmann-Brenner A, O'Reilly-Green C, Ferber A, Divon MY. Does the availability of maternal HbA1c results improve the accuracy of sonographic diagnosis of macrosomia? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 May;23(5):466-71.
- (257) Yogev Y, Hod M. Use of new technologies for monitoring and treating diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 June;34(2):241-53, viii.
- (258) Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 June;192(6):1768-76.
- (259) Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile de SM, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004 June;30(3):237-44.
- (260) Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001 November;24(11):1904-10.
- (261) Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani B, Barbieri M, Vignali M. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000 August;79(8):649-54.
- (262) Challier JC, Hauguel S, Desmaizieres V. Effect of insulin on glucose uptake and metabolism in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 May;62(5):803-7.

- (263) Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003 May;26(5):1390-4.
- (264) Setter SM, Corbett CF, Campbell RK, White JR. Insulin aspart: a new rapid-acting insulin analog. *Ann Pharmacother* 2000 December;34(12):1423-31.
- (265) Calle-Pascual AL, Bagazgoitia J, Calle JR, Charro A, Maranes JP. Use of insulin lispro in pregnancy. *Diabetes Nutr Metab* 2000 June;13(3):173-7.
- (266) Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ, III. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999 September;22(9):1422-7.
- (267) Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 2007 July;30 Suppl 2:S220-S224.
- (268) Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 June;34(2):275-91, ix.
- (269) Kemball ML, McIver C, Milner RD, Nourse CH, Schiff D, Tiernan JR. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers given sulphonylurea drugs in pregnancy. *Arch Dis Child* 1970 October;45(243):696-701.
- (270) Zucker P, Simon G. Prolonged symptomatic neonatal hypoglycemia associated with maternal chlorpropamide therapy. *Pediatrics* 1968 November;42(5):824-5.
- (271) Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 January;113(1):193-205.
- (272) Langer O. Oral anti-hyperglycemic agents for the management of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 June;34(2):255-74, ix.
- (273) Groop L, Luzi L, Melander A, Groop PH, Ratheiser K, Simonson DC, DeFronzo RA. Different effects of glyburide and glipizide on insulin secretion

- and hepatic glucose production in normal and NIDDM subjects. *Diabetes* 1987 November;36(11):1320-8.
- (274) Groop LC, Barzilai N, Ratheiser K, Luzi L, Wahlin-Boll E, Melander A, DeFronzo RA. Dose-dependent effects of glyburide on insulin secretion and glucose uptake in humans. *Diabetes Care* 1991 August;14(8):724-7.
- (275) DeFronzo RA, Simonson DC. Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic individuals. *Diabetes Care* 1984 May;7 Suppl 1:72-80.
- (276) Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, DeFronzo RA. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 1984 September;33(9):838-45.
- (277) Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994 September;171(3):653-60.
- (278) Piacquadio K, Hollingsworth DR, Murphy H. Effects of in-utero exposure to oral hypoglycaemic drugs. *Lancet* 1991 October 5;338(8771):866-9.
- (279) Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991 October;165(4 Pt 1):807-12.
- (280) Elliott BD, Langer O, Schuessling F. Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol* 1997 March;176(3):527-30.
- (281) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 October 19;343(16):1134-8.
- (282) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000 October 19;343(16):1134-8.

- (283) Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Rosenn B. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005 January;192(1):134-9.
- (284) Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004 May;190(5):1438-9.
- (285) Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O. Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004 July;104(1):88-93.
- (286) Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005 July;193(1):118-24.
- (287) Saade G. Gestational diabetes mellitus: a pill or a shot? *Obstet Gynecol* 2005 March;105(3):456-7.
- (288) Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004 January;15(1):51-5.
- (289) Rochon M, Rand L, Roth L, Gaddipati S. Glyburide for the management of gestational diabetes: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006 October;195(4):1090-4.
- (290) Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol* 2006 July;195(1):270-4.
- (291) Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Mattison DR, Unadkat JD, Kelly EJ, Blough D, Cobelli C, Ahmed MS, Snodgrass WR, Carr DB, Easterling TR, Vicini P. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009 June;85(6):607-14.

- (292) Lain KY, Garabedian MJ, Daftary A, Jeyabalan A. Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin. *Am J Obstet Gynecol* 2009 May;200(5):501-6.
- (293) Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4):303-13.
- (294) Nanovskaya TN, Nekhayeva IA, Patrikeeva SL, Hankins GD, Ahmed MS. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol* 2006 October;195(4):1081-5.
- (295) Kovo M, Haroutiunian S, Feldman N, Hoffman A, Glezerman M. Determination of metformin transfer across the human placenta using a dually perfused ex vivo placental cotyledon model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 January;136(1):29-33.
- (296) Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010 January;115(1):55-9.
- (297) Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000 July;17(7):507-11.
- (298) Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006 September;86(3):658-63.
- (299) Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):2003-15.
- (300) Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008 March;89(3):625-34.
- (301) De L, V, Musacchio MC, Piomboni P, Di SA, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related

- gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 July;157(1):63-6.
- (302) Khattab S, Mohsen IA, Aboul F, I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van WM, Van d, V, Youssef MA. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2011 October;27(10):789-93.
- (303) Lebovitz HE. alpha-Glucosidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997 September;26(3):539-51.
- (304) Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Lemos Beber FR, Zucco Viesi JM, Aquim G, Engel RT. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med* 2005;33(6):519-23.
- (305) Sevillano J, Lopez-Perez IC, Herrera E, Del Pilar RM, Bocos C. Enflitazone administration to late pregnant rats produces delayed body growth and insulin resistance in their fetuses and neonates. *Biochem J* 2005 August 1;389(Pt 3):913-8.
- (306) Chan LY, Yeung JH, Lau TK. Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of human pregnancy. *Fertil Steril* 2005 April;83(4):955-8.
- (307) Kjos SL, Leung A, Henry OA, Victor MR, Paul RH, Medearis AL. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995 November;173(5):1532-9.
- (308) Landon MB, Gabbe SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985 June;34 Suppl 2:50-4.
- (309) Gonen O, Rosen DJ, Dolfen Z, Tepper R, Markov S, Fejgin MD. Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997 June;89(6):913-7.
- (310) Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996 November 13;276(18):1480-6.

- (311) Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007 July;30 Suppl 2:S200-S205.
- (312) Engstrom JL, Work BA, Jr. Prenatal prediction of small- and large-for-gestational age neonates. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1992 November;21(6):486-95.
- (313) Humphries J, Reynolds D, Bell-Scarborough L, Lynn N, Scardo JA, Chauhan SP. Sonographic estimate of birth weight: relative accuracy of sonographers versus maternal-fetal medicine specialists. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 February;11(2):108-12.
- (314) Johnstone FD, Prescott RJ, Steel JM, Mao JH, Chambers S, Muir N. Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 August;103(8):747-54.
- (315) McLaren RA, Puckett JL, Chauhan SP. Estimators of birth weight in pregnant women requiring insulin: a comparison of seven sonographic models. *Obstet Gynecol* 1995 April;85(4):565-9.
- (316) Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 February;104(2):186-90.
- (317) Ben-Haroush A, Chen R, Hadar E, Hod M, Yogev Y. Accuracy of a single fetal weight estimation at 29-34 weeks in diabetic pregnancies: can it predict large-for-gestational-age infants at term? *Am J Obstet Gynecol* 2007 November;197(5):497-6.
- (318) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993 September;169(3):611-5.

- (319) Conway DL, Langer O. Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998 May;178(5):922-5.
- (320) Lurie S, Matzkel A, Weissman A, Gotlibe Z, Friedman A. Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1992 September;9(5-6):484-8.
- (321) Peled Y, Perri T, Chen R, Pardo J, Bar J, Hod M. Gestational diabetes mellitus--implications of different treatment protocols. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004 June;17(6):847-52.
- (322) Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009 January;113(1):206-17.
- (323) Nicholson JM, Kellar LC, Cronholm PF, Macones GA. Active management of risk in pregnancy at term in an urban population: an association between a higher induction of labor rate and a lower cesarean delivery rate. *Am J Obstet Gynecol* 2004 November;191(5):1516-28.
- (324) Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD001997.
- (325) Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996 July;13(5):293-6.
- (326) Hawkins JS, Casey BM. Labor and delivery management for women with diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007 June;34(2):323-34, x.
- (327) Conway DL. Delivery of the macrosomic infant: cesarean section versus vaginal delivery. *Semin Perinatol* 2002 June;26(3):225-31.
- (328) Alexander JM, Leveno KJ, Hauth J, Landon MB, Thom E, Spong CY, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik

- M, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Gabbe SG. Fetal injury associated with cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006 October;108(4):885-90.
- (329) Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai B, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006 June;107(6):1226-32.
- (330) Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai B, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM, Gabbe SG. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004 December 16;351(25):2581-9.
- (331) Caughey AB, Sandberg PL, Zlatnik MG, Thiet MP, Parer JT, Laros RK, Jr. Forceps compared with vacuum: rates of neonatal and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2005 November;106(5 Pt 1):908-12.
- (332) Demissie K, Rhoads GG, Smulian JC, Balasubramanian BA, Gandhi K, Joseph KS, Kramer M. Operative vaginal delivery and neonatal and infant adverse outcomes: population based retrospective analysis. *BMJ* 2004 July 3;329(7456):24-9.
- (333) Curet LB, Izquierdo LA, Gilson GJ, Schneider JM, Perelman R, Converse J. Relative effects of antepartum and intrapartum maternal blood glucose levels on incidence of neonatal hypoglycemia. *J Perinatol* 1997 March;17(2):113-5.
- (334) Boluyt N, van KA, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006 June;117(6):2231-43.
- (335) ACOG Committee Opinion No. 435: postpartum screening for abnormal glucose tolerance in women who had gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2009 June;113(6):1419-21.

- (336) Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 January;26 Suppl 1:S5-20.
- (337) Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 December;93(12):4774-9.
- (338) The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012 April;35(4):723-30.
- (339) Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011 January;34 Suppl 1:S11-S61.
- (340) Ouzounian JG, Hernandez GD, Korst LM, Montoro MM, Battista LR, Walden CL, Lee RH. Pre-pregnancy weight and excess weight gain are risk factors for macrosomia in women with gestational diabetes. *J Perinatol* 2011 November;31(11):717-21.
- (341) Catalano PM, Roman NM, Tyzbir ED, Merritt AO, Driscoll P, Amini SB. Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993 April;81(4):523-8.
- (342) Catalano PM, Kirwan JP. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Curr Diab Rep* 2001 August;1(1):71-7.
- (343) Gauster M, Desoye G, Totsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012 February;12(1):16-23.
- (344) Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Bohles H, Campoy C, Cetin I, Decsi T, Dudenhausen JW, Dupont C, Forsyth S, Hoesli I, Holzgreve W, Lapillonne A, Putet G, Secher NJ, Symonds M, Szajewska H, Willatts P, Uauy R. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med* 2008;36(1):5-14.

- (345) Ramirez M, Amate L, Gil A. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev* 2001 November;65 Suppl:S95-S101.
- (346) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972 June;18(6):499-502.
- (347) Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 July;85(7):2402-10.
- (348) FOLCH J, LEES M, SLOANE STANLEY GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957 May;226(1):497-509.
- (349) Klingler M, Demmelmair H, Larque E, Koletzko B. Analysis of FA contents in individual lipid fractions from human placental tissue. *Lipids* 2003 May;38(5):561-6.
- (350) Stoffel W, Chu F, Ahrens EH. Analysis of long-chain fatty-acids by gas liquid chromatography. *ANALYTICAL CHEMISTRY* 1959;31 (2):307-8.
- (351) Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003 December;189(6):1698-704.
- (352) Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, Amini SB. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr* 2009 November;90(5):1303-13.
- (353) Fattah C, Farah N, Barry S, O'Connor N, Stuart B, Turner MJ. The measurement of maternal adiposity. *J Obstet Gynaecol* 2009 November;29(8):686-9.
- (354) Salmenhaara M, Uusitalo L, Uusitalo U, Kronberg-Kippila C, Sinkko H, Ahonen S, Veijola R, Knip M, Kaila M, Virtanen SM. Diet and weight gain

- characteristics of pregnant women with gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2010 December;64(12):1433-40.
- (355) Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1459-63.
- (356) Catalano PM, Thomas AJ, Huston LP, Fung CM. Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition. *Diabetes Care* 1998 August;21 Suppl 2:B85-B90.
- (357) Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, Thieda P, Lux LJ, Lohr KN. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep )* 2008 May;(168):1-223.
- (358) Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, Thieda P, Lux LJ, Lohr KN. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol* 2009 October;201(4):339-14.
- (359) Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009 June;36(2):285-300, viii.
- (360) Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B, Hod M, Oats JJ. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012 April;35(4):780-6.
- (361) Radaelli T, Lepercq J, Varastehpour A, Basu S, Catalano PM, Hauguel-De MS. Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009 August;201(2):209.
- (362) Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004 September;191(3):964-8.

- (363) Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989 January;160(1):115-21.
- (364) Desoye G, Gauster M, Wadsack C. Placental transport in pregnancy pathologies. *Am J Clin Nutr* 2011 December;94(6 Suppl):1896S-902S.
- (365) Gauster M, Hiden U, van PM, Frank S, Wadsack C, Hauguel-De MS, Desoye G. Dysregulation of placental endothelial lipase in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2011 October;60(10):2457-64.
- (366) Jansson T, Cetin I, Powell TL, Desoye G, Radaelli T, Ericsson A, Sibley CP. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth -- a workshop report. *Placenta* 2006 April;27 Suppl A:S109-S113.
- (367) Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes* 2011 November 15;2(11):196-203.
- (368) Lao TT, Lee CP, Wong WM. Placental weight to birthweight ratio is increased in mild gestational glucose intolerance. *Placenta* 1997 March;18(2-3):227-30.
- (369) Jansson T, Cetin I, Powell TL, Desoye G, Radaelli T, Ericsson A, Sibley CP. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth -- a workshop report. *Placenta* 2006 April;27 Suppl A:S109-S113.
- (370) Perovic M, Garalejic E, Gojnic M, Arsic B, Pantic I, Bojovic DJ, Fazlagic A, Gardiner H. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 November 25.
- (371) Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect?--a hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 April;11(4):258-61.

- (372) Clinical Practice Recommendations. American Diabetes Association. 1992-1993. *Diabetes Care* 1993 May;16(5 Suppl 2):1-118.
- (373) Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, Yasui T, Irahara M. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006 June;22(6):343-9.
- (374) Paradisi G, Ianniello F, Tomei C, Bracaglia M, Carducci B, Gualano MR, La TG, Banci M, Caruso A. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2010 July;26(7):539-45.
- (375) Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM. The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo. *J Clin Invest* 1976 June;57(6):1652-9.
- (376) Leiva A, Pardo F, Ramirez MA, Farias M, Casanello P, Sobrevia L. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:349286.
- (377) Gordon Y, Patterson TM, Parker CR, Jr. Relation of glucose control in diabetic pregnancy to fetal cholesterol homeostasis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 January;22(1):8-12.
- (378) Palinski W. Maternal-fetal cholesterol transport in the placenta: good, bad, and target for modulation. *Circ Res* 2009 March 13;104(5):569-71.
- (379) van der Graaf A, Vissers MN, Gaudet D, Brisson D, Sivapalaratnam S, Roseboom TJ, Jansen AC, Kastelein JJ, Hutten BA. Dyslipidemia of mothers with familial hypercholesterolemia deteriorates lipids in adult offspring. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010 December;30(12):2673-7.
- (380) Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of

- low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997 December 1;100(11):2680-90.
- (381) Napoli C, Palinski W. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy influences the later development of atherosclerosis: clinical and pathogenic implications. *Eur Heart J* 2001 January;22(1):4-9.
- (382) Scholler M, Wadsack C, Lang I, Etschmaier K, Schweinzer C, Marsche G, Dieber-Rotheneder M, Desoye G, Panzenboeck U. Phospholipid transfer protein in the placental endothelium is affected by gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 February;97(2):437-45.
- (383) Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010 May;89(5):700-4.
- (384) Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, Herrera E. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med* 2011 September;28(9):1053-9.
- (385) Dijck-Brouwer DA, Hadders-Algra M, Bouwstra H, Decsi T, Boehm G, Martini IA, Rudy BE, Muskiet FA. Impaired maternal glucose homeostasis during pregnancy is associated with low status of long-chain polyunsaturated fatty acids (LCP) and essential fatty acids (EFA) in the fetus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005 August;73(2):85-7.
- (386) Pagan A, Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Gil-Sanchez A, Parrilla JJ, Koletzko B, Larque E. Impaired placental function leads to reduced docosahexaenoic acid (DHA) in fetus from pregnant women affected with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. In press 2012.
- (387) Decsi T, Campoy C, Koletzko B. Effect of N-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy: the Nuheal trial. *Adv Exp Med Biol* 2005;569:109-13.

- (388) Larque E, Gil-Sanchez A, Prieto-Sanchez MT, Koletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *Br J Nutr* 2012 June;107 Suppl 2:S77-S84.
- (389) Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Rol MA, Parrilla JJ, Madrid JA, Sánchez-Solís M, Larque E. Influence of gestational diabetes in children's circadian rhythm regulation during their first six months. *Pediatrics*. In press 2012.





# Anexo I



### Estimado Participante,

El siguiente cuestionario nos permitirá conocer sus hábitos dietéticos con especial hincapié en la ingesta de ácidos grasos de cadena larga. Las cuestiones se refieren al mes pasado de su embarazo. Por favor, lea detenidamente las preguntas y marque las casillas correspondientes.

#### ¿Cómo rellenar el cuestionario adecuadamente ?

- Refleje en cada pregunta, si usted consumió el citado alimento y con qué frecuencia (no dude en escribir al lado si necesario).
- En caso de que usted consuma algún alimento de ese tipo regularmente que no esté listado, por favor, indíquelo en la parte inferior de la pregunta en la columna “otros” y con qué frecuencia
- Si usted no consume el alimento de la pregunta, marque la columna “No consumo”.

#### Por favor considere que:

- No piense únicamente en los alimentos que usted consume en casa, sino también en los consumidos en el trabajo, restaurantes o con amigos.
- En cualquier caso, sus datos serán estrictamente considerados como confidenciales. Si tuviera algún problema o pregunta respecto al cuestionario, usted siempre puede consultarnos en el teléfono:

Muchas gracias por su participación y apoyo!

Atentamente,

.....

Cuestionario dietético – semana 38 (Parto)



1. ¿Con qué frecuencia utiliza las siguientes grasas o aceites para cocinar platos calientes (tales como pescado, carne, verduras) o preparar platos fríos (como ensalada)?

	No uso	veces/día		veces/semana			veces / mes 1-3	porción	cantidad
		1	2-3	1	2-3	4-6			
Mantequilla	<input type="radio"/>	tsp.	_____						
Manteca	<input type="radio"/>	tsp.	_____						
Aceite de palma o de coco	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____						
Aceite de girasol	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____						
Aceite de oliva	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____						
Mayonesa	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____						
Otros:	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____						

2. ¿Qué grasa usa preferiblemente para untar (ejemplo en tostadas)?

	No uso	veces/día		veces/semana			veces / mes 1-3	porción	cantidad
		1	2-3	1	2-3	4-6			
Mantequilla	<input type="radio"/>	tsp.	_____						
Margarina	<input type="radio"/>	tsp.	_____						
Foiegras o paté	<input type="radio"/>	tsp.	_____						

3. ¿Con qué frecuencia consume pescado?

2 - 3 x	1 x	5 - 6 x	2 - 4 x	1 x	1 - 3 x	No
por día	por día	por semana	por semana	por semana	por mes	consumo
<input type="checkbox"/>						

4. ¿Con qué frecuencia consumió los siguientes tipos de pescado y especifique cuales en el espacio en blanco?

a) **Pescado Blanco:** Bacalao, Rodaballo, Merluza, Marisco, Lucio, Lengüado, Dorada, Mero, Sepia/Pulpo, Vieiras, Camarones, Perca, Surimi (cangrejo)

	No consumo	veces/día		veces/semana			veces / mes 1-3	Racion filete ~ 100 g
		1	2-3	1	2-3	4-6		
<b>Pescado Blanco</b>	<input type="radio"/>	_____						

¿Como prepara o come el pescado preferentemente ?

- plancha, cocido, horno
- empanado y frito
- lata
- sopa

b) **Pescado Medio graso**, Merluza, Lubina, Anchoas, Boquerones, Emperador, Sardinas, Trucha

	No consumo	veces/día		veces/semana			veces/ mes	Racion
		1	2-3	1	2-3	4-6		
							1-3	filet ~ 100 g
<b>Pescado medio graso</b>	<input type="radio"/>	_____						

¿Como prepara o come el pescado preferentemente ?

- plancha, cocido
- empanado y frito
- lata
- sopa

c) **Pescado graso**, Caballa, Salmon, Atún, Arenques, Angulas

	No consumo	veces/día		veces/semana			veces/ mes	Racion
		1	2-3	1	2-3	4-6		
							1-3	filete ~ 100 g
<b>Pescado graso</b>	<input type="radio"/>	_____						

¿Como prepara o come el pescado preferentemente ?

- plancha, cocido
- empanado y frito
- lata
- sopa

5. ¿Con qué frecuencia consumió frutos secos como snack y subraye cuales?

	No consumo	veces/día		veces/semana			veces / mes	Racion	cantida d
		1	2-3	1	2-3	4-6			
Pistachos, Nueces, Avellanas	<input type="radio"/>	1 Puñado = 10g	_____						
Almendras, Anacardos, Nueces de Macadamia, Castañas	<input type="radio"/>	1 pieza = 1,5g	_____						
Cacahuetes	<input type="radio"/>	1 Puñado = 10g	_____						
Pipas de girasol, semillas de calabaza	<input type="radio"/>	1 Puñado = 10g	_____						

6. ¿Toma habitualmente los frutos secos tostados y salados?

- Si
- No
- No sé

**7. ¿Con qué frecuencia consume los siguientes alimentos?**

	No consumo	Veces/día		Veces/semana			Veces/mes 1-3	Cantidad
		1	2-3	1	2-3	4-6		
Huevos	<input type="radio"/>	_____						
Filetes de Pollo	<input type="radio"/>	Pieza = 100g						
Pollo asado	<input type="radio"/>	Pieza = 100g						
Pechuga de pavo	<input type="radio"/>	Rodaja = 30g						

<b>¿Ha estado consumiendo hasta la semana 16 de embarazo uno o más de los siguientes preparados regularmente (unas pocas veces por semana o diariamente)?</b>		
Ácido Fólico		
Complejos multivitamínicos ¿cual?		
Preparados de aceite de pescado, -capsulas		
Iodo		
Leche Puleva omega-3		
Gestagyn plus		
Natalben		
Hierro		
Huevos omega 3		
Otros:		
_____		
_____		