



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Facultad de Medicina

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Influencia del Sobrepeso y la Obesidad en la
Transferencia Placentaria de Ácidos Grasos en
Gestantes con Diabetes Gestacional.

Memoria presentada para optar al Título de Doctor en Medicina y
Cirugía por la Universidad de Murcia

José Eliseo Blanco Carnero

2013



D^a. EVIRA LARQUÉ DAZA, Profesora Titular de
Universidad del Área de FISIOLÓGÍA ANIMAL en el
Departamento de FISIOLÓGÍA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada

***“INFLUENCIA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN LA
TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ÁCIDOS GRASOS EN
GESTANTES CON DIABETES GESTACIONAL”***

realizada por D. JOSÉ ELISEO BLANCO CARNERO, bajo mi
inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la
obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 5 de Abril de 2013



D. JUAN JOSÉ PARRILLA PARICIO, Catedrático de
Universidad del Área de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
en el Departamento de CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, autoriza:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada

***“INFLUENCIA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD EN LA
TRANSFERENCIA PLACENTARIA DE ÁCIDOS GRASOS EN
GESTANTES CON DIABETES GESTACIONAL”***

realizada por D. JOSÉ ELISEO BLANCO CARNERO, bajo mi
inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la
obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 5 de Abril de 2013

PUBLICACIONES

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

- Larqué 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, Larqué E. ***Influence of gestational diabetes in children's circadian rhythm regulation during their first six months.*** Diabetes Metabolism Research and Review. Aceptado para su publicación. Abril 2013.
- Pagan A, Prieto-Sanchez MT, Blanco JE, Gil-Sanchez A, Parrilla JJ, Koletzko B, Larqué E. ***Materno-Fetal transfer of Docosahexaenoic Acid (DHA) is impaired placental by gestational diabetes mellitus.*** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (JCEM). Submitted, 2013.
- 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 materna 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. Comunicación premiada como mejor comunicación oral del congreso.

- JE. Blanco-Carnero, MT. Prieto-Sánchez, A. Pagán, R. Pacheco. J.J. Parrilla E. Larqué. **Influencia del sobrepeso y la obesidad en la transferencia de ácidos grasos y en los resultados materno-neonatales en gestantes con diabetes gestacional.** 32 Congreso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Tenerife, Mayo 2013.

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 de Munich (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.

ÍNDICE Y ABREVIATURAS

ÍNDICE

ÍNDICE Y ABREVIATURAS	1
Índice	3
Abreviaturas	7
I- INTRODUCCIÓN	13
1. Relación entre la prevalencia de la diabetes mellitus gestacional con la obesidad.	15
2. Metabolismo de la glucosa y acciones de la insulina.	20
3. Cambios metabólicos asociados a la gestación normal y con diabetes mellitus gestacional. Etiología de la DMG.	24
3.1. Alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en la gestación normal, DMG y con obesidad.	25
3.2. Alteraciones en el metabolismo lipídico en la gestación normal y con DMG.	29
4. Estado materno y fetal de ácidos grasos a lo largo de la gestación normal y con DMG. Transferencia placentaria.	33
4.1- Estado materno de ácidos grasos en la gestación sin DMG	33
4.2- Estado materno de ácidos grasos en la gestación con DMG	36
4.3- Transferencia placentaria de ácidos grasos	38
4.4- Importancia y repercusiones de la alteración en la transferencia placentaria de ácidos grasos en el feto.	43
5. Papel de las adipoquinas y evaluación de los biomarcadores de inflamación y de la homeostasis vascular durante la gestación.	46
6. Repercusiones de la DMG y la obesidad sobre la madre y el feto.	49
7. Programación fetal de la obesidad.	51
7.1. Evidencia de estudios animales en la programación de la obesidad.	54
7.2. Evidencia de estudios en humanos en la programación de la obesidad.	55
7.3. Mecanismos potenciales para la programación fetal	57
7.3.1. Mecanismo potencial de la vía materno-placentaria-fetal endocrina e inmune/inflamatoria	58
7.3.2. Mecanismo genético, genético-ambiental y epigenético	60

II- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	61
III- MATERIAL Y MÉTODOS	67
1. Sujetos.	69
2. Diseño experimental.	72
3. Recolección de datos y muestras.	72
3.1. Historia Clínica.	72
3.2. Cuestionario dietético.	73
3.3. Ecografía obstétrica.	73
3.4. Reconocimiento del recién nacido.	74
3.5. Obtención de muestras biológicas.	74
4. Determinaciones analíticas.	76
4.1. Hemograma.	76
4.2. Bioquímica general.	76
4.3. Hemoglobina glicosilada	77
4.4. Insulina y HOMA.	77
4.5 Determinación de adipoquinas y de biomarcadores de daño endotelial.	78
4.6. Determinación de ácidos grasos.	79
4.6.1. Extracción de lípidos del suero.	79
4.6.2. Extracción de lípidos de la placenta.	80
4.6.3. Metilación de los ácidos grasos.	81
4.6.4. Cromatografía gaseosa de análisis del perfil de ácidos grasos.	81
5. Análisis estadístico.	82

IV- RESULTADOS	83
1. Datos antropométricos de la madre.	85
2. Datos ecográficos: Biometría fetal, estudio Doppler y valoración del líquido amniótico.	91
3. Datos antropométricos del recién nacido.	96
4. Placenta.	101
5. Determinaciones analíticas de la madre durante el tercer trimestre y del recién nacido en el momento del parto.	103
5.1. Parámetros glucídicos.	103
5.2. Parámetros lipídicos.	107
5.3. Otras determinaciones bioquímicas generales.	110
5.4. Hemograma y coagulación maternos.	112
6. Adipoquinas	115
7. Estado de daño endotelial	117
8. Perfil de ácidos grasos	119
8.1. Perfil de ácidos grasos en plasma materno en el reclutamiento.	119
8.2. Perfil de ácidos grasos en plasma materno en el parto, placenta y recién nacido.	121
V- DISCUSIÓN	129
1. Análisis de los datos antropométricos de la madre y del recién nacido.	132
2. Influencia de la DMG en la placenta.	137
3. Análisis de las determinaciones analíticas de la madre y el recién nacido en el momento del parto.	140
3.1. Análisis de los parámetros glucídicos.	140
3.2. Análisis de los parámetros lipídicos.	146
3.3 Análisis de otras determinaciones bioquímicas generales	151
3.4 Análisis del hemograma y coagulación materna	153

4-Análisis de la influencia de la DMG y la obesidad materna sobre las concentraciones plasmáticas de adipoquinas durante la gestación en la madre y en el neonato	154
5. Análisis de la influencia de la Diabetes gestacional y la obesidad materna sobre los biomarcadores de daño endotelial durante la gestación en la madre y en el neonato.	158
6. Análisis de la influencia de la Diabetes gestacional y la obesidad materna sobre el perfil de ácidos grasos en los distintos compartimentos: materno, placentario y fetal.	160
6.1. Concentración de ácidos grasos totales en suero materno, placenta y recién nacido.	161
6.2. Porcentaje de ácidos grasos no esenciales en suero materno, placenta y recién nacido.	163
6.3. Porcentaje de ácidos grasos esenciales y condicionalmente esenciales en suero materno, placenta y recién nacido.	164
VI- CONCLUSIONES	171
VII- BIBLIOGRAFÍA	177
VIII- ANEXOS	229
Índice de Tablas	231
Índice de Figuras	232
Dieta	235
Cuestionario dietético	237

ABREVIATURAS

A

AA	Ácido araquidónico
ACBP	Acyl CoA binding proteins
ACM	Arteria cerebral media
ADE	Amplitud de la distribución del tamaño eritrocitario
ADRP	Adipofilina (adipose/adipocyte differentiation related protein)
A-FABP	Adipocyte-fatty acid binding protein (FABP4)
AG	Ácido graso
AGDI	Ácido graso diinsaturado
AGE	Ácido graso esencial
AGL	Ácido graso libre
AGI	Ácido graso insaturado
AGMI	Ácido graso monoinsaturado
AGPI	Ácido graso poliinsaturado
AGPI-CL	Ácido graso poliinsaturado de cadena larga
AGS	Ácido graso saturado
AL	Ácido linolénico
ALA	Ácido α -linolénico
ANOVA	Análisis de la varianza
Apo B	Apolipoproteína B
ATP	Adenosin Trifosfato
AU	Arteria umbilical
AUT	Arteria uterina

B

β -O	Beta-oxidación
B-FABP	Brain-fatty acid binding protein (FABP7)
BHT	Butil-hidroxi-tolueno
BMI	Índice de masa corporal

C

CA	Circunferencia abdominal
CAT	Catalasa
CC	Circunferencia Cefálica
C&C	Carpenter y Coustan
CETP	Proteína transportadora del ester de colesterol
CHCM	Concentración de hemoglobina corpuscular media
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CoQ	Coenzima Q/ubiquinol
COX	Cicloxigenasa

D

$\Delta 5$	$\Delta 5$ desaturasa
$\Delta 6$	$\Delta 6$ desaturasa
DBP	Diametro Biparietal
DGHA	Ácido dihomo- γ -linoleico (20:3 n-6)
DHA	Ácido docosahexaenoico
Di-homo- γ -LA	Di-homo- γ -linolénico
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DMPG	Diabetes mellitus pregestacional
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1 (insulin dependiente)
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2 (no insulin dependiente)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPA	Ácido docosapentaenoico

E

E	Elongasa
EC	Colesterol esterificado
EEM	Error estándar de la media
EFA	Ácidos grasos esenciales
EHE	Estados Hipertensivos inducidos por el Embarazo
EL	Endotelial lipasa

ELISA	Análisis inmunoenzimático
EPA	Ácido eicosapentaenoico
F	
FABP	Proteínas de unión a ácidos grasos
FABPpm	Fatty acid binding proteins plasma membrane
FAT/CD36	Fatty acid translocase
FATP	Proteínas transportadoras de ácidos grasos
FFQ	Cuestionario de frecuencia de alimentos
G	
GDM	Diabetes gestacional (gestational diabetes mellitus)
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
GR	Glutación reductasa
GPx	Glutación peroxidasa
H	
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HCS	Somatomamotropina Coriónica Humana
HDLc	Colesterol de lipoproteína de alta densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
H-FABP	Heart-fatty acid binding protein (FABP3)
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos
HOMA-IR	Modelo de evaluación homeostático
Hpl	Lactógeno placentario humano
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HPLC-EC	HPLC acoplado a un detector electroquímico
HTA	Hipertensión arterial
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

I

IADPSG	Asociación Internacional de la Diabetes en el Embarazo
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia
IL	Interleuquina
IMC	Índice de Masa Corporal
INR	Razón Normalizada Internacional
IP	Índice de pulsatilidad
IWCDMG	Conferencia de Consenso Internacional de Diabetes Mellitus Gestacional

K

K-FABP	Keratinocyte-fatty acid binding proteína (FABP5)
--------	--

L

λ	Longitud de onda
LA	Ácido linoléico
Lbs	Libras
LCAT	Lecitin-colesterol aciltransferasa
LCPUFA	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
LD	Vacuolas lipídicas (lipid droplets)
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LDLc	Colesterol de lipoproteína de baja densidad
LF	Longitud femoral
L-FABP	Liver-fatty acid binding protein (FABP1)
LOX	Lipoxigenasa
LPL	Lipoproteína lipase

M

MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos-1
MPO	Mieloperoxidasa
MMP	Metaloproteasa de la matriz
MPA	Ácido metafosfórico

MUFA	Ácido graso monoinsaturado
N	
NADP+	Nicotinamida adenindinucleótido-fosfato
NADPH	Nicotinamida adenindinucleótido-fosfato reducido
NDDG	National Diabetes Data Group
NEFA	Ácidos grasos no esterificados, ácidos grasos libres
NGF	Factor de crecimiento nervioso
NHANES	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
O	
OA	Ácido oleico
OCDE	Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo
OMS	Organización Mundial de La Salud
P	
PA	Ácido palmítico (16:0)
PC	Fosfatidilcolina
PE	Fosfatidiletanolamina
p-FABPpm	Placental plasma membrane fatty acid-binding protein
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PC	Fosfatidilcolina
PG	Prostaglandina
PL	Fosfolípidos
PPAR	Peroxisome proliferator activated receptor
PPRE	Peroxisome proliferator response element
PS	Fosfatidilserina
Q	
QM	Quilomicrón
R	
RBC	Eritrocitos/glóbulos rojos

RXR Retinoid X receptor

S

SAFA Ácido graso saturado

SEL Selectina

SEM Error estándar de la media

SHBG Globulina fijadoras de hormonas sexuales

SPSS Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales

T

TAD Tensión arterial diastólica

TAG Triacilglicerol

TAS Tensión arterial sistólica

TG Triglicéridos

TNF- α Factor de necrosis tumoral- α

tPAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno total-1

TTPA Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada

TX Tromboxano

U

UMMF Unidad de Medicina Materno Fetal

UV Ultravioleta

V

V Voltios

VCAM-1 Molécula de adhesión vascular-1

VCM Volumen corpuscular medio

VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

VPM Volumen de plaquetas medio

W

WHO Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

1. RELACIÓN ENTRE LA PREVALENCIA DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL Y LA OBESIDAD

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad médica que con mayor frecuencia coincide con la gestación. Algunas pacientes presentan DM previa al embarazo, también denominada pregestacional (DPG), aunque en la mayoría de los casos (90%) el diagnóstico de esta patología se realiza por primera vez durante la gestación (DMG). En cualquier caso la asociación de diabetes, obesidad y embarazo conlleva un importante riesgo de complicaciones, en algunos casos muy graves, tanto para la madre como para el feto (1).

La diabetes mellitus gestacional es **definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)** como “la intolerancia a los carbohidratos que produce una hiperglucemia de severidad variable con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo” (2). 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 (3).

La prevalencia de la DMG varía entre un 1 y un 14% en función de la localización geográfica, del grupo étnico, del test empleado y de los criterios utilizados para el diagnóstico (4). 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% (5-10), mientras que en el sur o la región del área mediterránea se estima que sean superiores al 6% (Fig.1) (11).

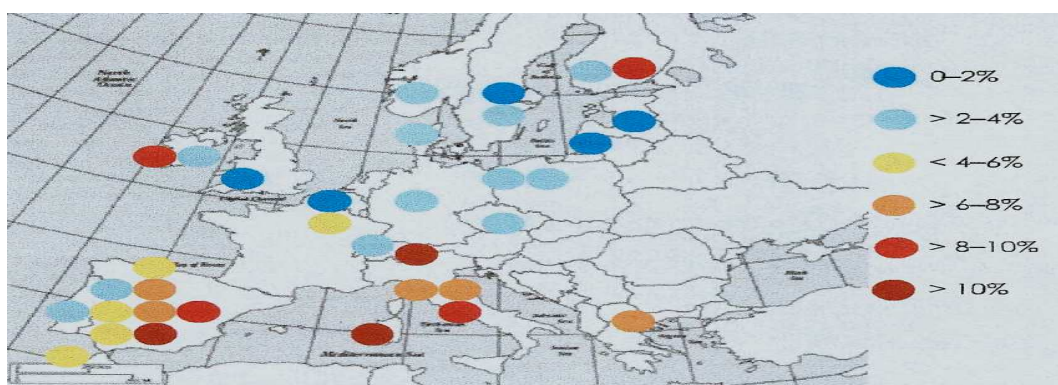


Figura 1. Prevalencia de la diabetes gestacional en Europa (11).

En España, el estudio de prevalencia más destacado por el número de pacientes es el Estudio Multicéntrico Español. Se trata de 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) (12) 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) (13). Ambos criterios diagnósticos se recogen en la tabla 1. 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 (14).

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

	Criterios de Carpenter y Coustan (12)	Criterios del National Diabetes Data Group (13)
Ayunas	95	105
1 hora	180	190
2 horas	155	165
3 horas	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 (15) 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 (16).

Son varios los **factores considerados de riesgo que predisponen a que una mujer desarrolle una DMG** (17;18).

- Obesidad
- DMG en gestaciones previas. Riesgo de recurrencia del 33-50%.
- Antecedentes familiares de diabetes mellitus, en familiares de primer grado.
- Origen étnico: 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.
- Edad materna por encima de 25 años.
- Antecedentes de macrosomía fetal (>4.000 gr) en gestaciones previas.
- Antecedentes de malos resultados perinatales (pérdidas gestacionales sin causa conocida o malformaciones fetales).
- Síndrome de ovario poliquístico.
- Uso de glucocorticoides durante la gestación.
- Antecedentes personales de hipertensión esencial (HTA) o estados hipertensivos inducidos por el embarazo (EHE).
- Gestación gemelar.

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, considerándose en la actualidad el factor más importante para el desarrollo de la DMG (19). **La definición de sobrepeso y obesidad** se realiza en función del índice de masa corporal (**IMC**). Este índice será el resultado del cociente entre peso expresado en kilos y la talla al cuadrado expresada en metros (kg/m^2) (20). La definición de obesidad en el embarazo varia según los autores, incluyendo a mujeres que se encuentran en el 110% al 120% de su peso ideal, o que pesan más de 91 Kg (200lbs) o que tienen un **IMC > 30 kg/m^2** (21).

. La Clasificación de sobrepeso y obesidad se muestran en la Tabla 2. Se considera un índice de masa corporal normal entre 18,5 y 24,9 kg/m^2 . **El sobrepeso se define como un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$** , en grado de pre-obesidad hasta un IMC de 29,9 kg/m^2 . Se considera Obesidad Moderada (clase I) entre 30.0 y 34,9 kg/m^2 , Obesidad Grave (clase II) entre 35 y 39.9 kg/m^2 y Obesidad Mórbida (Clase III) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. La obesidad previa al embarazo

(IMC pregestacional $> 30 \text{ kg/m}^2$, peso pregestacional $\geq 110\%$ del peso ideal) 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 (17;22-25).

Tabla 2. Clasificación de Obesidad.

Sobrepeso o Pre-obesidad	IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ y 30 kg/m^2
Obesidad Moderada (Clase I)	IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ y 35 kg/m^2
Obesidad Severa (Clase II)	IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ y 40 kg/m^2
Obesidad Mórbita (Clase III)	IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

Las tasas de la obesidad han sufrido un incremento de carácter exponencial en los últimos 20 años, siendo considerada **la primera epidemia de origen no infeccioso en la historia de la especie humana** (26). La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2008, estimó que más de 1.400 millones de adultos sufrían sobrepeso y más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres eran obesas (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), con una previsión para el año 2015 de unos 2.300 millones de adultos con sobrepeso y 700 millones de obesos (27). En recientes estadísticas publicadas por la Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo (OCDE) en el año 2012, muestra un incremento en la prevalencia de obesidad (IMC > 30) para el conjunto de la población española adulta del 2-3 % en la última década, con una tasa del 16% (Figura 2), (del 17,3% en varones y del 14,7% en mujeres) (28).

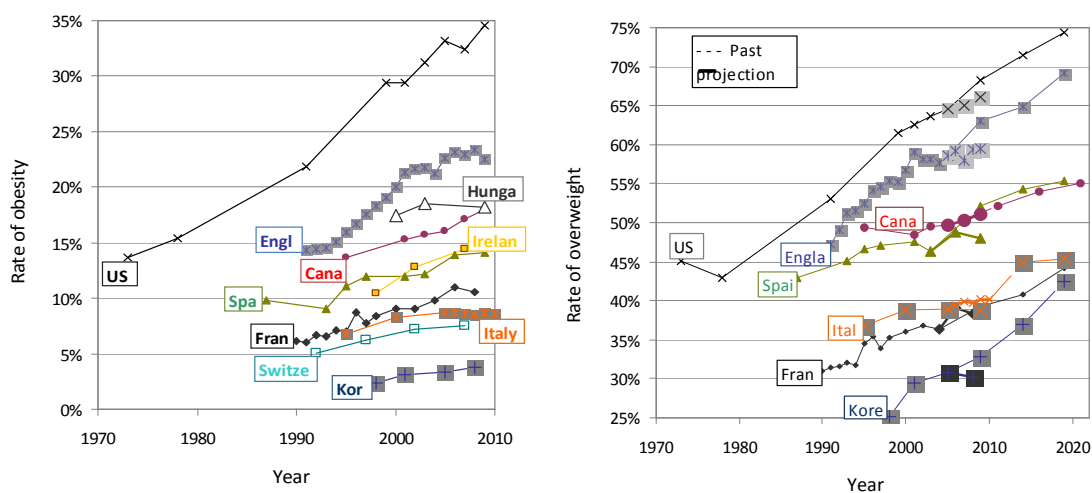


Figura 2. Tasas de sobrepeso y obesidad en países de la OCDE 2012. (28)

La prevalencia de obesidad durante la gestación varía del 6 al 28% dependiendo de los criterios utilizados, año, y las características de la población a estudio. La prevalencia se ha incrementado en concordancia con el aumento de la obesidad de mujeres en edad reproductiva (29;30). La media del peso pregestacional de la población embarazada entre los años 1999 al 2003 sufrió un incremento, pasando de un 37,1 % de mujeres con sobrepeso y obesidad en 1999 frente a un 40.5% en el 2003 (31). Los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) del año 2007-2008 mostró que el 34% de las mujeres en edad reproductiva (20-39 años) eran obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (32). En la **Encuesta Nacional de la Salud del año 2006**, la Comunidad Autónoma de Murcia presentó la mayor prevalencia de obesidad (20,4%) de todo el territorio Español (33). En **datos pendientes de publicar de nuestra unidad**, el IMC de las gestantes que se les realizó el Screening combinado de primer trimestre durante el año 2011 resultó con un 30% de gestantes con sobrepeso y un 15 % obesidad.

Shin, JA (2010) calculo el **porcentaje de las gestantes con diabetes gestacional que podría atribuirse al sobrepeso y obesidad pregestacional** encontrando que la porción atribuible a un IMC superior de 25 era del 46,2%, y que **más del 70% de todas las mujeres con DMG presentaban un IMC superior a 25** (34). 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 y de DM tipo II se ha encontrado en el ejercicio y la pérdida de peso antes del embarazo (35-37).

2. 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 la glucosa al interior de las células, puede almacenarse en forma de glucógeno o bien puede iniciar el proceso de glicólisis hacia la formación de piruvato. El piruvato puede ser reducido a lactato, también puede transaminarse para formar alanina o convertirse en acetil-CoA. A su vez el acetil-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 3.

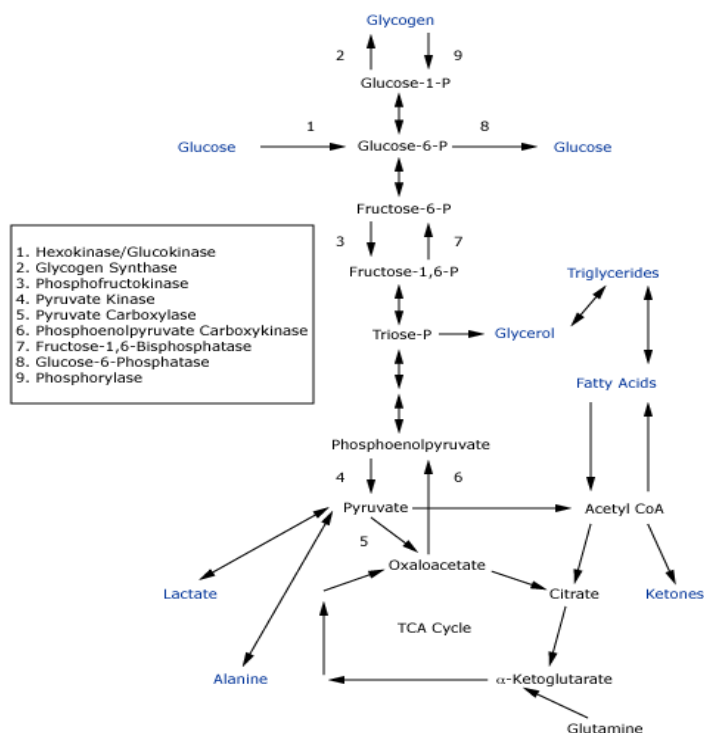


Figura 3. Vías metabólicas intracelulares de la glucosa. De Cryer et al.(38).

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 β del páncreas (Fig.5). 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 α de unión a la insulina y 2 subunidades β de transducción de la señal. La unión de la insulina al receptor produce cambios de conformación en las subunidades α permitiendo la unión de una molécula de ATP al dominio intracelular del receptor (subunidad β). 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 (39). Mediante la activación de esta red de señales, la insulina actúa como un potente regulador de numerosas funciones celulares. En la figura 4 se recoge una representación esquemática del receptor de insulina.

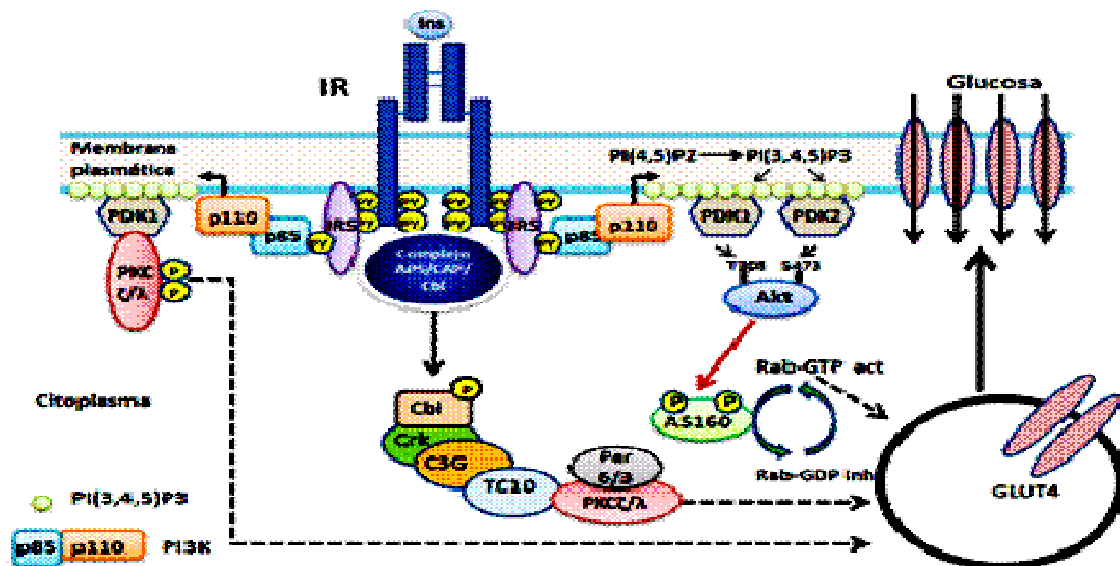


Figura 4. Representación esquemática del receptor de insulina en la que se muestran ambos dominios. Tomado de “Medicina interna Wikispaces”: Estructura y función del receptor de insulina. (Marzo, 2013).

Las acciones de la insulina en el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas, se recogen en la tabla 3(40).

Tabla 3. Principales acciones de la insulina en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas (40).

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 α y δ de los islotes de Langerhans** (Figura 5). 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.

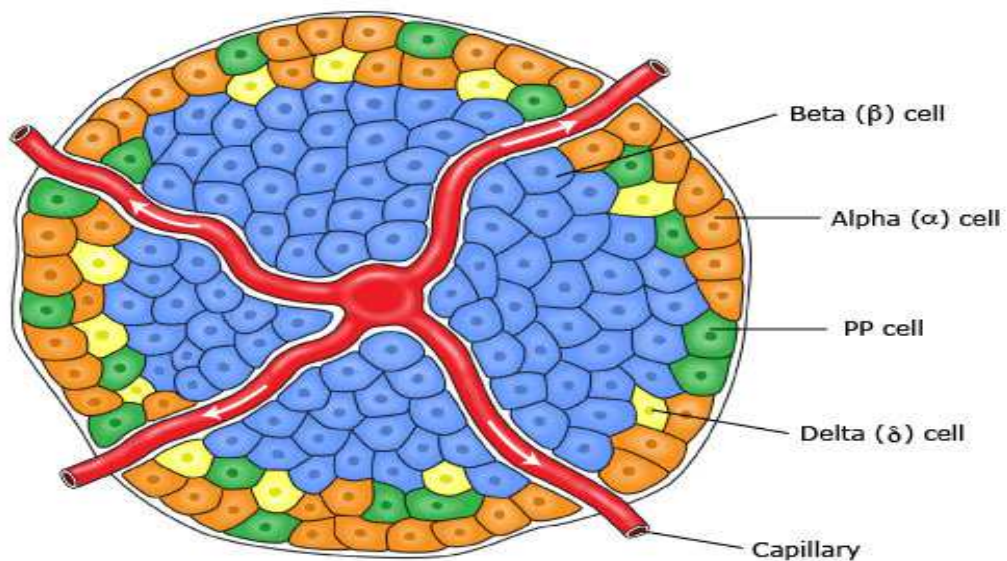


Figura 5. Representación esquemática de un islote de Langerhans. Las células β (azul) productoras de insulina se encuentran en el centro del islote cerca de los capilares y rodeadas de las células α productoras de glucagón (naranja). En la periferia del islote se encuentran las células δ (amarillo) productoras 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).

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 6). Para ello, se producen **múltiples adaptaciones metabólicas, más acentuadas en los últimos meses y que están mediadas por las hormonas placentarias**, especialmente el incremento de los estrógenos y también por el incremento de los niveles de insulina junto a cambios de sensibilidad a la misma (41). 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 (41).

Adaptaciones metabólicas maternas

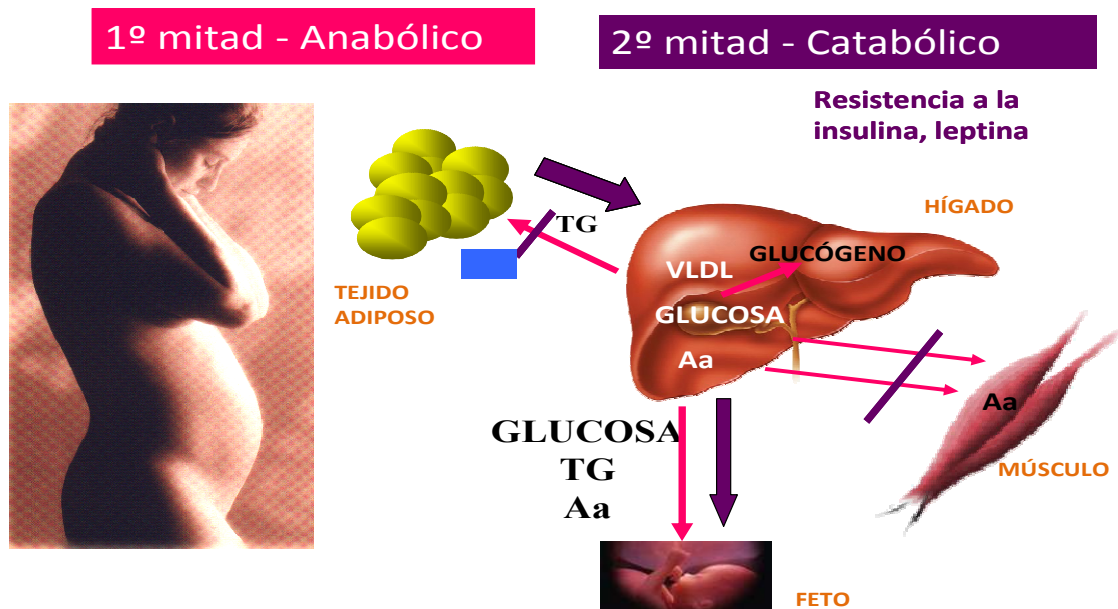


Figura 6. Adaptaciones del metabolismo materno durante el embarazo.

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** (41).

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.

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

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 los niveles elevados de prolactina y de lactógeno placentario, estimulan la hiperplasia de los islotes de células β pancreáticas y aumentan la secreción de insulina. Durante **las primeras semanas de gestación existe un aumento de sensibilidad a la insulina** que progresivamente se irá revirtiendo hasta establecerse una resistencia a la insulina durante la mayor parte del embarazo. **En la paciente obesa, estos mecanismos reguladores tempranos se encuentran disminuidos**, debidos fundamentalmente a que el tejido adiposo y el músculo estriado son resistentes a la acción de la insulina y los mecanismos de glucogénesis hepáticos están alterados a causa de la alteración en el receptor de la insulina además del daño intrínseco al hepatocito propio de la obesidad (42).

A partir de la semana 20, según aumentan el lactógeno placentario, la prolactina, la progesterona, el cortisol y el glucagón, **se hacen más patentes los efectos antiinsulínicos** que conducen a una actividad de la insulina un 40-60% menor al final del embarazo (43). **La sensibilidad periférica a la insulina al final de una gestación normal se reduce**

entre el **50-70%** comparada con una mujer normal no gestante (44;45). **Las mujeres embarazadas obesas desarrollan una resistencia exagerada a la acción de la insulina** en el área hepática y periférica, esto hace que a mediados del segundo trimestre, la utilización eficiente de carbohidratos decaiga hasta en un 50% (44;46).

La disminución de la sensibilidad a la insulina, que ocurre durante la gestación, se caracteriza por **cambios a nivel post-receptor**, que produce una disminución de la capacidad de la insulina para movilizar el transportador GLUT4 del interior de la célula a su superficie (47). **El aumento de la resistencia a la insulina se ha relacionado** con el incremento de las hormonas placentarias, como el **lactógeno placentario**, a lo largo del embarazo (48), pero recientemente el aumento de las concentraciones séricas de los **lípidos** y el papel de citokinas como el **TNF- α** , también se han relacionado con un aumento en la resistencia insulínica durante el embarazo (49;50).

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 β pancreáticas (51-53). Por lo tanto, la DMG resulta de un fallo en la capacidad de las células β pancreáticas para compensar el aumento en la resistencia a la insulina que ocurre en la segunda mitad de la gestación (54). En las **pacientes obesas**, el exceso de ácidos grasos libres puede producir una disminución en la función y en la apoptosis de las células β pancreáticas, contribuyendo a un mayor estado de déficit relativo de insulina antes de la gestación (55).

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.

Al final de la gestación, **las crecientes concentraciones de lactógeno placentario, el glucagón, el cortisol y la prolactina ejercen los efectos antininsulinogénicos, lipolíticos y del descenso de la actividad lipoproteína lipasa del tejido adiposo**, que promueven una mayor utilización de combustibles alternativos, especialmente ácidos grasos, como principal fuente de energía de los tejidos periféricos, preservando la mayoría de la glucosa y de los aminoácidos disponibles para el feto (especialmente alanina) y minimizar el catabolismo proteico (41). **En la gestante con obesidad**, debido a una mayor resistencia a la insulina, va a provocar un incremento en los combustibles metabólicos maternos como la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos, facilitando la transferencia de este exceso de nutrientes al feto. Por esta razón el riesgo de macrosomía fetal estaría aumentado independientemente de la glucosa materna o del índice de masa corporal pregestacional (56;57).

La glucosa atraviesa la placenta mediante un mecanismo de difusión facilitada mediado por transportadores de la familia GLUT. 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 7 se recoge gráficamente la distribución de estos transportadores a nivel placentario (58;59). Además en los últimos años también se ha descrito en la placenta la expresión de los transportadores GLUT-9, GLUT-11 y GLUT 12 que median el transporte de fructosa a través de la placenta, pero que tienen un papel incierto para el transporte de glucosa (60).

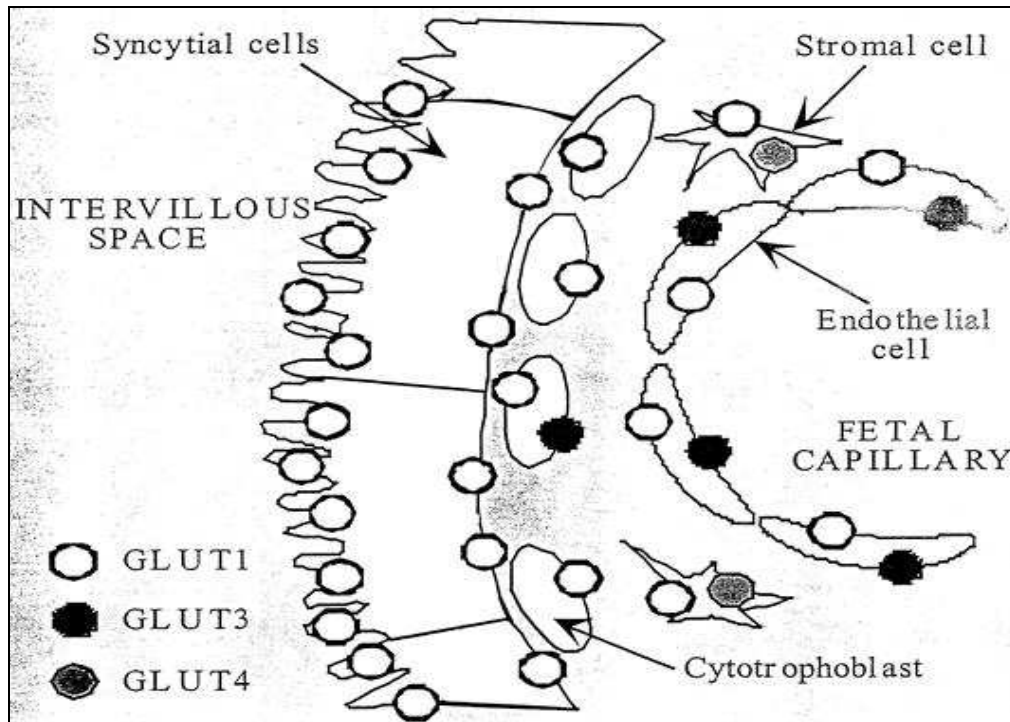


Figura 7. Distribución placentaria de los transportadores GLUT. Obsérvese la distribución asimétrica de GLUT 1 entre las membranas microvellositaria y basal en las células del sincitiotrofoblasto (58;59).

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 (58). Es

importante tener en cuenta que **la insulina no puede atravesar la placenta**, pero que en este órgano existen receptores a la insulina que pueden mediar parte de sus efectos metabólicos, como el acúmulo de glucógeno asociado a las placentas de las madres con DMG (61).

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

La glucosa es cuantitativamente el nutriente más importante transferido al feto durante el embarazo, seguido de los aminoácidos. Sin embargo, aunque los **lípidos** que cruzan la placenta son menos importantes cuantitativamente, **juegan un papel crucial en el desarrollo fetal.**

En el embarazo normal los cambios en el metabolismo hepático y adiposo alteran las concentraciones circulantes de triglicéridos, ácidos grasos, colesterol y los fosfolípidos.

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(62). 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** (63). 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(64). 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 (65); 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 (41;63). 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 β -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 (66). Figura 8.

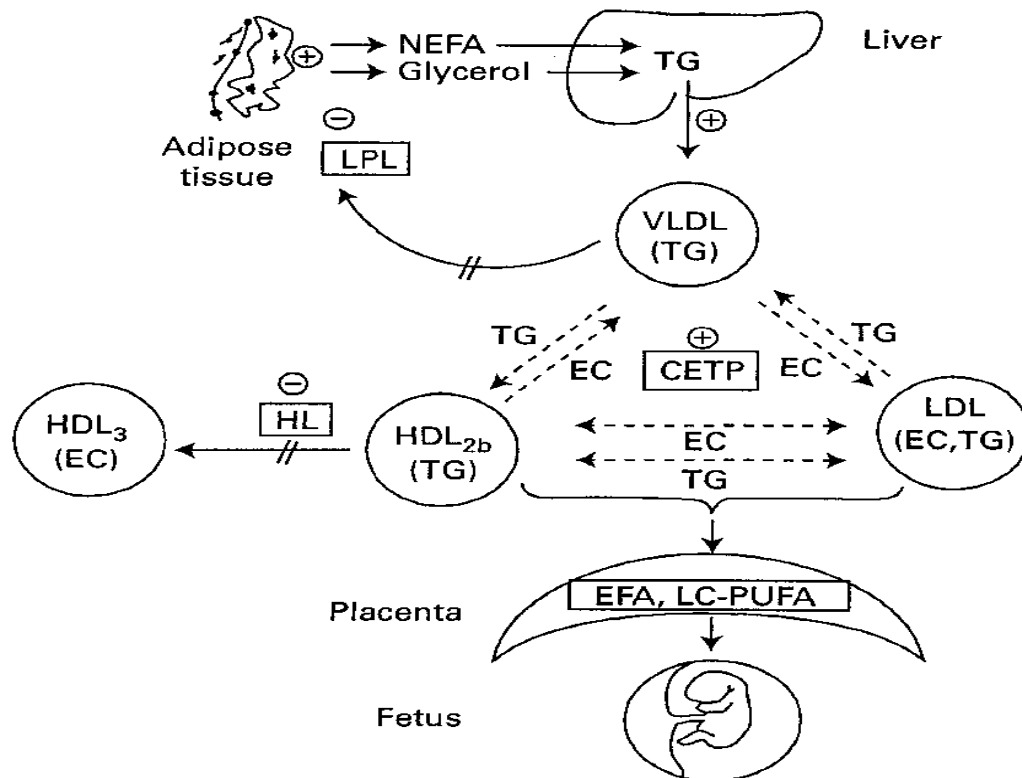


Figura 8. Representación de la relación entre la actividad lipolítica del tejido graso con el metabolismo lipoproteico al final de la gestación. EFA= ácidos grasos esenciales; LC-PUFA= ácidos grasos de cadena larga; EC= colesterol esterificado; CETP= Proteína transportadora del éster de colesterol; HDL= lipoproteína de alta densidad; LDL= lipoproteína de baja densidad; LPL= lipoproteína lipasa; NEFA= ácidos grasos libres; TG=triglicéridos;VLDL= lipoproteína de muy baja densidad (66).

Los cambios en la concentración de colesterol total reflejan los cambios en las fracciones de las diferentes lipoproteínas: incrementa el colesterol HDL de forma continua hasta el tercer trimestre de gestación, manteniendo su nivel hasta el final de gestación(67), mientras que el colesterol total y su fracción LDL exhiben concentraciones en descenso al principio, para luego aumentar en el segundo y tercer trimestre (68).

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. En la mayoría de los estudios se describe una **hipertrigliceridemia materna exagerada** en el primer, segundo y tercer trimestre (69-71), mientras que en otros no se encuentran cambios en los triglicéridos al comparar DMG y controles (72-74). 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 (72;74) o incrementados (71); en el segundo y tercer trimestre se han descrito concentraciones de colesterol aumentadas, disminuidas o inalteradas en estos pacientes (57;75). 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 (69-71), mientras que otros no encontraron cambio alguno(72;74). También hay estudios donde no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las fracciones lipídicas plasmáticas entre DMG y controles (72;73) 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 (76).

En las **gestantes obesas** se introducen cambios en el metabolismo de los lípidos que promueven la acumulación en la madre de los depósitos de grasa llegando a aumentar la grasa de depósito precoz hasta el doble al final del embarazo. La **hiperlipidemia es exagerada**, con un **incremento de los triglicéridos totales y de su fracción VLDL**, encontrándose **la fracción HDL más baja**, mientras que, en contraste la fracción **LDL se puede encontrar inalterada** (77;78) o encontrarse **disminuida** (79;80). Se observa un **marcado incremento en plasma de la concentración de los ácidos grasos libres**, debido a la incapacidad de la insulina para suprimir la lipólisis de todo el cuerpo (75). El incremento en la oxidación de las grasas se mantiene incluso en la ausencia de cambios en el metabolismo de la glucosa (81).

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 (82). **Las diferencias podrían ser debidas a los diferentes IMC pregestacional de las gestantes con diabetes gestacional** incluidas en los estudios, ya que se ha podido observar grandes diferencias en el perfil lipídico en gestantes obesas y delgadas (78) que podría deberse a una mayor resistencia a la insulina en la gestante con un IMC mayor pregestacional (83). La hiperlipidemia que ocurre en gestaciones normales es impulsada por el aumento de hormonas esteroideas (74). En la DMG se ha descrito una disminución de estas hormonas así como de la SHBG (84), 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 (72).

El estatus lipídico en las gestantes con DMG puede influir en la transferencia de lípidos al feto, así como en su tamaño y su adiposidad. 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 (85). 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 DMG (85;86) y que el IMC materno (57). Se ha descrito un aumento en los niveles de AGL asociado a la DMG y su relación con el crecimiento fetal y el peso neonatal (87). Este aumento en las AGL no sólo se ha considerado como uno de los mayores predictores de un mayor peso fetal (88), sino que incluso en los casos de un buen control de la DMG con neonatos con peso adecuado, estos mostraban una mayor masa grasa, que aquellos de madres sanas (89).

4. ESTADO MATERNO Y FETAL DE ACIDOS GRASOS A LO LARGO DE LA GESTACIÓN NORMAL Y CON DMG. TRANSFERENCIA PLACENTARIA.

4.1- Estado materno de ácidos grasos en la gestación sin DMG

Numerosos estudios observacionales han descrito el comportamiento de los ácidos grasos en el plasma y en los eritrocitos, durante la gestación. En general, todos los estudios coinciden en que la **cantidad total de ácidos grasos (mg/L) en eritrocitos y plasma materno aumenta durante el embarazo**, lo que podría ser consecuencia directa de la hiperlipemia fisiológica durante la gestación (90-92). El mayor incremento se produce en los triglicéridos del suero, pero también aumentan en el resto de fracciones lipídicas (NEFA, fosfolípidos) (93).

Si consideramos los **ácidos grasos en familias o de forma individualizada**, muestran **un patrón similar de incremento conforme avanza la gestación**, aunque existen diferencias en la proporción en la que se elevan: $\sum n-6= 44\%$, $\sum n-3= 41\%$, $\sum SAFA= 57\%$, $\sum MUFA= 65\%$, $DHA=52\%$, $AL=(48\%)$, $AA= 23\%$. (94) (Figura 9). Se ha descrito que el **aumento máximo de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI)** en las fracciones lipídicas del plasma materno se produce para el **ácido docosahexaenoico (DHA)** (93). Este incremento no se puede explicar sólo por la modificación de los hábitos dietéticos y la hipótesis más aceptada para explicarlo es el incremento en la movilización de DHA desde los depósitos del tejido adiposo materno, aunque no se puede excluir un incremento de la actividad de las enzimas envueltas en su síntesis. A pesar del incremento de la concentración absoluta de los ácidos grasos, **cuando los resultados de ácidos grasos se expresan en porcentajes respecto del total de AG**, (y que es la forma habitual de medida), **el porcentaje de los ácidos grasos esenciales y del DHA descienden conforme avanza la gestación** (Figura 9), mientras que los ácidos grasos saturados y monoinsaturados aumentan. Esta observación sugiere que **el embarazo se asocia con una reducción del estatus en ácidos grasos esenciales y DHA y una posible depleción de los depósitos maternos de DHA** (94;95).

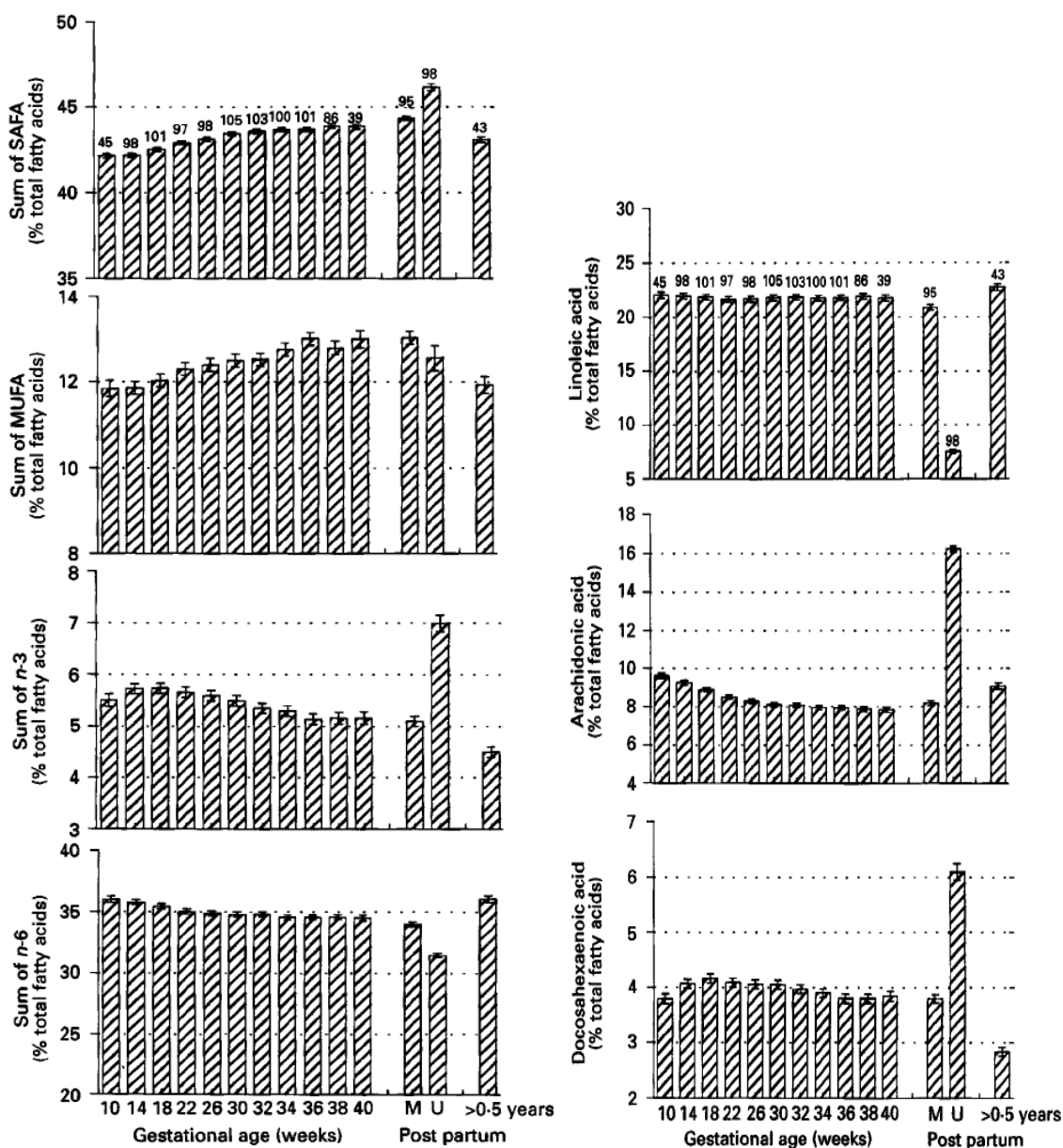


Figura 9. Composición relativa de ácidos grasos (% del total de ácidos grasos) de la fracción fosfolipídica del plasma venoso materno a lo largo de la gestación, (M) materno, (U) plasma venoso umbilical en el parto, y plasma venoso materno 6 meses tras el parto (>0,5 years). Valores son medias con sus errores standard. De Al M.D.M. et al. (94).

Durante el embarazo el **patrón de ácidos grasos varía ampliamente entre las diferentes fracciones lipídicas del plasma materno**. Se ha descrito que el DHA muestra un marcado enriquecimiento relativo en la fracción fosfatidilcolina, mientras que no se ha encontrado enriquecimiento en la fracción de los triglicéridos, durante la gestación. Por el contrario, las concentraciones del ácido α -linolénico (ALA) aumentan en los triglicéridos, pero no en la fracción fosfatidilcolina. Incrementos relativos en los ácidos grasos poliinsaturados n-6 (como el ácido linoleico), aunque menos marcados que aquellos descritos en el caso de los ácidos grasos poliinsaturados n-3, han sido descritos en triglicéridos y fosfatidilcolina. En relación a la fracción de los NEFA, no se ha descrito una distribución diferencial de los ácidos grasos (96). La composición de los ácidos grasos de los ésteres de colesterol se ve menos influenciada por el embarazo que la composición de los fosfolípidos. La enzima lecitin-colesterol aciltransferasa (LCAT) utiliza el ácido graso en la posición sn-2 de la fosfatidilcolina, generalmente ocupada por el ácido linoleico y, por tanto, el ácido graso predominante en los ésteres de colesterol. Sin embargo, cuando el araquidónico y el DHA se encuentran en la posición sn-2, LCAT utiliza el ácido graso en la posición sn-1, lo que explica la pequeña cantidad de DHA encontrada en los ésteres de colesterol (97).

Estudios desarrollados en diferentes centros, con poblaciones y características dietéticas y metabólicas diferentes muestran, **un patrón de cambio similar en la composición de los ácidos grasos, durante la gestación**. Un estudio comparativo internacional mostró, diferencias significativas en el status de ácidos grasos entre cinco países, sin embargo, el patrón de cambio, a lo largo de la gestación, fue comparable entre las cinco poblaciones (98). Por tanto, parece que **los ácidos grasos presentan patrones evolutivos similares entre diferentes grupos étnicos y dietéticos, durante el embarazo**.

Algunos estudios observacionales han examinado la **relación entre la ingesta de ácidos grasos en la dieta y su concentración en el plasma o en los eritrocitos**. En general, estos estudios no han observado correlación entre la composición de los ácidos grasos en plasma o en eritrocitos y la ingesta dietética de ácidos grasos saturados o monoinsaturados, probablemente porque estas dos clases de ácidos grasos se pueden sintetizar endógenamente desde los carbohidratos. **La correlación más fuerte entre la ingesta dietética de ácidos grasos y su concentración en plasma o en eritrocitos, se ha observado siempre en los ácidos grasos poliinsaturados n-3** (99-101). Las asociaciones

entre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados n-6 y sus niveles en plasma, aunque presentes, han sido descritas de forma menos consistente (99;100;102;103). Sólo unos pocos estudios han sido desarrollados en mujeres gestantes. En general se ha descrito una **buena correlación entre la ingesta dietética de ácidos grasos poliinsaturados n-3 y su concentración en plasma y eritrocitos maternos, en el momento del parto** (102-104).

4.2-Estado materno de ácidos grasos en la gestación con 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 lineal entre la severidad de la hiperglucemia y los niveles de ácidos grasos en el tercer trimestre. El sobrepeso y la obesidad pregestacional en estas pacientes, tanto en los grupos con intolerancia a la glucosa como en el control, se relacionaron también con las concentraciones aumentadas de ácidos grasos (105).

En cuanto a los **AGPI-CL**, los niveles de **AA y DHA parecen no estar alterados en las fracciones lipídicas plasmáticas en las pacientes con DMG, aunque sí en los lípidos de la membrana de los eritrocitos**. Min et al. demostraron una reducción en los porcentajes de AA y DHA en los fosfolípidos de las membranas de eritrocitos en las gestantes con DMG (106), al igual que ya se había notificado para la diabetes pregestacional (107). La depleción de estos dos ácidos grasos fue mayor en gestantes obesas-DMG comparadas con gestantes delgadas-DMG y con gestantes obesas sin DMG (106). La disminución de los AGPI-CL podría explicarse **por una disminución en la actividad desaturasa en los pacientes diabéticos**. Tanto en modelos animales (108), como humanos (109) se ha descrito una disminución en la actividad Δ -5 y Δ -6 desaturasa en pacientes diabéticas y aunque la actividad de estas enzimas es sensible a la acción de la insulina (108;109), no se ha demostrado un compromiso de las mismas específicamente en la DMG (107). No obstante, otros autores no han encontrado una disminución de la actividad de las desaturasas en ratas diabéticas con estreptozina (110). Para valorar la influencia de la dieta en la disminución de estos ácidos grasos se llevó a cabo un estudio en

pacientes con DMG en Corea del Sur, donde la dieta habitual contiene grandes cantidades de ω -3. Los perfiles de ácidos grasos plasmáticos y de eritrocitos fueron comparables a los obtenidos previamente en otra población de origen británica, lo que sugiere **que la disminución en el AA y DHA de eritrocitos en la DMG se debe atribuir más bien a la enfermedad en sí misma, más que a otros factores como la raza, la obesidad o la dieta** (111).

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** (112-114). Sin embargo, aunque las mujeres con DMG presentan porcentajes menores de AA y DHA en las membranas de eritrocitos (106), sus niveles plasmáticos son normales e incluso superiores a los de las pacientes sanas (106;115), lo cual ha sido comunicado por diversos autores (115-117). 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** (117) 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 (112).

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 (118). 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 principalmente 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** (118). Esto podría ser debido a una alteración en los transportadores placentarios de ácidos grasos, lo cual ha sido demostrado

en modelos animales (119;120) y en humanos con DM 2 en otros tejidos distintos a la placenta (121). Así mismo, se ha demostrado una mayor incorporación de AA en los triglicéridos placentarios de pacientes con DMG insulínica (122) y un aumento en la expresión del FABP-liver en placentas con DMG (123). 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 (118).

4.3- 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 10) (124).

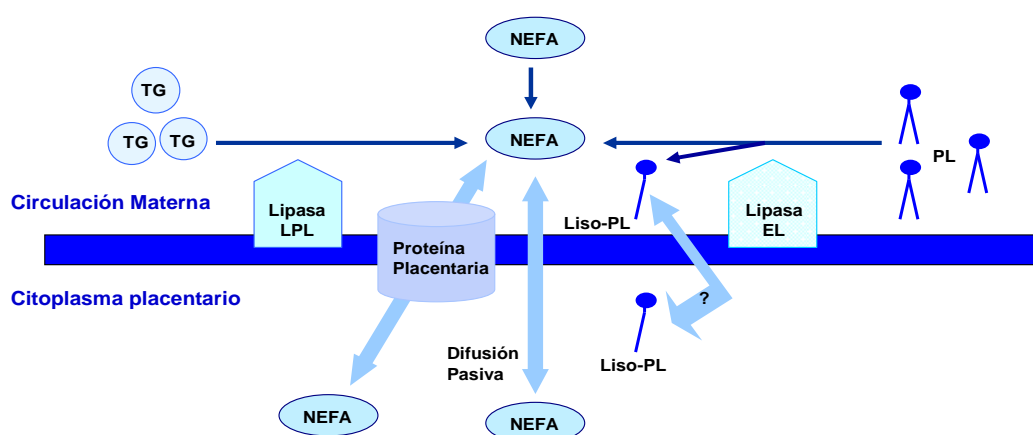


Figura 10. Captación placentaria de ácidos grasos. De Koleztko et al (125). TG: triglicéridos, AGNE: ácidos grasos libres, PL: fosfolípidos, Liso-PL: lisofosfolípidos, LPL: lipoprotein lipasa, EL: endotelial lipasa.

La enzima **LPL** de la placenta es responsable de la hidrólisis de los triglicéridos del núcleo de los QM y VLDL, liberando dos ácidos grasos para su utilización tisular (Figura 10). Este es el mecanismo descrito en gran parte de la literatura para el transporte placentario de ácidos grasos (126-129). La enzima **EL**, descrita en células del endotelio placentario, se ha demostrado recientemente en la membrana del sincitiotrofoblasto (130). 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 (131;132). 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 (133).

Magnusson et al. (123) investigaron la actividad lipoproteína lipasa (LPL) placentaria en gestaciones normales en comparación con gestaciones complicadas con crecimiento intrauterino retardado (CIR), diabetes mellitus pregestacional o diabetes gestacional. 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.* 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** (134).

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 (135;136). Así mismo, la placenta posee receptores para lipoproteínas VLDL, HDL y LDL (41;137); 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 11).

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 (138;139). 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 (140). 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 11).

En el **citósol**, 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 entre la placenta** o bien **oxidados para producir energía**. En la placenta de sujetos con DMG, los triglicéridos son acumulados en **vacuolas lipídicas** respecto a placentas de sujetos sanos, lo que puede influenciar la transferencia de AG desde la madre al feto (141). 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)(142). 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 (139) (Figura 11).

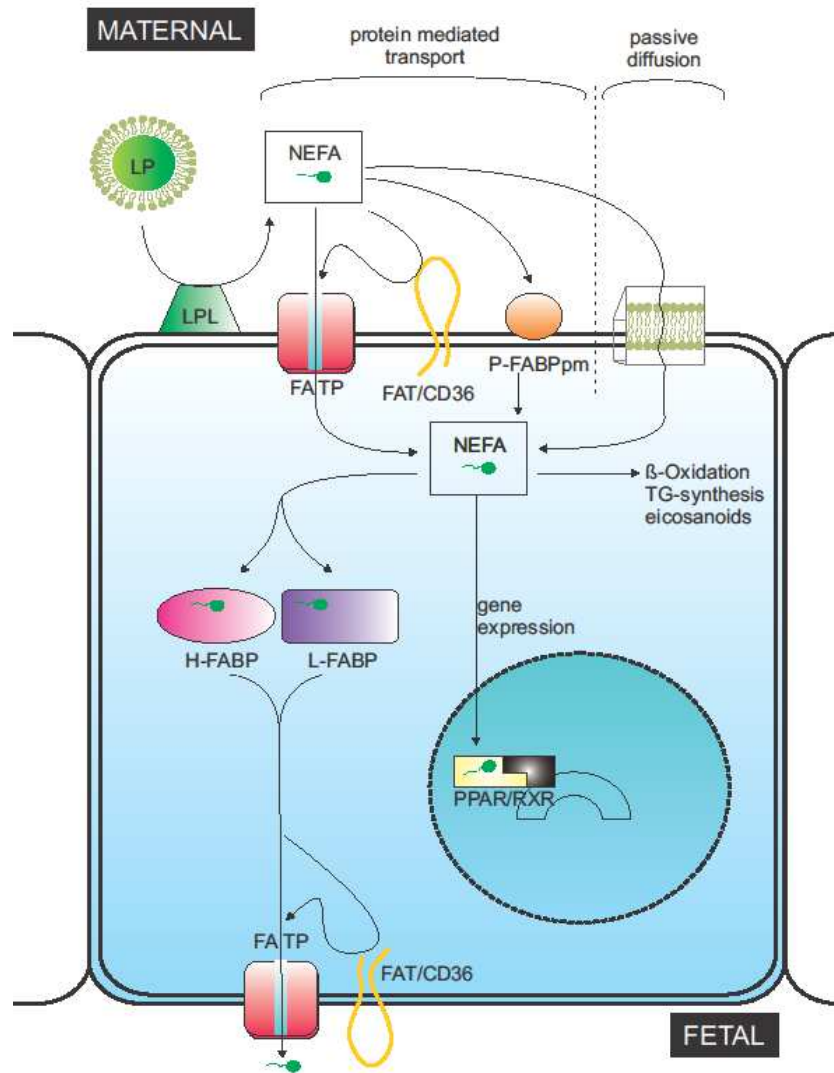


Figura 11. Modelo teórico de captación de ácidos grasos. De de Hanebutt, F.L. et al. (139). LP: lipoproteína, LPL: lipoprotein lipasa, AGNE: non-esterified fatty acid, FATP: fatty acid transport protein, FAT: fatty acid translocase, P-FABPpm: placental plasma membrane fatty acid binding protein, L-FABP: liver-fatty acid binding protein (FABP1), H-FABP: heart-fatty acid binding proteína (FABP3), PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, RXR: retinoid X receptor.

Los conocimientos actuales de las **consecuencias del sobrepeso materno en el transporte de ácidos grasos a través de la placenta humana son muy limitados**. Estudios en animales sugieren que la transferencia de ácidos grasos maternos a través de la placenta se encuentran alterados por la obesidad materna. Zhu et al en un estudio en ovejas con obesidad demostraron un aumento en la expresión placentaria de los transportadores de ácidos grasos FATPs, que podrían ser la causa del incremento en la adiposidad y sobrecrecimiento fetal (143). Jones et al en ratones demostraron que en dietas altamente grasas y madres obesas produjeron un aumento en los transportadores de glucosa GLUT-1 y de los transportadores de aminoácidos (144). Estos datos demuestran que **el aumento en la expresión de los transportadores de nutrientes para ácidos grasos, glucosa y aminoácidos deben ser tenidos en cuenta para el sobrecrecimiento y adiposidad fetal**. Dubé et al en su estudio sobre la modulación del transporte de ácidos grasos por la obesidad materna en la placenta humana al término del embarazo, han encontrado un incremento en la placenta del transportador de proteínas CD36 mRNA con una disminución en la expresión de las proteínas de unión a ácidos grasos citosólicas FABP1 y FABP3 y un aumento en la actividad del enzima LPL. Estas alteraciones nos demuestran que la obesidad materna influye en el consumo de ácidos grasos sin afectar al crecimiento fetal (79).

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 (145), pero al final de la gestación también se produce en la embarazada una situación de resistencia a la leptina.

4.4- Importancia y repercusiones de la alteración en la transferencia placentaria de ácidos grasos en el feto.

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 (146). El feto, sí puede sintetizar ácidos grasos saturados y monoinsaturados *de novo* utilizando la glucosa como sustrato. Sin embargo al carecer la placenta de actividad Δ^5 - y Δ^6 - desaturasa para la conversión de los ácidos grasos esenciales a AGPI-CL (147), **la mayor parte de los AGPI del feto 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 12 se representan las vías metabólicas de síntesis de los AGPI-CL n-3 y n-6, que son plenamente activas en la madre.

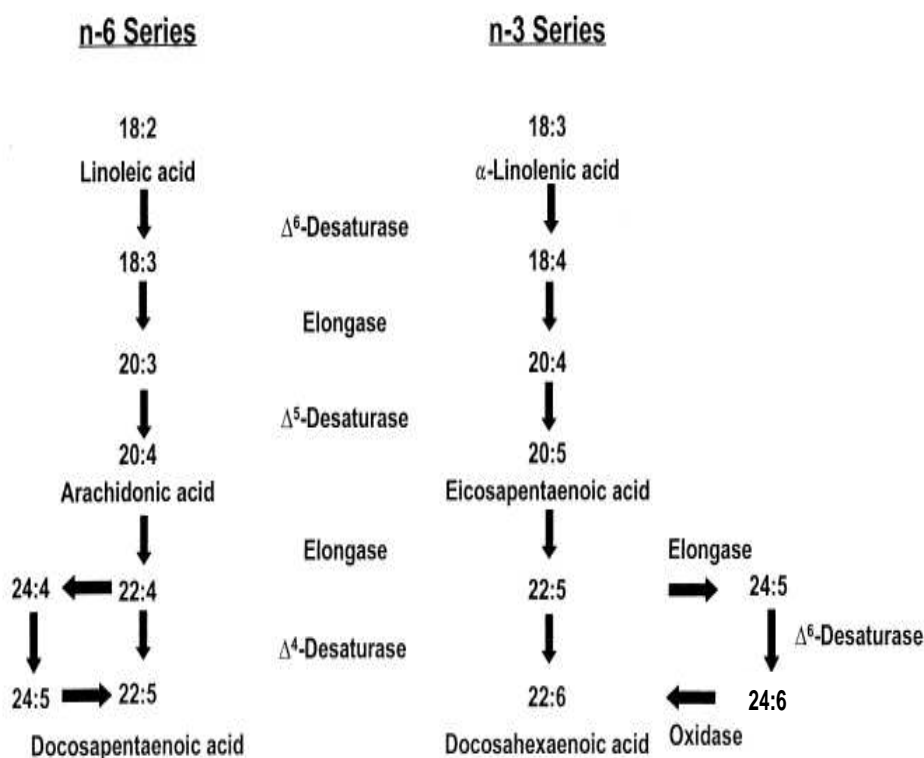


Figura 12. Rutas metabólicas del ácido linoleico ($18:2n-6$) y α -linolénico ($18:3n-3$) (148).

Además, se sabe que el gradiente de concentración de ácidos grasos esenciales entre la madre y el feto aumenta continuamente durante el embarazo (66) y aunque la placenta tiene la capacidad de transferir ácidos grasos libres en ambas direcciones (149;150), 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, son el **ácido dihomo- γ -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, 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 (151-153). 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 (154).

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 (113;114;155). La disminución en estos porcentajes en los neonatos puede deberse a una disminución del aporte, a una alteración en la transferencia materno-fetal de nutrientes, a una alteración en el metabolismo fetal o bien a una combinación de todos ellos. Puesto que el feto puede sintetizar ácidos grasos saturados a partir de glucosa, los AGPI podrían disminuir de forma indirecta, ya que las concentraciones se expresan en % de unos respecto a otros. **La disminución de AA y DHA en estos niños, podría consistir en un déficit relativo con respecto a otros ácidos grasos y no a una deficiencia absoluta en sus concentraciones.**

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 por Al et al. en gestaciones normales, no encontrando diferencias significativas en la fracción fosolipídica de los eritrocitos del plasma de la vena y arteria umbilical (156). Recientemente Ortega-Senovilla et al. (del grupo de Herrera) (157) en pacientes sanas y con DMG han encontrado que las **proporciones de AA, DHA y PUFA eran menores en el plasma de arteria umbilical pero no en la vena de los fetos de madres 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. Es interesante conocer la causa y 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.

5. PAPEL DE LAS ADIPOQUINAS Y DE LOS BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL DURANTE LA GESTACION.

El **tejido adiposo** no sólo almacena nutrientes para satisfacer la elevada demanda energética de los últimos meses del embarazo, sino que **es un órgano tanto endocrino como paracrino**, ya que produce ciertas moléculas llamadas adipoquinas, tales como la adiponectina, leptina, la resistina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras interleuquinas de acción local y sistémica (IL-6, IL-8, IL-10). Muchos de los trastornos metabólicos asociados con la obesidad y el síndrome metabólico, como **la resistencia a la insulina, la dislipemia ó la hipertensión, pueden ser debidas a la acción de estas citoquinas producidas por los adipocitos** (158).

El embarazo puede ser entendido como un **estado de inflamación sistémica leve y controlada**, pero **si se combina con la obesidad puede conllevar una respuesta inflamatoria exagerada en la placenta**, con acumulación de macrófagos y producción de mediadores inflamatorios (159). Estudios previos han demostrado que la obesidad en el embarazo esta asociado no sólo, a hiperinsulinemia o a dislipemia, sino también a una función endotelial alterada, a una presión sanguínea incrementada y a un aumento del proceso inflamatorio (78;160). El medio inflamatorio resultante en el cual se desarrolla el feto puede ser el responsable de muchos de los resultados perinatales adversos asociados a mujeres obesas (161).

La **adiponectina**, es la proteína más abundante producida exclusivamente por los adipocitos, aunque también por la placenta (162). Se considera **que aumenta la sensibilidad a la insulina, estimula el consumo de glucosa en el musculo esquelético y reduce la producción de glucosa hepática** a través de la AMP-activada proteinkinasa (161). **Su concentración disminuye en situaciones de resistencia a la insulina** como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, la enfermedad vascular coronaria (163), y en la hipertensión y la hipertrofia ventricular izquierda (158). Además, tiene propiedades antiinflamatorias y anti-aterogénicas (164;165). A pesar de la importancia de esta hormona en la regulación de la sensibilidad a la insulina en condiciones fisiológicas y patológicas, poco se sabe sobre su labor durante el embarazo. En varios estudios se ha descrito una asociación entre los niveles de adiponectina y el desarrollo de diabetes gestacional o de

preclampsia (166-168), mientras que la información existente respecto al embarazo normal es contradictoria. Así, los niveles de adiponectina durante el embarazo **pueden disminuir** (169), lo cual sería coherente con la disminución de la sensibilidad a la insulina característica de este estado, o **permanecer sin cambios** (167;170), entendiéndose esto como un mecanismo protector independiente contra el aumento gradual de la resistencia a la insulina. **En gestantes con DMG**, varios estudios, han comprobado que los niveles de adiponectina circulante se encontraban **reducidos** respecto a embarazadas con gestaciones no complicadas, independientemente del índice de masa corporal pregestacional y de la sensibilidad a la insulina(166-168;171). **En embarazadas con obesidad** la adiponectina se encuentra **reducida**, lo cual podría contribuir a la resistencia a la insulina (172). La disminución de los niveles de esta adipoquina en gestantes con DMG o con obesidad **puede ser secundaria al bajo grado de inflamación** que padecen estas gestantes, lo cual produce un aumento de citoquinas inflamatorias como el TN α y la IL-6, que suprimirían la transcripción de la adiponectina en los adipositos (173). La adiponectina materna en edades tempranas de la gestación predice en la actualidad la diabetes gestacional, varios meses antes que el diagnóstico clínico de la misma, independientemente del IMC materno (174;175).

La **leptina** juega un papel fundamental en la regulación de la ingesta y gasto energético. Se encuentra implicada en gran número de procesos fisiológicos, entre los que se encuentran, la regulación de la función endocrina, la inflamación, la respuesta inmune, la reproducción y la angiogénesis. En la regulación endocrina está **implicada en la secreción de insulina, la utilización de glucosa, la síntesis de glucógeno y el metabolismo lipídico** (176). Esta hormona es liberada a la circulación sanguínea en función de las reservas de lípidos del organismo y actúa sobre receptores hipotalámicos, disminuyendo la ingesta de comida y aumentando el gasto energético (176). **La expresión y la acción de la leptina son modificadas por alteraciones metabólicas asociadas a la resistencia a la insulina**, como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (177) o la preeclampsia y la diabetes gestacional en embarazadas (168). **En gestantes normopeso**, los niveles de leptina en sangre materna **aumentan** hacia el tercer trimestre de gestación y **descienden** a sus concentraciones iniciales en el parto (168;178). Estos elevados niveles de leptina en la madre contribuyen a la movilización de las reservas maternas y aumentan la disponibilidad y la transferencia de lípidos a través de la placenta para el feto (178;179). Existe evidencia que sugiere que la **placenta**, más que el tejido adiposo materno, **es el**

principal contribuidor al aumento de la concentración de leptina durante la gestación, liberando el 95% de su producción a la circulación materna (180). En **gestantes con sobrepeso o obesidad presentan mayores niveles de leptina** y no muestran los incrementos progresivos de producción de leptina por unidad de grasa a lo largo de la gestación, que las gestantes con normopeso (181).

La **resistina**, producida por el tejido adiposo, esta relacionada con la producción de resistencia a la insulina en el ratón (182); de todos modos, los efectos de la resistina en la regulación de la sensibilidad a la insulina en humanos se encuentra menos definido (183;184). Las concentraciones maternas circulantes de resistina son **mayores en mujeres gestantes que en no gestantes** y se ha descrito una disminución en sus concentraciones a medida que avanza la gestación en gestantes con IMC normal (170). En cambio en **gestantes con sobrepeso y obesidad** se ha observado un **incremento** de resistina entre el primer y tercer trimestre de gestación (185). En un estudio de revisión reciente de Lobo et al. de 11 trabajos sobre los niveles de resistina en la diabetes gestacional, no encontraron diferencias con el grupo control sin DMG (186). La resistina estimula la lipoproteína lipasa de los adipocitos, y si tuviera similares efectos a nivel placentario produciría un incremento en la transferencia de ácidos grasos libres, que estimularía el crecimiento y la adiposidad fetal (187).

Tabla 4. Adipoquinas en obesidad materna comparada con delgadas no embarazadas

Adipoquinas	Gestación normal delgada	Gestante delgada-RCIU	DMG	Gestante Obesa
Adiponectina	Disminuye con la gestación.	↔ ↓	↓	↓
Leptina	Incrementa en 3er trimestre y desciende en el parto.	↓	Unclear	↑
Resistina	Incrementa con la gestación.	↔	Unclear	Unclear
Insulina	Igual en 1er. Trimestre, se duplica en 3er.trimestre	-	↑↑	↑
IGF-1	Incrementa con la gestación.	↓	↑	↑
TN-α	Incrementa con la gestación.	↔ ↑	↔ ↑	↔ ↑
IL-6	Incrementa con la gestación.	↔ ↑	↑	↔ ↑

↑= Aumento comparado con gestante delgada, ↔ = No cambios comparado con gestante delgada, ↓= Disminución comparado con gestante delgada. De Higgins et al. 2011 (188).

6. REPERCUSIONES DE LA DMG Y LA OBESIDAD SOBRE LA MADRE Y EL FETO.

Los estudios clínicos que evalúan la eficacia del tratamiento de la DMG, en su mayoría observacionales, cuestionan muchas veces su validez, debido a que no se evita totalmente las complicaciones fetales y maternas, en especial la macrosomía y la tasa de cesáreas. En muchas ocasiones se recoge entre los expertos la pregunta sobre **¿ cuál de las dos entidades, la DMG o la obesidad materna, es la más importante en el desarrollo de las complicaciones ?**. Un hecho demostrado, es que la obesidad y la diabetes comparten alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, el hiperinsulinismo y una inflamación crónica de bajo grado. La aparición de complicaciones puede requerir la interacción entre la obesidad y la DMG (189;190). No obstante, **existen datos que apuntan hacia la obesidad materna como posible causa de estos procesos de manera independiente de la DMG** (14), y su combinación produce un mayor riesgo de resultados adversos en la gestación que cada uno por separado (191).

Las **repercusiones perinatales, más importantes de la DMG** son la macrosomía, la distocia de hombros, muerte fetal, sufrir daño en el parto: fractura y parálisis, aumento de cesárea, preeclampsia, parto prematuro, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal y tasa aumentada de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Las complicaciones tardías sobre la madre incluyen un incremento de padecer diabetes tipo 2 en el futuro, enfermedad cardiovascular, padecer DMG recurrente en embarazos futuros y secuelas uro-ginecológicas. Las complicaciones tardías sobre el niño son alteraciones en la tolerancia a la glucosa, obesidad y daño neurológico (15;192). Los embarazos complicados con diabetes pregestacional tipo 1 ó 2, presentan un riesgo superior de resultados adversos maternos y perinatales (193). Además, las gestantes con DMG, con mal control glucémico, presentan un riesgo incrementado de complicaciones en comparación con aquellas que presentan un buen control glucémico (194).

La obesidad incide negativamente sobre el pronóstico materno y perinatal de múltiples maneras, pero de manera consistente y progresiva. Cuanto mas severo es el exceso de peso, peor será el pronóstico de la gestación y menores medidas se podrán tomar para disminuir el impacto de la obesidad (195). En concreto, en mujeres obesas se ha

demostrado un mayor riesgo de diabetes gestacional, hipertensión inducida por la gestación, preclampsia, complicaciones tromboembólicas durante la gestación y mayor limitación diagnóstica con un descenso significativo en las tasas de detección de malformaciones fetales. En el feto se ha descrito un riesgo aumentado de anomalías congénitas, siendo las más frecuentes los defectos del tubo neural y las malformaciones cardiovasculares, un aumento de abortos espontáneos, de muerte perinatal y de macrosomía. En el parto hay mayor tasa de inducciones, de uso de oxitocina, de fallo de progresión del parto, de cesáreas, de infecciones maternas y de mayores problemas anestésicos y quirúrgicos (196-200).

Para poder comparar el impacto relativo de la diabetes, el sobrepeso y la obesidad respecto a gestaciones normales en los resultados adversos materno-fetales, Simmons et al realizaron una revisión sistemática de 11 trabajos, **sugiriendo que las gestantes con diabetes pregestacional presentaban generalmente peores resultados que las gestantes con obesidad y sobrepeso**, especialmente en la tasa de cesáreas, parto prematuro, muerte fetal y perinatal, hipoglucemia neonatal y admisión fetal en unidades de cuidados intensivos. Existían también diferencias entre las mujeres con diabetes gestacional y gestantes con obesidad, sufriendo las primeras mayor grado de macrosomía, mayor índice de partos prematuros, mayor número de ingresos neonatales pero menor episodios de preclampsia y de inducción de parto (201). Tabla 5.

Tabla.5: Riesgo de resultados gestacionales adversos en gestantes con diferentes tipos de diabetes, obesidad y sobrepeso versus embarazos normales (201).

	DM 1 y 2	DM-1	DMG	Obesidad	Sobrepeso
Macrosomía	4.91	4.5	1.65-3.27	1.5-4-5	1.2-1.6
Hipertensión	14.1	1.53	2.70	3.8-10.6	1.9-2.6
Preclampsia	3.97	4.47-12.1	1.61-1.69	2.1-3.9	1.3-2.0
Tromboemb.	?	?	?	1.5	1.4
Ind. Parto	1.52		1.54	2.2-2.6	1.2
Cesárea	2.37- 4.83	3.7-5.31	1.47-1.88	1.5-2.5	1.2-1.5
P.Pretérmino	2.54	4.5-7.0	1.28-2.18	0.9-2.1	0.8-1.1
Muerte intr.	2.90	3.34-4.7	1.17	1.2-2.4	1.2-1.5
Muerte perin		3.29-4.1		1.0-2.7	1.0-1.8
UCI	5.45		1.41-4.11	1.3-1.4	0.9-1.2
Hipoglucemia	56.8		2.75-15.07	0.9-2.6	0.8-1.2
Malformaciones		1.7-3.4		1.7-3.11	1.22
Muerte materna		60.0			
Ictericia			1.68-3.87	1.0-1.0	1.0

7. PROGRAMACIÓN FETAL DE LA OBESIDAD.

Durante mucho tiempo se consideró que el feto en etapa de desarrollo *in útero* se encontraba exento de sufrir algún daño por agentes externos, pues se suponía que estaba protegido dentro del vientre materno. En 1940 Gregg y su grupo describieron que el virus de la rubéola durante el embarazo producía defectos congénitos en el recién nacido. Posteriormente, entre 1956 y 1962, el nacimiento de niños con malformaciones en las extremidades (Amelia, focomelia), de madres que habían ingerido talidomida en el primer trimestre del embarazo, estableció que **no sólo las enfermedades en la madre afectaban al feto sino también la administración de medicamentos**, sobre todo cuando se consumían en el periodo de morfogénesis. De ahí en adelante comenzó el estudio de los factores ambientales, internos o externos, que originaban los defectos congénitos (202).

A lo largo de la evolución, la mayor amenaza natural para la supervivencia humana ha sido la malnutrición. El hambre y la desnutrición permanecen como la mayor amenaza de provocar el sufrimiento humano, aunque la sobrealimentación se está extendiendo rápidamente a lo largo del planeta. La desnutrición materna y fetal han dominado las preocupaciones de las madres, abuelas y médicos, pero con el incremento en la concienciación de los riesgos asociados a la obesidad materna y de la ganancia de peso excesivo durante la gestación sobre el feto, niño y últimamente sobre el adulto, se ha **producido un conflicto sobre la necesidad de tratar y prevenir la obesidad y la obligación de proteger a la creciente descendencia de países no desarrollados con desnutrición** (203).

Se admite que las **enfermedades cardiovasculares y metabólicas** más comunes en nuestra sociedad (hipertensión, diabetes mellitus tipo II, dislipémias o enfermedad coronaria) están causadas por **factores exógenos específicos**, asociados a determinados estilos de vida (sedentarismo, aumento en el consumo calórico y de grasas saturadas, tabaquismo) que actúan sobre un individuo genéticamente susceptible (204;205). Junto a esta teoría clásica se ha desarrollado en las últimas décadas la teoría del impacto de las condiciones de vida intrauterina sobre la aparición de enfermedad en la vida adulta. La hipótesis del **“origen fetal de la enfermedad”** o hipótesis de Barker, propone que una agresión in útero sería capaz de producir una programación anormal de diversos sistemas

relacionados entre sí que se manifestaría durante la vida adulta (206). Esta programación ocurriría, según la **definición de Lucas**, cuando un estímulo o agresión, que actuaría en un período sensible o crítico del desarrollo, produce un cambio permanentemente o mantenido en la estructura, en la fisiología y en el metabolismo de un órgano, lo que predispone a los individuos a la enfermedad en la vida adulta (207).

Durante la **vida fetal e infancia temprana**, la **nutrición puede inducir efectos permanentes en el metabolismo, crecimiento, neurodesarrollo y procesos patológicos** (hipertensión, diabetes, aterosclerosis u obesidad (208). Históricamente, el foco en este campo se fijó en la relación entre el crecimiento fetal intrauterino retardado y las consecuencias adversas sobre la salud; en cambio, varios estudios epidemiológicos han destacado una **relación en U entre el peso al nacimiento, el peso en la adolescencia, y la masa grasa en la edad adulta**, encontrando un riesgo incrementado tanto en los niños con bajo peso al nacer como en los recién nacidos grandes para su edad gestacional (209;210).

Los primeros estudios sobre el posible origen fetal de la enfermedad de la vida adulta se originan a partir del análisis de estudios epidemiológicos retrospectivos en Southampton sobre la incidencia de la enfermedad coronaria cardíaca en la etapa media y final de la vida de las mujeres y de los hombres, relacionándolo con las medidas corporales al nacimiento. Los primeros estudios epidemiológicos que apoyan la “teoría de Barker” proceden de **Rose y Forsdahl**. El primero describe la elevada incidencia de fetos muertos y la alta mortalidad entre hermanos de pacientes con enfermedad coronaria (211). El segundo encontró que aquellas regiones de Noruega en las que había mayor incidencia de enfermedad coronaria eran las mismas que habían tenido una elevada mortalidad infantil 50 años antes (212). Más tarde, **Barker y Osmond** mostraron que las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria en diferentes áreas de Inglaterra y Gales coincidían con las de mayor mortalidad neonatal en las primeras décadas del siglo XX (213;214). Este hallazgo les sirvió para postular la hipótesis de que un crecimiento intrauterino pobre, manifestado como un **bajo peso al nacimiento, se asociaba a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria en la edad adulta** (215). Estos hallazgos son independientes de factores ambientales, clase social y consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo (206). Este grupo de trabajo de Southampton ha desarrollado su hipótesis en más de 50 artículos y en varios libros. Con posterioridad, la malnutrición fetal se ha postulado como

asociada al desarrollo de resistencia insulínica, hipertensión, hiperlipemia y valores elevados de fibrinógeno en plasma.

La **hipótesis clásica de Barker** postula que una **alteración en la nutrición embrionaria y fetal, así como el estado endocrino durante la gestación, puede producir unas adaptaciones en el desarrollo fetal, que producirían cambios permanentes estructurales, físicos y metabólicos, que predispondrían al individuo, en su vida adulta, a una enfermedad cardiovascular, metabólica y endocrina.** El efecto de la programación a corto plazo permite la supervivencia del feto, mientras que a largo plazo predispone a enfermedades en la vida adulta (216). Figura. 13.

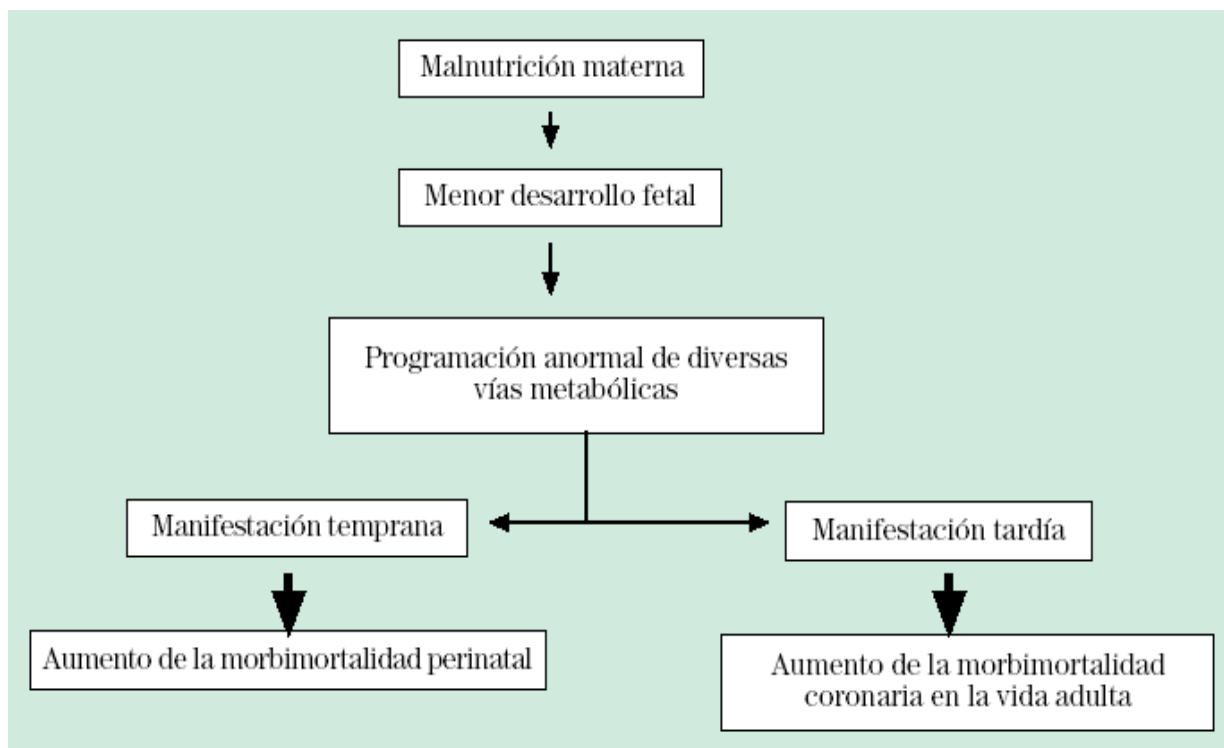


Fig.13. Teoría de la programación: Hipótesis de Barker.(217).

A medida que la obesidad y la diabetes afectan de manera creciente a los adultos jóvenes y a las mujeres en edad fértil, y la **obesidad infantil es considerada una epidemia global**, gana importancia la comprensión sobre la influencia de la diabetes y la obesidad durante el embarazo sobre la salud del niño y la posible implicación en el origen de enfermedades metabólicas y vasculares en la vida adulta. Para explicar **el origen de la macrosomía fetal** o de los fetos grandes para su edad gestacional, en gestantes con diabetes, la hipótesis clásica propuesta por **Pedersen**, tenía como sustrato principal la

glucosa, que atravesaba la placenta produciendo hiperinsulinemia fetal con efecto anabolizante en el feto (218-220). Sin embargo, cada vez cobra más fuerza la **teoría de Freinkel** (221) 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** (222). Una propuesta para explicar el vínculo entre la obesidad materna con la obesidad, fetal en madres sin diabetes gestacional, es la **“hipótesis de la sobrealimentación en el desarrollo“**. Establece que las altas concentraciones en la madre de glucosa, ácidos grasos libres y de aminoácidos, producen en el feto en desarrollo, cambios permanentes en el control del apetito, funcionamiento neuroendocrino y en el metabolismo energético, que le van a conducir al riesgo de adiposidad en la vida adulta, con el riesgo acompañante del riesgo del síndrome metabólico y de la enfermedad cardiovascular (223).

El incremento de la epidemia de la obesidad podría tener su origen en el útero, según las bases de los trabajos de Barker et al (224) y de Gluckman et al (225), constituyendo una de las causas del ciclo intergeneracional de la obesidad y del síndrome metabólico que sufren con mayor frecuencia en la vida adulta: obesidad, hipertensión, dislipemia e intolerancia a la glucosa (226). El desafío actual consiste en desenmarañar los efectos directos de la obesidad materna en el desarrollo fetal de las influencias genéticas y del estilo de vida postnatal.

7.1 Evidencia de estudios animales en la programación de la obesidad.

En humanos es difícil discernir el efecto de la obesidad materna en la programación fetal de la obesidad, porque los niños en la infancia y adolescencia estarán sometidos posiblemente a los mismos hábitos dietéticos y obesogénicos que sus madres. Sin embargo este efecto de la dieta en la segunda generación puede ser controlado en los estudios en animales, evitando este factor de confusión. Un número creciente de estudios en **roedores** muestran que la **exposición a la obesidad o sobrenutrición durante el embarazo y la lactancia esta asociada con el desarrollo en la descendencia de obesidad** (227-229). Esta predisposición a la obesidad se encuentra amplificadas, cuando los descendientes tras su destete, son expuestos a dietas con alto contenido en grasa (230). Mientras que esto puede reflejar la situación que ocurre en los humanos, un número de estudios sugieren que

habría periodos críticos durante el desarrollo en los que la obesidad o la sobrenutrición ejercerían mayor influencia en el desarrollo de la descendencia. Datos recientes sugieren que la obesidad materna altera la calidad del ovocito de las ratas y se encuentra asociado con el desarrollo alterado del embrión, de este modo los **efectos de la programación en la descendencia podría ocurrir como una consecuencia de la obesidad materna incluso antes de la fertilización** (231). Incluso un estudio ha mostrado que las crías de las ratas que se convierten en obesas, como resultado de la sobrealimentación antes de aparearse, pero que mantienen una dieta normal durante la gestación, se convierten en obesas en su vida adulta (232).

Además de los efectos en la programación de la obesidad y de la masa grasa de los descendientes por la obesidad materna, esta influye también en la composición corporal. En ratas, las crías jóvenes de madres alimentadas con comida basura durante la gestación solo o también durante la lactancia, muestran un contenido aumentado de grasa intramuscular, atrofia del músculo semitendinoso, alteración en la expresión de los genes implicados en el crecimiento muscular y metabolismo y una reducción en la fuerza muscular (233;234). Estos cambios podrían jugar un papel en el desarrollo anormal del músculo e influir en el tamaño y la fuerza del músculo, así como ser importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina.

7.2 Evidencia de estudios en humanos en la programación de la obesidad

En humanos, el **incremento en el grado de obesidad materno es paralelo con el incremento en las tasas de recién nacidos grandes para su edad gestacional** (235) y **con el incremento de las tasas de obesidad en la infancia** (236). Esto, y la observación del comienzo temprano de la obesidad infantil en los primeros meses de vida, apoyan una relación entre la obesidad materna y la obesidad en la descendencia (237). Amanda J Drake ha realizado una minuciosa revisión de los estudios observacionales que apoyan la asociación entre la obesidad materna con el incremento del riesgo de obesidad en los recién nacidos, en la infancia y durante la época adulta, y cuando la obesidad en el descendiente era definida por su IMC; estos estudios mostraron una **clara relación entre el incremento del IMC pregestacional de la madre y durante la gestación, con la obesidad de la descendencia en la vida adulta** (238).

Además de un incremento del IMC, también se han encontrado alteraciones en la composición corporal de los hijos de madres obesas, con un incremento de la masa grasa, tanto en neonatos como en niños (239;240). Este **aumento de masa grasa no parece encontrarse relacionado con la masa grasa del padre** (241). Este impacto de la obesidad materna en la obesidad y en la composición corporal de su descendencia se mantiene durante su época adulta, por encima de los factores de su estilo de vida (242;243). La importancia de la obesidad materna en el ambiente intrauterino se pone de manifiesto cuando analizamos los resultados perinatales entre hermanos, antes y después de que madres con obesidad morbida fueron sometidas a cirugía bariátrica. Smith et al realizaron un estudio con 49 madres y 111 descendientes demostrando que **los niños nacidos tras la cirugía bariátrica, presentaban un prevalencia de macrosomía muy inferior a sus hermanos nacidos antes de la cirugía** (1,8 vs. 14,8%), así como un descenso en otros parámetros asociados a la obesidad (lípidos y resistencia a la insulina (244). Un estudio similar examinando a 172 niños de 113 mujeres que se habían sometido a cirugía bariátrica, encontraron una disminución en la prevalencia de la obesidad en los recién nacidos del 52% y de obesidad severa del 45,1%, sin observarse incremento en el porcentaje de niños con bajo peso al nacer. (245).

En humanos no hay estudios específicos que relacionen la sobrealimentación durante la gestación, con los riesgos en la descendencia, pero el estudio de la ganancia de peso excesivo durante el embarazo nos ofrece una oportunidad de analizar la sobrenutrición frente a la obesidad materna. Un número de estudios han demostrado **una relación entre la ganancia de peso gestacional con la obesidad en la infancia** (246;247), en la **adolescencia** (248) y durante la **vida adulta** (249), mientras que otros no han mostrado esa relación (250;251). En estos estudios la fuerza del vínculo es menor generalmente que el de la obesidad materna per se, y existe alguna evidencia que el efecto es mayor entre las mujeres con bajo peso y normopeso (249).

La influencia de la DMG sobre la programación fetal de la obesidad se debe a la exposición 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** (252-257). De todas formas el riesgo de que una diabética gestacional bien controlada tenga un neonato macrosoma se encuentra

relacionado con su **IMC pregestacional**. En comparación a diabéticas gestacionales con normopeso, las gestantes con sobrepeso con un buen control dietético de su diabetes presentan un 50% de riesgo de tener un neonato macrosómico, mientras las que son obesas tienen el doble de posibilidades, y el triple si no se encuentran bien controladas (258). 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 (253;255;259). Varios estudios han encontrado una relación entre la diabetes, ya sea de tipo I, II o gestacional con un incremento del IMC durante la adolescencia (260-262). No sólo la glucosa parece contribuir a la macrosomía y a la obesidad, estudios han demostrado que los lípidos (triglicéridos y ácidos grasos libres) se correlacionan positivamente con el peso fetal, habitualmente independiente de la obesidad materna o de la glucosa (85).

7.3 Mecanismos potenciales para la programación fetal

Los factores determinantes en el crecimiento y desarrollo del feto son **los factores genéticos, factores maternos y los factores placentarios**. Un equilibrio entre estos va a resultar en un recién nacido de peso adecuado, y con un ambiente metabólico óptimo. El mecanismo que media la relación entre la obesidad materna y el incremento del IMC del recién nacido y de su obesidad en la etapa adulta todavía no se conoce de forma completa, pero en el contexto actual de la sobrealimentación que sufre nuestra sociedad, las evidencias recientes soportan la idea que el balance energético positivo que presentan las madres obesas y la sobrealimentación durante la gestación, pueden incrementar la predisposición de la enfermedad metabólica en la descendencia, un efecto que puede ser mediado por alteraciones en la **regulación epigenética** de las rutas metabólicas (263;264).
Figura 10.

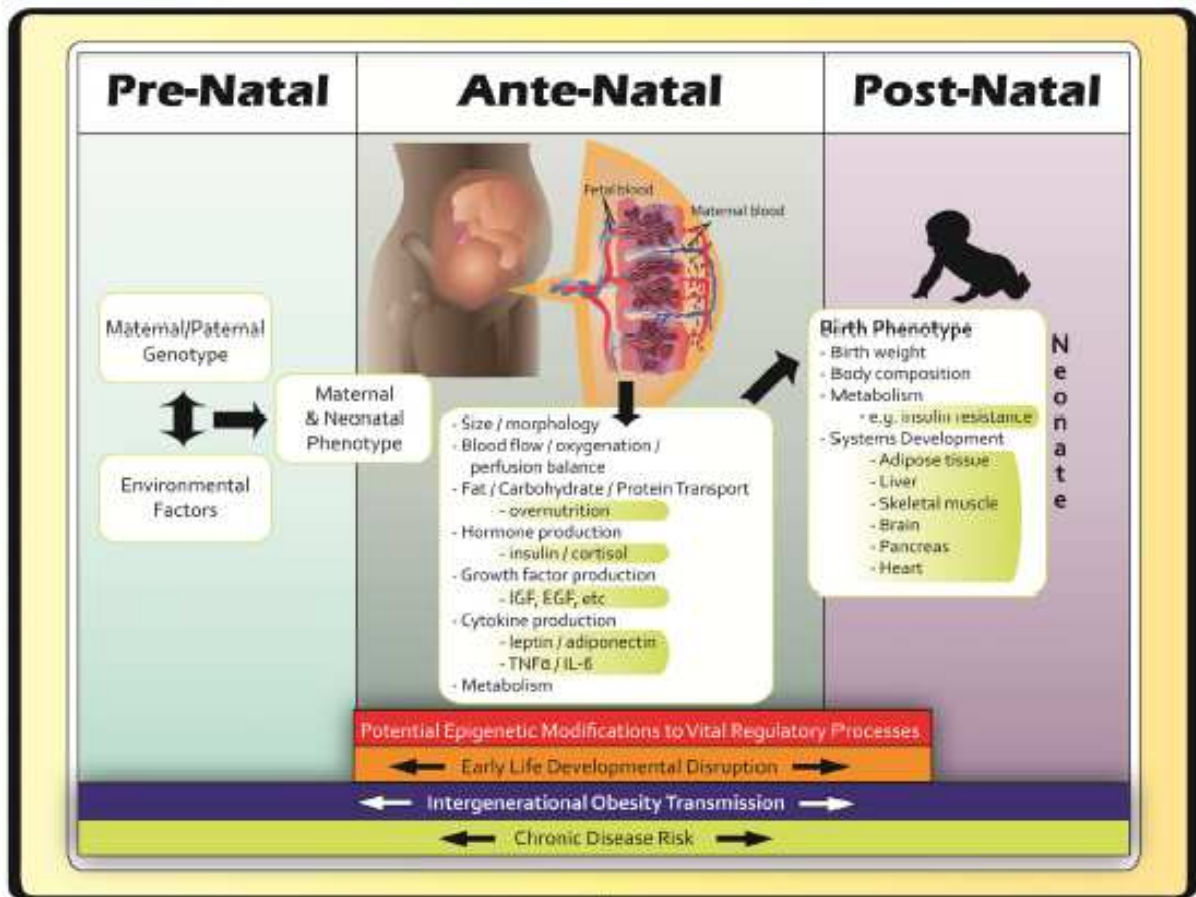


Fig 14. Factores que influyen en la programación de la obesidad (265).

7.3.1 Mecanismo potencial de la vía materno-placentaria-fetal endocrina e inmune/inflamatoria:

Está establecido que el primer objetivo de la programación de la composición corporal, la función metabólica y el riesgo de obesidad, son las **redes neurológicas** que regulan el balance energético (apetito, alimentación y gasto energético basal) y **los órganos periféricos** y tejidos envueltos en la síntesis, consumo de las grasas, almacenamiento y funciones metabólicas (adipocito, hígado, páncreas y músculo) (266).

El hipotálamo ocupa un lugar central en la regulación de la alimentación y el balance energético. Sus neuronas contienen receptores para recibir señales aferentes de los depósitos de grasa (**leptina**), metabolismo de los nutrientes (**insulina**), hambre (**grelina**), y saciedad (**péptidos YY**), y ellos integran las señales periféricas de los efectores de la ingesta de comida y del gasto energético, previniendo variaciones sustanciales en el nivel del balance energético (267). También existen **regiones cerebrales** en la regulación del

apetito y de la ingesta de alimentos como la región límbica y el cortex prefrontal. Existen cada vez más evidencias que sugieren que las **perturbaciones intrauterinas pueden producir la reorganización de estas vías neuronales, que aumentarían el desarrollo de la obesidad por la alteración de la regulación del apetito**, como el incremento de las concentraciones de insulina y leptina en los recién nacidos de madres obesas (181;268). Poston y Taylor han desarrollado un modelo de programación de obesidad en ratas encontrando que las crías de las ratas obesas han ampliado y prolongado la síntesis de leptina neonatal, esto provoca un exceso de exposición de los centros corticales a la leptina produciendo una resistencia a la misma y puede programar la obesidad (269).

La **adipogénesis** es altamente sensible al ambiente intrauterino, en particular a las concentraciones de los factores de crecimiento insulina-like, glucosa, insulina y glucocorticoides (270). Estudios en animales han mostrado que adipocitos expuestos a un exceso de nutrientes durante periodos cruciales durante su desarrollo provocan una capacidad aumentada para almacenar lípidos durante la vida postnatal (271;272). Este aumento en la capacidad de almacenaje del exceso de energía en forma de grasa les predispone a un aumento de peso y obesidad y a sus secuelas metabólicas.

La **disminución de la homeostasis de la glucosa/insulina** asociada a la edad en muchos modelos de programación podría ser causada por una disminución en la función pancreática, que podría ser programada en las épocas tempranas del desarrollo. En ovejas, la obesidad materna se asocia con un incremento de células de insulina por unidad de área del páncreas, en la vida extrauterina se va a producir una muerte prematura de las células β , lo que promueve una predisposición hacia la obesidad y las disfunciones metabólicas en la vida adulta (273). En humanos se ha comprobado que los hijos de madres obesas tenían mayor resistencia a la insulina que las delgadas (240), y las evidencias del estudio HAPO en la asociación entre el incremento del IMC materno y la hiperinsulinemia fetal, incluso tras su ajuste por la glucemia materna (191).

Respecto al **estado inflamatorio** que caracteriza a la obesidad materna, estudios en humanos han mostrado asociaciones fuertes entre los marcadores del stress oxidativo y la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo II, creando un **ambiente de lipotoxicidad** tanto materno como en la unidad feto-placentaria que producen resultados adversos neonatales y en la vida adulta (274).

7.3.2 Mecanismo genético, genético-ambiental y epigenético

El peso y la composición corporal son altamente heredables, pero el número de genes conocidos nos justifican una modesta proporción de su variación. **La influencia genética, por si sola, no puede explicar el rápido incremento en la prevalencia de la obesidad en la población porque las características genéticas de la población humana no han cambiado en las últimas tres décadas, pero la prevalencia de la obesidad se ha triplicado durante ese tiempo** (275). La transmisión de la herencia materna se estima que es mayor que la paterna, lo cual respalda el efecto intrauterino y/o efectos mitocondriales del DNA. Por otra parte, la expresión genética parece variar en función del ambiente dónde se desarrolle. Los **cambios epigenéticos** en la programación fetal intentan explicar los mecanismos por los que las condiciones ambientales durante el desarrollo pueden producir cambios en la estructura y función de una célula, tejido y órgano a largo plazo. Estos cambios en la función del gen no pueden ser explicados por cambios en la secuencia del DNA y podría ser mitóticamente o meióticamente heredable. Las modificaciones epigenéticas que median incluyen la metilación del DNA, modificaciones de la histona y pequeño non-coding RNA (238). Los estudios en primates revelan que existen alteraciones globales y gen específicas en la metilación del DNA y modificaciones en la histona con la exposición materna a dietas con alto contenido en grasas (276). En humanos existen datos en que la malnutrición materna severa puede producir cambios epigenéticos permanentes en su descendencia (277), pero los efectos de la obesidad materna no han sido examinados.

Todos estos mecanismos expuestos sugieren que un **ambiente materno anormal promovido por la obesidad materna predispone a un desarrollo embrionario y fetal aberrante**. Estos eventos podrían activarse bajo un estado proinflamatorio, que produciría cambios en la expresión génica y una resistencia a la insulina que conducirían a la eventual presentación de un fenotipo anómalo en el recién nacido.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La obesidad es la primera epidemia de origen no infeccioso en la historia de la especie humana (26). Su aumento en las poblaciones de países desarrollados ha seguido una progresión geométrica durante los últimos 50 años. Hasta 1980, menos de una de cada diez personas eran obesos. Desde entonces, las tasas se han duplicado o triplicado y en 19 de los 34 países de la OCDE la mayoría de la población tiene sobrepeso u obesidad. **Las proyecciones indican que más de dos de cada tres personas tendrán sobrepeso u obesidad en algunos países de la OCDE en 2020** (28). La incidencia de la diabetes gestacional se está incrementando paralelamente al incremento de la prevalencia de la diabetes tipo II y de la obesidad (4). Con la aplicación de las recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes durante el embarazo de la Asociación Internacional de la Diabetes en el Embarazo (IADPSG) provocaría una incidencia esperada del 16-18% de los embarazos (278).

La diabetes gestacional y la obesidad materna se encuentran independientemente asociadas con un pronóstico adverso materno y neonatal y la combinación de ambos factores conlleva un incremento en los resultados gestacionales adversos, que cada una provocaría de forma aislada (191). Existe cada vez mayor cuerpo de evidencia sobre las repercusiones maternas y neonatales de una gestación asociada a diabetes y/o obesidad, pero la porción atribuible a cada patología se encuentra menos delimitada (14). Sin embargo la evidencia de la influencia de este ambiente intrauterino alterado en el desarrollo de enfermedades en la edad adulta en humanos es muy limitado, denominándose este fenómeno como “programación fetal” u “origen fetal de la enfermedad” (207;213;214).

Las complicaciones neonatales de la diabetes gestacional tradicionalmente se han correlacionado con el exceso de glucosa materna (220), pero en los últimos años el aumento de la prevalencia de la obesidad ha hecho que cobren gran relevancia factores relacionados con la madre como, el exceso de peso pregestacional, la variación de peso durante el embarazo (45;279;280), así como, los combustibles metabólicos asociados a la dislipemia y el estado pro-inflamatorio asociado, que pueden contribuir negativamente en el metabolismo y en el desarrollo fetal (221).

Los ácidos grasos son imprescindibles para el desarrollo adecuado de la placenta y del feto. Por un lado, van a constituir una fuente de energía y por otro lado, los ácidos grasos esenciales y sus derivados poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), desarrollan una importante función estructural en las membranas celulares, siendo imprescindibles en la formación de nuevos tejidos, y como precursores de moléculas con importante función biorreguladora (eicosanoides) (281). En concreto, el aporte de ácido docosahexaenoico (DHA) al feto y al neonato es especialmente importante para el crecimiento y desarrollo de los sistemas nervioso central y visual (146;148). Los AGPI-CL se consideran nutrientes condicionalmente esenciales para el feto, ya que el feto y la placenta tienen una capacidad muy limitada para sintetizarlos, siendo dependientes del aporte materno condicionado por una adecuada transferencia placentaria (145). En gestantes con DMG parece existir una disminución en las concentraciones de AGPI-CL en el feto aportados por la madre por una transferencia transplacentaria alterada (106;114;117;155;282). La coexistencia de la obesidad con la DMG crearía un ambiente metabólico materno alterado en el que el tejido adiposo no sólo almacena nutrientes, sino que también constituye una importante fuente de citoquinas y mediadores de inflamación, que desequilibraría el estado de inflamación sistémica leve, que caracteriza al embarazo normal, produciendo un desarrollo placentario, embrionario y fetal aberrante (265).

La disminución en el aporte 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 se ha asociado con alteraciones en la capacidad motora y de atención en la edad escolar de estos niños (283;284). La influencia de la obesidad en la alteración del aporte de AGPI-CL en gestantes con diabetes o sin ella ha sido poco estudiada, así como sus repercusiones en el desarrollo neurológico de los recién nacidos (79;106).

Es preciso comprender los mecanismos implicados en la transferencia placentaria de los AGPI-CL, para intentar mejorar los niveles en los recién nacidos, no solo en gestantes sanas, sino especialmente en gestaciones con patología asociada como la DMG, la obesidad y el retraso de crecimiento intrauterino (125;285;286).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto el **objetivo general** de este trabajo de investigación ha sido:

- .Evaluar la influencia del sobrepeso y obesidad en las gestantes con diabetes gestacional, en su perfil de ácidos grasos en suero materno durante el tercer trimestre de gestación y en el aporte transplacentario al feto a través de la vena umbilical, comparándolo con gestantes normopeso con y sin diabetes gestacional.

Los **objetivos específicos** de este trabajo han sido:

- Evaluar las medidas antropométricas de las gestantes y los datos de la evaluación ecográfica prenatal a lo largo del tercer trimestre, así como las medidas antropométricas de los recién nacidos y la forma de finalizar la gestación en las gestantes diabéticas con o sin obesidad respecto a sujetos controles normopeso.
- Estudiar la influencia de la diabetes gestacional con o sin obesidad sobre la placenta a lo largo del embarazo y tras el parto en los tres grupos de gestantes.
- Estudiar el impacto de la diabetes y de la obesidad sobre los parámetros de control glucídico, lípidico, hemograma, coagulación y otras determinaciones bioquímicas generales en suero materno a lo largo del tercer trimestre de gestación y en los recién nacidos de los tres grupos de gestantes.
- Comparar el nivel de adipocinas y de biomarcadores de inflamación y de homeostasis vascular en las gestantes con DMG con obesidad, DMG normopeso y controles durante el tercer trimestre de gestación y en los recién nacidos de los tres grupos de gestantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio propuesto se diseñó y se llevó a cabo conjuntamente por el **Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia** (H.C.U.V.A.) 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.C.U.V.A. La firma del consentimiento informado por parte de las mujeres embarazadas participantes se obtuvo después de explicar detalladamente el propósito del estudio.

1. SUJETOS

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 Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en la Unidad de Medicina Materno Fetal (UMMF) 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.

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

- Edad comprendida entre 20-45 años.
- Gestación con feto único sano y sin complicaciones.
- No fumadoras.
- 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 materno-fetal normal en el momento del reclutamiento.

Se establecieron tres grupos de estudio:

- **Grupo Control:** gestantes sanas con un IMC menor de 25 Kg/ m² antes de la gestación. N= 22
- **Grupo DMG normopeso:** gestantes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional (DMG) y con un IMC menor de 25 Kg/ m² antes de la gestación. N= 23
- **Grupo DMG con Obesidad:** gestantes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional (DMG) y con un IMC entre 25-35 Kg/ m² antes de la gestación, de estos sujetos 13 tenían sobrepeso (IMC 25-30 Kg/m²) y 12 obesidad (30-35 Kg/m²). N= 25

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 las 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) (13). En el momento de llegada a la consulta de diabetes gestacional según su **IMC** se les incluyó en uno de los dos grupos de estudio (DMG, DMG-OB). Inicialmente, a todas las pacientes se les instauró tratamiento con dieta y ejercicio (Anexo II). La cantidad de calorías de la dieta se basó en su IMC pregestacional y 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 3 controles de glucemia capilar diarios, uno preprandial y dos postprandiales, 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 prosiguieron con el tratamiento de dieta con ejercicio. Las que no cumplieron los objetivos glucémicos, iniciaron tratamiento con 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 con 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 Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Posteriormente se contactó con las gestantes que habían aceptado participar, entre las semanas 28-32, y se las incluyó en el grupo control, 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 (287), 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.

Los sujetos de ambos grupos de diabéticas estaban parejos respecto al tratamiento recibido para su control glucémico:

- **Grupo DMG Normopeso:** N= 23 sujetos, 13 sujetos con tratamiento dietético y 10 sujetos con dieta con insulina.
- **Grupo DMG con Obesidad:** N= 25 sujetos, 13 sujetos con tratamiento con dieta y 12 con dieta e insulina.

2. DISEÑO EXPERIMENTAL

El estudio fue **observacional**, en el que las mujeres embarazadas tras su inclusión en el estudio entre las **semanas 28 y 32 de gestación**, fueron estudiadas bioquímica y ecográficamente y posteriormente 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. Finalmente se procedió a la toma de medidas biológicas de madre, placenta y de vena del cordón umbilical en el momento del parto.

3. RECOLECCIÓN DE DATOS Y MUESTRAS

3.1. Historia clínica

En el momento del reclutamiento (semana 28-32) 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.

3.2. Cuestionario dietético

Las gestantes cumplieron un cuestionario dietético de frecuencia de algunos alimentos (Anexo III) en el momento del reclutamiento y que evaluaba la ingesta de pescado, aceites y frutos secos en las semanas previas a la inclusión en el estudio. El cuestionario registraba la frecuencia (diaria, semanal, mensual o nunca) con la que consumía cada uno de ellos.

3.3. Ecografía obstétrica

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

Se midieron los parámetros habituales de **biometría fetal**: diámetro biparietal (**DBP**), circunferencia cefálica (**CC**), circunferencia abdominal (**CA**) y longitud del fémur (**LF**). El **calculado del peso fetal** estimado se realizó mediante parámetros craneales (DBP y CC), del tronco (CA) y del fémur (LF) según fórmula de Hadlock (288). Para corregir posibles diferencias en las variables ecográficas por la semana en la que se realizó la ecografía, se corrigieron los datos por su **Z-score** ($Z\text{-score} = X - \text{percentil } 50 / DS$) utilizando las tablas de referencia de crecimiento fetal intrauterino de Altman y Chitty (289-292).

Así mismo se realizó **valoración de líquido amniótico** mediante forma cualitativa (subjetiva) y semicuantitativa, con la medición de la columna máxima de líquido amniótico ("pocket"). Los **signos de fetopatía diabética** se establecieron mediante una valoración subjetiva del aumento del tejido adiposo del feto a nivel del abdomen y de la cabeza, mediante la observación de una zona sonoluscente, debajo de la piel en ambas zonas de estudio. Se valoró el **tipo de placenta** según los criterios de **Grannum** (293) y el grosor

placentario. Se realizó estudio de **velocimetría Doppler** fetal mediante la medición de los índices de pulsatilidad de las arterias umbilical, cerebral media y de arterias uterinas maternas, todo ello para comprobar la normalidad en los flujos uterino, placentario y fetal de acuerdo a las curvas de Schaffer (294).

3.4. 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. Para corregir posibles diferencias en las variables antropométricas de los recién nacidos por la semana de su nacimiento, se corrigieron, también los datos por su **Z-score** ($Z\text{-score} = X - \text{percentil } 50 / DS$) utilizando las tablas de referencia de peso y longitud de los recién nacidos entre la 26-42 semanas de Carrascosa et al. (295).

3.5 Obtención de muestras biológicas

Una vez incluidas las participantes en el estudio proporcionaron en el momento del **reclutamiento** una muestra de sangre venosa entre la 28-32 semanas y posteriormente el día del **parto** se tomaron nuevas muestras de sangre venosa. En las dos ocasiones se extrajeron unos 16 ml de **sangre venosa periférica de la madre**. Se fraccionó la sangre extraída en diferentes alicuatas: 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. La extracción sanguínea del parto se realizó una vez que la paciente ingresó en la sala de dilatación, tras cogerle una vía venosa por la matrona

Tras producirse el parto y alumbramiento, se extrajeron de 5 a 10 ml de sangre de cordón de la **vena umbilical** que se repartieron en dos tubos secos.

Uno de los tubos secos con sangre de la madre del reclutamiento, parto, así como de sangre 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** y se llevó a cabo en el Departamento de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Murcia. La **evaluación de los marcadores de daño endotelial y de las adipoquinas** se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada.

El resto de los tubos de sangre extraídos en el reclutamiento a la madre y en el momento del parto a la madre y al cordón umbilical, se remitió a los laboratorios de Bioquímica, Hormonas y Hematología del Hospital Clínico 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.

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°C hasta los análisis posteriores.

4. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

4.1. Hemograma

El estudio hematológico se realizó en el laboratorio de Hematología del Hospital Clínico 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 Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) mediante kits comerciales de *Roche* (Mannheim, Alemania) en los sistemas *Roche/Hitachi cobas c*[®], 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).
- **Álbumina** (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 (296):
$$\text{LDLc} = \text{CT} - (\text{HDLc} + \text{TG}/5)$$
- 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 Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), mediante técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con VARIANT II TURBO HbA_{1c} 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 Clínico 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 (297):

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

4.5 .Determinación de adipoquinas y de biomarcadores de daño endotelial

La evaluación de los marcadores de daño endotelial y de las adipoquinas se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada. Para el análisis múltiple de los siguientes analitos se utilizaron dos kits específicos para humanos de la casa comercial LINCOpnex™ (Linco Research, St Charles, MO, USA):

- La **IL-6** (CV:7,8%), la **IL-8** (CV:7.9%), el **TNF- α** (CV:7.8%), la **MCP-1**(CV:7,9%), el **HGF** (CV:7,7%),el **NG F**(CV:6,0%), la **insulina** (CV5,1%) y la **leptina** (CV:7,9%) (Cat.#HADK2-61K-B).

- La **sICAM-1**(CV:7,9%), la **sVCAM**(CV:4,5%), la **sE-selectina** (CV:11,2%), la **MMP-9** (CV:6,8%), el **tPAI-1**(CV:11,8%) y la **adiponectina** (CV:9,2%) (Cat.#HCVD1-67K).

Estos biomarcadores se analizaron en el equipo Luminex* 200™ System (Luminex Corporation, Austin, TX ,USA), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Este equipo utiliza la tecnología X-Map que se desarrolla en base a la citometría de flujo, el láser, las microesferas y el procesamiento de señales digitales.

Los valores de insulina se expresan como mU/l, los de adiponectina y sVCAM-1 como mg/l, los de leptina, MMP-9, SE-selectina, sICAM-1 y tPAI-1 como μ g/l, los de HGF como pg/l, y los de IL-6, IL-8, MCP-1, NGF y TNF- α se expresan como ng/l.

4.6. Determinación de ácidos grasos

4.6.1. Extracción de lípidos del suero

Para la extracción de los lípidos del suero se empleó el **método de Folch et al** (298).

Se tomaron 250 μL de suero de cada muestra y se homogeneizaron añadiéndoles 100 μL 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 N₂) a la temperatura de 55 °C. Tras secarse se pesó el tubo para estimar la cantidad de grasa a metilar.

4.6.2 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. (299)**.

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.

4.6.3. 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** (300).

A los tubos se les añadieron 1000 μ l 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_2 a 55 °C de temperatura y una vez secos se congelaron a -20°C hasta el momento del examen cromatográfico.

4.6.4. Cromatografía gaseosa de análisis del perfil de ácidos grasos

Los lípidos secos, se resuspendieron en 50 μ 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 μ 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

El análisis estadístico se realizó con el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 15.0 para Windows (*Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU*). Los valores **P < 0,005** se consideraron estadísticamente significativos.

Los resultados se expresaron como **media ± error estándar de la media** (eem). La distribución normal de los datos se analizó mediante la **prueba de Kolmogrov-Smirnov**.

El análisis de los datos cualitativos tales como los porcentajes de las distintas formas de finalización de la gestación y la presencia de signos de fetopatía diabética se analizaron entre los tres grupos de estudio (Control, DMG y DMG-Obesidad) usando el **test de la chi-cuadrado**.

Los **datos cuantitativos maternos** se estudiaron para detectar diferencias entre los tres grupos de sujetos y sus diferencias entre el reclutamiento y parto mediante un **test de modelo lineal general para medidas repetidas**. Se realizó el **test de Bonferroni** a posteriori para evaluar las diferencias específicas dentro de cada grupo y entre los distintos momentos del periodo gestacional. A las medidas no paramétricas se les aplicó el test de Kinskal-Wallis.

Las diferencias entre los niños de los 3 grupos experimentales (Control, DMG y DMG-Obesidad) se analizó mediante **Anova, seguido de post-hoc Bonferroni**.

RESULTADOS

1. ANTROPOMETRÍA DE LA MADRE

Es importante destacar que los 2 grupos de embarazadas con diabetes gestacional en este estudio estaban pareados respecto al tratamiento recibido: de los 23 sujetos con DMG y normopeso antes del embarazo (grupo DMG), 13 sujetos recibieron tratamiento sólo dietético y 10 sujetos requirieron además tratamiento de insulina para controlar la glucemia materna. En el caso de los 25 sujetos con DMG y sobrepeso u obesidad antes del embarazo (grupo DMG-obesidad), 13 requirieron sólo dieta y 12 dieta mas insulina.

En la Tabla 6 se describen las **características de los sujetos de estudio**. Como era de esperar, el peso pregestacional y el índice de masa corporal fue mayor en el grupo de gestantes con DMG y obesidad Así mismo, los grupos de gestantes DMG con y sin obesidad presentaron los niveles mayores de glucemia en el test de O'Sullivan y en el test diagnóstico, en el momento basal y tras la 1ª hora de administración de los 50g y 100g de glucosa y 2ª hora tras los 100g, tendiendo a su normalización durante la 3ª hora.

Tabla 6. Datos clínicos de la madre

	Control (n=22)	DMG (n=23)	DMG-OB (n=25)	P
Edad madre (años)	31,09 ± 1,08	34,26 ± 0,92	33,56 ± 4,16	0,056
Estatura (m)	1,64 ± 0,01	1,65 ± 0,01	1,64 ± 0,01	0,977
Peso pregestacional (Kg)	59,77 ± 1,35 b	60,24 ± 1,22 b	84,98 ± 2,54 a	0,001
IMC pregestacional (Kg/m²)	22,08 ± 0,39 b	22,25 ± 0,36 b	31,51 ± 0,83 a	0,001
Semana O'sullivan	24,52 ± 0,21	25,13 ± 0,20	23,56 ± 0,70	0,057
Basal O'sullivan	78,33 ± 1,22 b	89,68 ± 4,02 a	92,71 ± 2,00 a	0,001
1h O'sullivan	115,95 ± 5,30 b	179,19 ± 6,64 a	174,84 ± 4,36 a	0,001
Semana test glucosa	26,00 ± 0,32	27,76 ± 0,26	26,17 ± 0,84	0,166
Basal 100g	77,40 ± 1,54	86,14 ± 5,44	96,39 ± 4,45	0,135
1h 100g	139,60 ± 8,13 b	213,05 ± 10,20 a	212,17 ± 5,27 a	0,001
2h 100g	116,60 ± 7,24 b	198,05 ± 10,54 a	183,09 ± 6,46 a	0,001
3h 100g	103,20 ± 12,44	146,95 ± 9,08	135,41 ± 8,24	0,08
Sem Gest reclutada	28,73 ± 0,33 a	30,57 ± 0,61 b	29,91 ± 0,38 ab	0,021
Sem. Gest. Parto	39,45 ± 1,71 a	37,78 ± 0,27 b	38,44 ± 0,22 b	0,001

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

No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a la edad, talla y momento en la realización de las pruebas de despistaje y diagnóstico de la diabetes gestacional (Tabla 6). No obstante, el reclutamiento se realizó un poco más tarde en los 2 grupos con DMG respecto a las controles, ya que para incluir sujetos con tratamiento de insulina había que esperar a malos controles glucémicos en la DMG con el tratamiento con dieta. La **duración media del embarazo** fue menor en los dos grupos de gestantes con diabetes gestacional que en el control, siendo los únicos criterios utilizados para la finalización de la gestación, los obstétricos o por complicaciones en el control de la diabetes (Tabla 6).

El **peso de las gestantes** fue significativamente mayor en el grupo de diabetes gestacional con obesidad tanto en el momento del reclutamiento como en el parto (Figura 15), produciéndose un incremento significativo de peso en los tres grupos en el transcurso del tercer trimestre. Además, tal y como era de esperar, el **IMC** de las embarazadas, tanto en el reclutamiento como en el parto, siguió la misma tendencia que el peso (Figura 16).

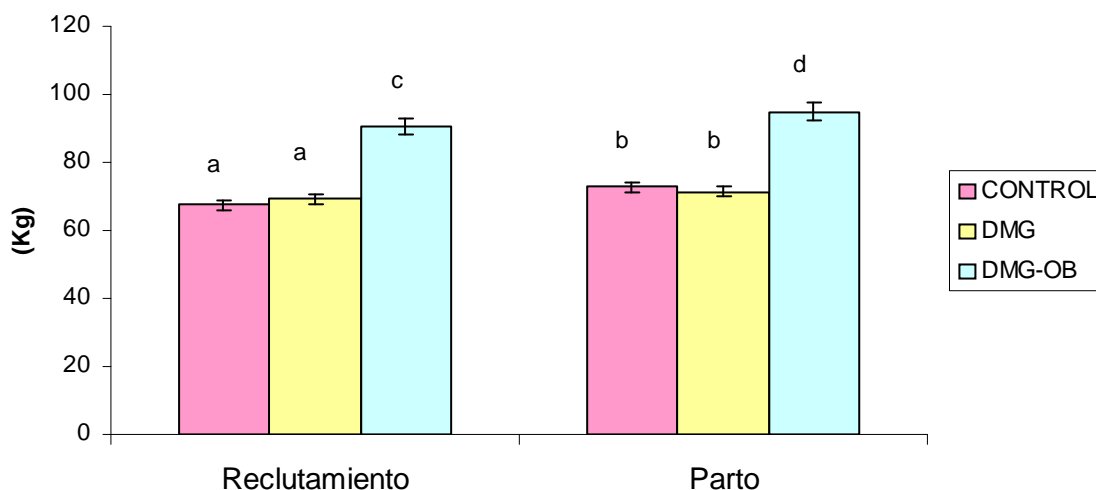


Figura 15. *Peso de la madre en el reclutamiento y parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).*

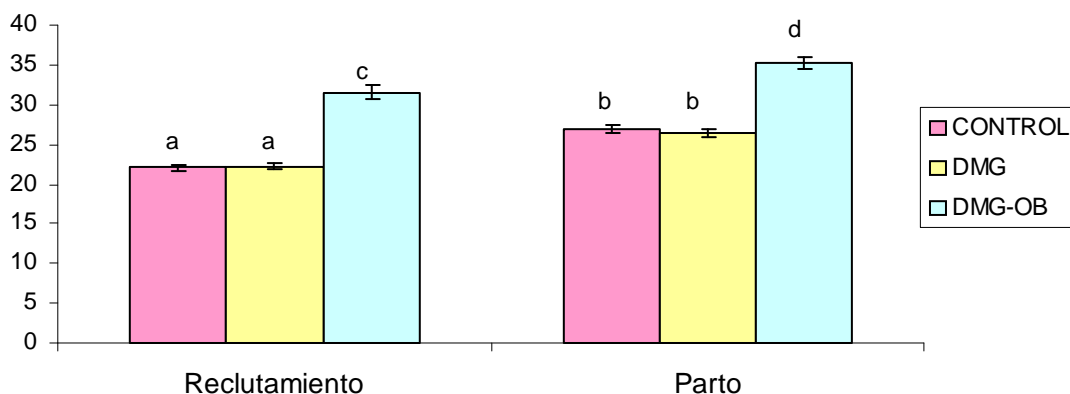


Figura 16. Índice de masa corporal (IMC) maternos en el reclutamiento y parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Letras distintas entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

Como los sujetos del grupo DMG-obesidad tenían mayor peso al inicio del embarazo, calculamos el **incremento de peso durante todo el embarazo**, aunque no detectamos diferencias significativas entre los tres grupos de estudio (Figura 17). Los sujetos con DMG tendieron a adquirir menos peso durante el embarazo, pero estos resultados están también potenciados por la menor duración del embarazo en los grupos de DMG respecto al grupo control; así pues, nuestros resultados parecen reflejar un cierto fracaso en los objetivos en el control del peso en los grupos de gestantes con diabetes gestacional con o sin obesidad.

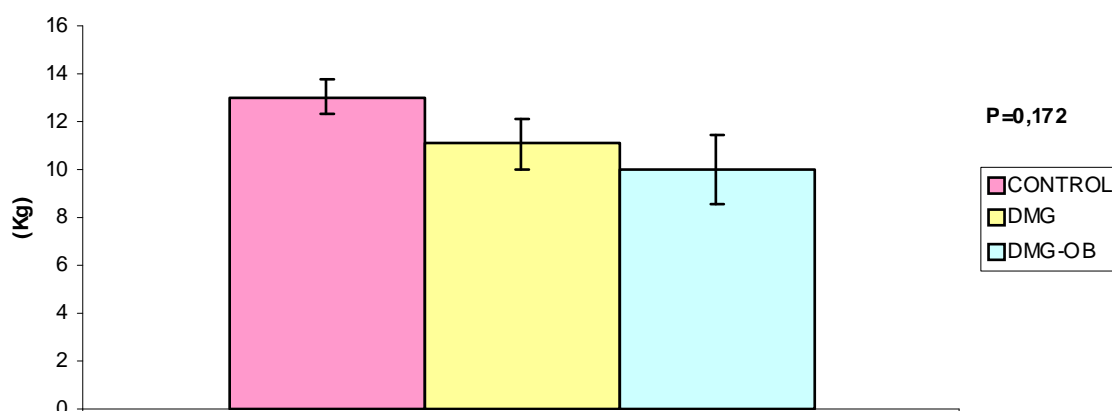


Figura 17. Incremento del peso de la madre durante la gestación ($\bar{x} \pm eem$).

La medida del **perímetro de la cintura y cadera de la madre** fue mayor en el grupo de las diabéticas con obesidad tanto en el momento del reclutamiento como en el parto, observándose un incremento de ambos parámetros en los tres grupos a lo largo del tercer trimestre de la gestación (Figuras 18 y 19). Sin embargo, **la relación cintura/cadera** fue muy similar en los tres grupos tanto en el reclutamiento (control: $1,31 \pm 0,40$; DMG normopeso $0,90 \pm 0,02$; DMG-obesidad: $0,91 \pm 0,01$, $P = 0.345$) como en el parto (control: $0,94 \pm 0,01$; DMG normopeso $0,90 \pm 0,02$; DMG-obesidad: $0,91 \pm 0,01$, $P = 0.072$). 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.

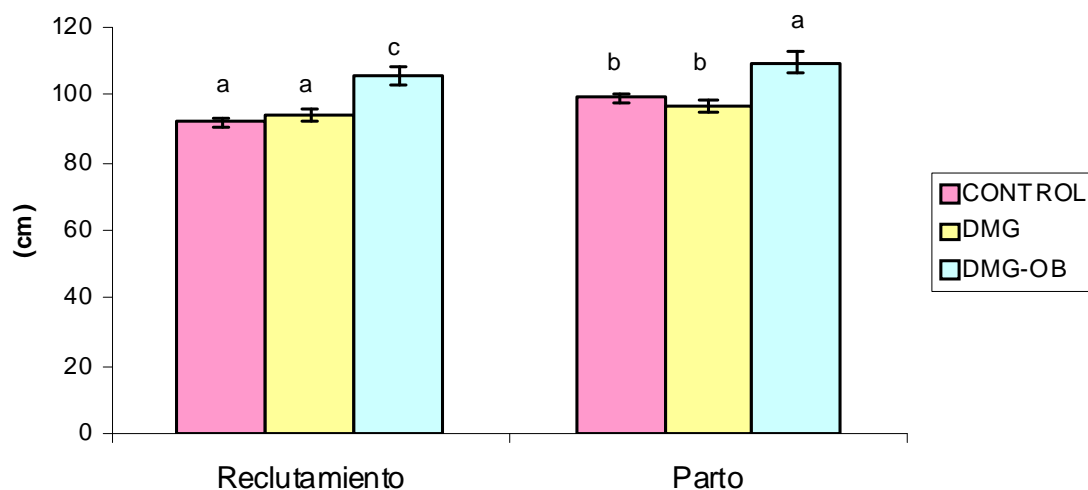


Figura 18. Medida de la cintura de la madre entre reclutamiento y parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

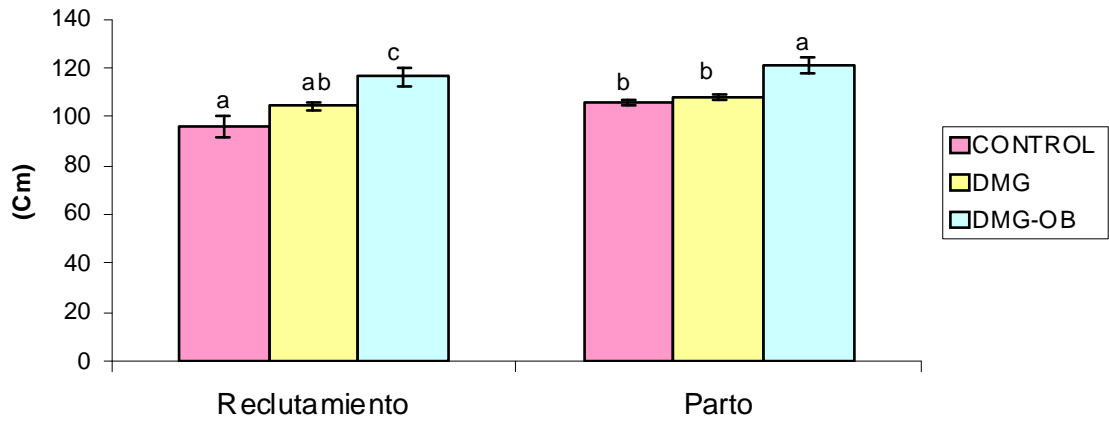


Figura 19. Medida de la cadera de la madre entre reclutamiento y parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

Las cifras de **tensión arterial sistólica y diastólica** se encontraron dentro de los límites de la normalidad en todas las gestantes de los tres grupos tanto en el momento del reclutamiento como en el parto y no se observaron diferencias por la DMG. No obstante, el grupo de DMG presentaron unas cifras de tensión similares en el reclutamiento y parto, mientras que las controles tuvieron menor TAS en el reclutamiento que en el parto (Figura 20). La tensión arterial diastólica no presentó diferencias entre los tres grupos, o entre los periodos gestacionales.

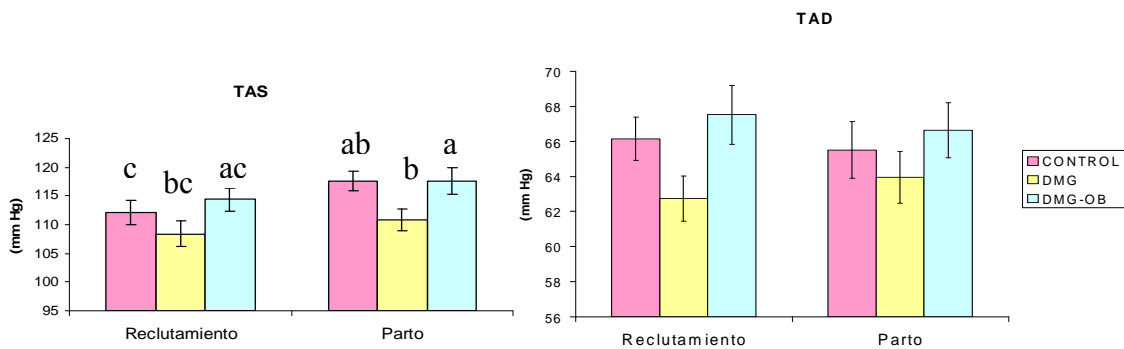


Figura 20. Tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de la madre en el reclutamiento y parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

En cuanto a la **vía de parto** para la finalización de la gestación, la tasa de cesáreas fue muy superior en el grupo de diabéticas con obesidad triplicando el porcentaje de los otros dos grupos, que se encontraban dentro de la media de la tasa de cesáreas practicadas en nuestro hospital (19%), constituyendo la vía de parto fundamental para este grupo de gestantes obesas (Figura 21). En el grupo de diabéticas con normopeso se precisó de una mayor instrumentación para la finalización vaginal del parto. Estos datos nos indicarían que la causa que más influye en la dificultad en la finalización de la gestación es la obesidad materna seguida de la diabetes gestacional.

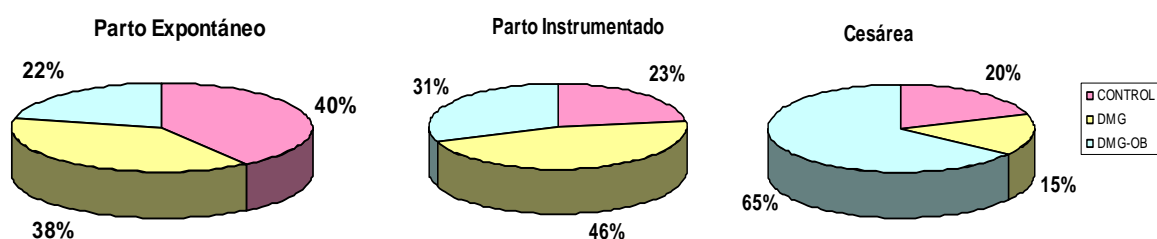


Figura 21. *Formas de finalización de la gestación. P= 0,018*

Estimación del consumo de pescado

El consumo total de pescado, en veces por semana, de las mujeres embarazadas **no presentó diferencias significativas entre los grupos** ($P=0,462$) tanto en controles (2.0 ± 0.2), como GDM normopeso (2.2 ± 0.3), o GDM con obesidad o sobrepeso (2.5 ± 0.4). En cuanto al consumo semanal de pescado graso, que es el que contiene principalmente DHA, los valores recogidos, no mostraron nuevamente, diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control (1.7 ± 0.3) GDM normopeso (1.2 ± 0.2) y GDM obesidad (1.3 ± 0.2). Tampoco se observaron diferencias entre los 3 grupos en cuanto al consumo de pescado blanco (controles 1.5 ± 0.3 , GDM normopeso 1.5 ± 0.3 , GDM obesidad 1.6 ± 0.4) o medio graso (controles 1.3 ± 0.2 , GDM-normopeso 1.2 ± 0.3 , GDM-obesidad 0.7 ± 0.1).

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 con respecto a los controles (Tabla 7), y especialmente la CC y CA en el grupo de DMG-obesidad. No obstante estas medidas podrían deberse a la mayor semana gestacional en la que se realizó la ecografía a las gestantes con DMG, entorno a la 30 semana de gestación frente a la 28 semana de las gestantes del grupo control. Esta incorporación más tardío al estudio se debe a que este grupo de gestantes nos fueron remitidas de la Unidades de Atención Primaria tras el diagnóstico de la DMG, mientras que las del grupo control fueron citadas desde nuestra Unidad de Medicina Maternofetal en la semana 20 de gestación.

No obstante, las medidas ecográficas fetales de diámetro biparietal, abdominal y longitud de fémur, obtenidas en la ecografía realizada cerca del momento del parto (Tabla 7), tendieron también a ser mayores en los grupos de diabéticas con obesidad, presentando únicamente diferencias significativas en la circunferencia cefálica.

El **estudio Doppler** de arterias uterinas maternas se encontraron dentro de los límites de la normalidad en los tres grupos estudiados, tanto en el reclutamiento (Tabla 7) como en el parto, pero en el momento del parto, ambos grupos de diabéticas presentaron índices de pulsatilidad menores que el grupo control.(Tabla 7). El estudio Doppler de la unidad feto-placentaria (índices de pulsatilidad de las arterias umbilical y cerebral media), no mostraron diferencias entre los grupos de estudio. No encontramos ninguna gestante con alteración de la hemodinámica materno-fetal, por lo que no tuvimos que excluir a ninguna de nuestras gestantes de ningún grupo por esta causa.

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

	GRUPOS	RECLUTAMIENTO	PARTO	P embarazo	P obesidad	P Interacción
DBP	Control	73,91 ± 1,19 b	90,94 ± 0,46 c	0,00	0,01	0,08
	DMG	78,59 ± 1,66 a	90,64 ± 0,94 c			
	DMG-OB	78,91 ± 1,19 a	93,30 ± 0,84 c			
CC	Control	268,95 ± 4,67 a	320,24 ± 2,41 b	0,000	0,001	0,21
	DMG	280,82 ± 4,61 ac	320,59 ± 3,08 b			
	DMG-OB	289,39 ± 4,24 c	332,04 ± 2,92 a			
CA	Control	246,00 ± 4,92 b	323,29 ± 4,49 c	0,000	0,007	0,16
	DMG	268,86 ± 6,97 b	329,05 ± 4,77 c			
	DMG-OB	270,74 ± 5,48 a	337,16 ± 4,37 c			
LF	Control	53,29 ± 2,62 b	72,93 ± 0,89 c	0,000	0,03	0,01
	DMG	59,59 ± 1,44 a	71,55 ± 0,63 c			
	DMG-OB	60,17 ± 1,23 a	73,80 ± 0,87 c			
IP AU	Control	1,02 ± 0,04 a	0,88 ± 0,03 b	0,000	0,49	0,88
	DMG	1,00 ± 0,05 a	0,83 ± 0,04 b			
	DMG-OB	0,98 ± 0,04 a	0,83 ± 0,03 b			
IP ACM	Control	2,21 ± 0,12 a	1,58 ± 0,09 b	0,000	0,42	0,49
	DMG	1,95 ± 0,12 a	1,56 ± 0,08 b			
	DMG-OB	2,14 ± 0,12 a	1,57 ± 0,09 b			
Media AUT	Control	1,12 ± 0,06 a	1,10 ± 0,10 a	0,000	0,97	0,05
	DMG	1,25 ± 0,06 a	1,00 ± 0,06 b			
	DMG-OB	1,27 ± 0,06 a	1,01 ± 0,06 b			

DBP: diámetro biparietal. CC:circunferencia cefálica. CA: circunferencia abdominal. LF: longitud del fémur. IPAU: índice de pulsatilidad de la arteria umbilical. IPACM: índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media .Resultados expresados como medias ± eem. Letras distintas significan diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) entre los tres grupos. P Interacción: Diferencias significativas entre grupos (P< 0,05) usando un modelo lineal general de la varianza para medias repetidas.

Para corregir posibles diferencias en las variables ecográficas por la semana en la que se realizó la ecografía, se corrigieron los datos por su **Z-score**. Las medidas del **DBP** , **CC** y de la **CA** , medidas ecográficas que se relacionan con el metabolismo y grado de macrosomía fetal, una vez realizado el ajuste por la edad gestacional, (Figura 22, 23 y 24) fueron significativamente mayores en el grupo de las diabéticas con obesidad, especialmente en la ecografía realizada previa al parto.

En el transcurso del embarazo se apreció una disminución significativa en su relación en los tres grupos en la medida de la **CC** y del **DBP** y **CA** en el grupo de las

diabéticas con obesidad. Estos resultados muestran claramente que los hijos de madres con DMG con una obesidad previa al embarazo tienden más a la macrosomía que los de DMG sin obesidad o controles normopeso.

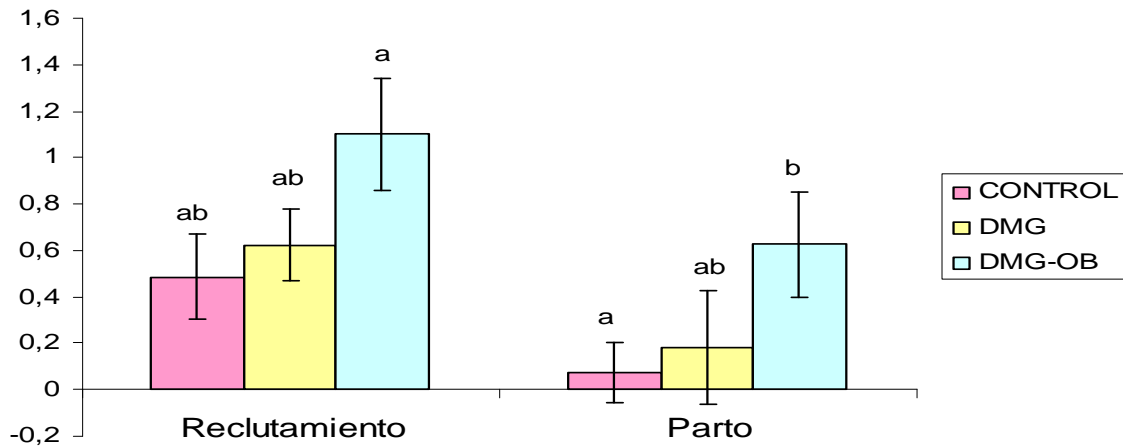


Figura 22. Z-score de diámetro biparietal fetal (DBP) en la ecografía del reclutamiento y previa al parto. ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

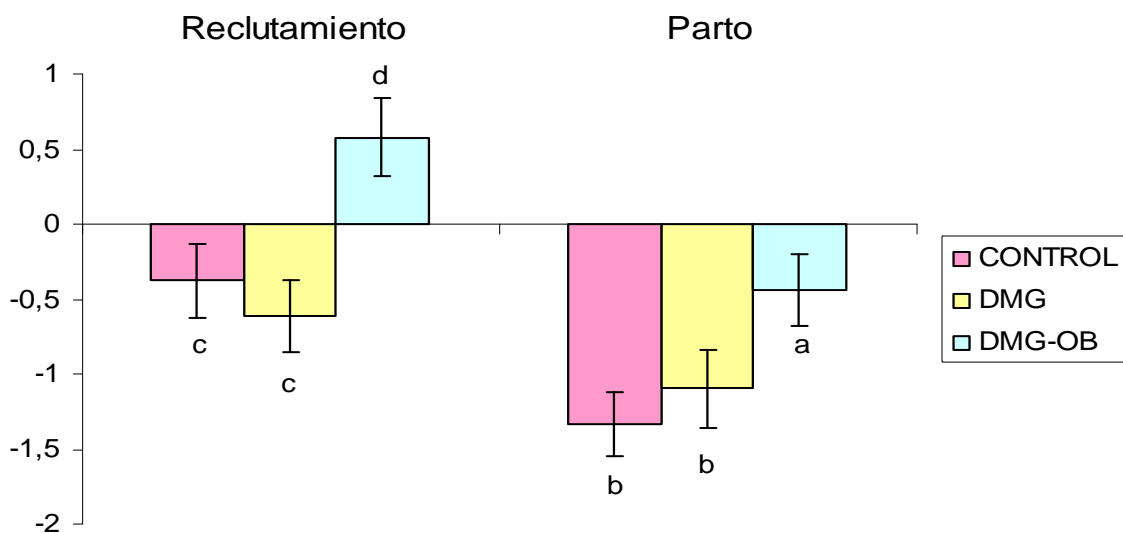


Figura 23. Z-score de la circunferencia cefálica (CC) en la ecografía del reclutamiento y previa al parto. ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

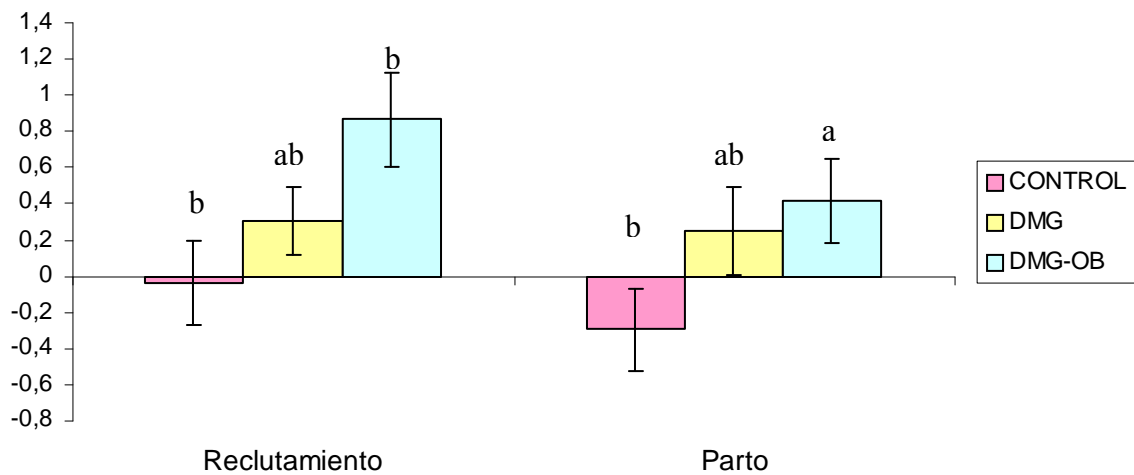


Figura 24. Z-score de la Circunferencia abdominal fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto. ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

La medida del **fémur fetal** ajustado a la edad gestacional, **Z-score** (Figura 25), no sufrió variaciones significativas entre los fetos de los tres grupos tanto en el momento del reclutamiento como en el parto, y sólo en el grupo de los controles se apreció un aumento significativo entre el reclutamiento y parto. El fémur es un parámetro que va relacionado con el crecimiento fetal en longitud y se encuentra poco afectado por las alteraciones metabólicas en el ambiente fetal.

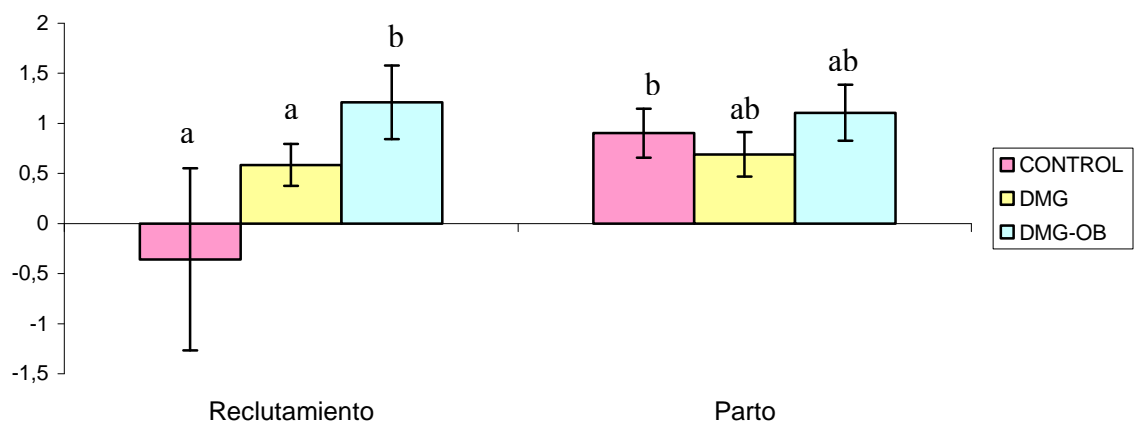


Figura 25. Z-score de la Longitud del fémur fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

Para la estimación de la **cantidad de líquido amniótico** utilizamos la medida máxima de la columna mayor de líquido amniótico (Figura 26), no apreciándose diferencias entre los tres grupos, y sólo una tendencia hacia mayores valores en DMG con obesidad que en DMG y que controles.

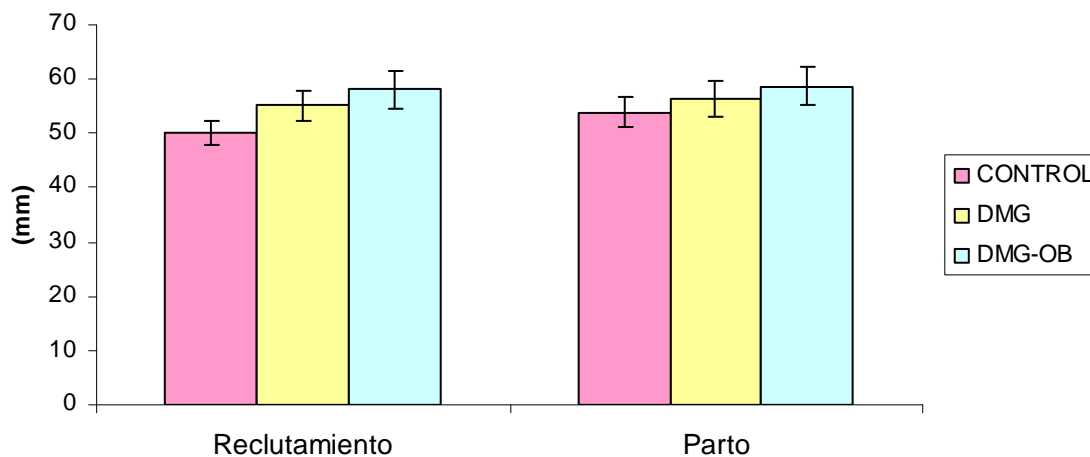


Figura 26. Medida ecográfica de la columna máxima de líquido amniótico (pocket) en la ecografía realizada al reclutamiento y previa al parto). ($\bar{x} \pm eem$).

Signos de fetopatía diabética

En la exploración ecográfica en el momento del reclutamiento y parto realizamos una valoración del aumento del **tejido adiposo del feto** a nivel del **abdomen** y de la **cabeza**, mediante la observación de una zona sonoluscente, debajo de la piel en ambas zonas de estudio. La cantidad de líquido amniótico también se valora de forma subjetiva, dándonos información de la situación del metabolismo glucídico fetal, encontrándose aumentado en casos de hiperglucemia en el compartimento uterino. La valoración de estos parámetros de forma subjetiva, son signos que nos informan de la posible o no afectación de la diabetes al feto.

En el momento del reclutamiento 5 fetos presentaron signos de afectación, 4 en el grupo de las diabéticas gestacionales con obesidad (80%), y 1 en el grupo de diabéticas con normopeso (20%). En el momento del parto, se encontraron 10 fetos que mostraban signos de afectación metabólica, 6 en el grupo de las diabéticas con obesidad (60%), y 4 en las diabéticas con normopeso (40%). En el grupo control no se observó ningún feto con signos de afectación metabólica (Figura 27).

Estos datos nos marcan una tendencia a presentar más signos de fetopatía con la obesidad y diabetes tanto en el momento del reclutamiento como en el parto.

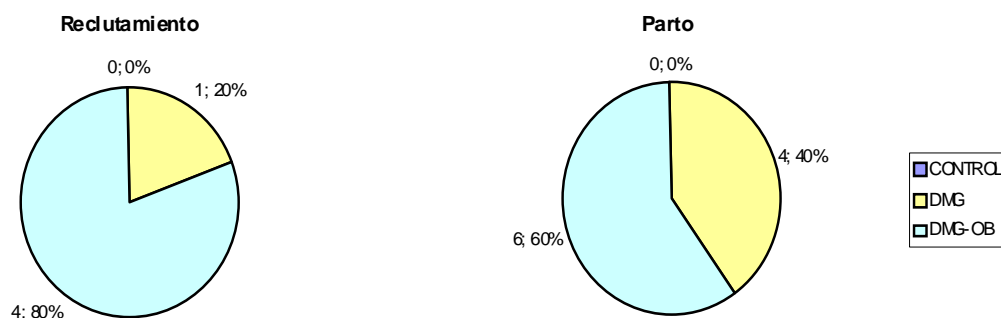


Figura 27. Signos de fetopatía diabética. $P= 0,065$

3. ANTROPOMETRÍA DEL RECIÉN NACIDO

La **edad gestacional al nacimiento** fue significativamente mayor en el grupo control con respecto a las gestantes diabéticas (Figura 28). 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 llegó a la 41+6.

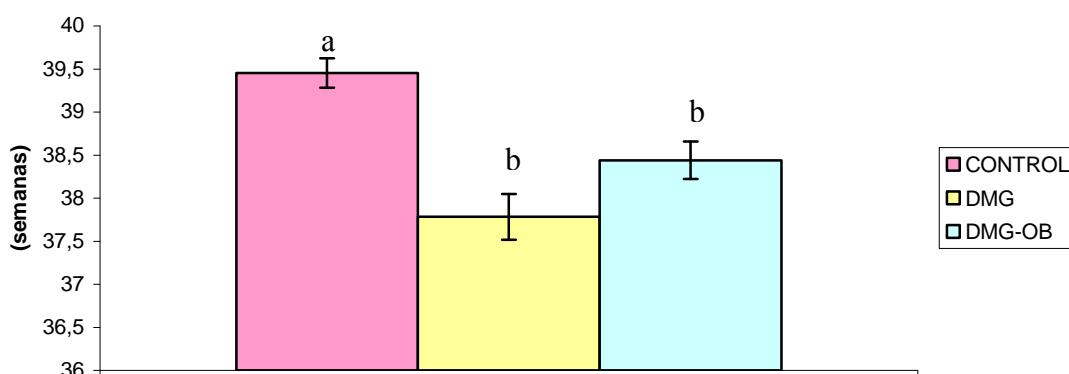


Figura 28. Edad gestacional al nacimiento (semanas de gestación en el momento del parto) ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Sin embargo, a pesar de existir diferencias en la edad gestacional al nacimiento y ser ésta mayor para los controles, el **peso de los recién nacidos** del grupo de madres diabéticas con obesidad fue mayor de forma significativa especialmente respecto al grupo de DMG con normopeso. (Figura 29).

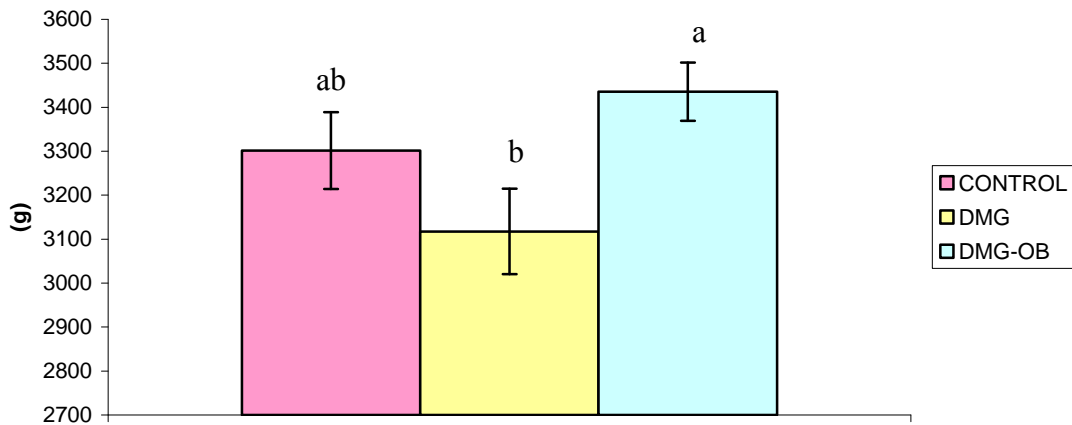


Figura 29. Peso del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

Por el hecho de existir diferencias en la edad gestacional en el momento del parto, 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 claramente a ser mayor en los niños nacidos de madres diabéticas con obesidad, ($p=0,059$), respecto al resto de grupos (Figura 30). Así pues, los niños de madres con diabetes gestacional y obesidad tendieron realmente a tener un peso mayor al nacimiento que los controles o los de DMG con normopeso.

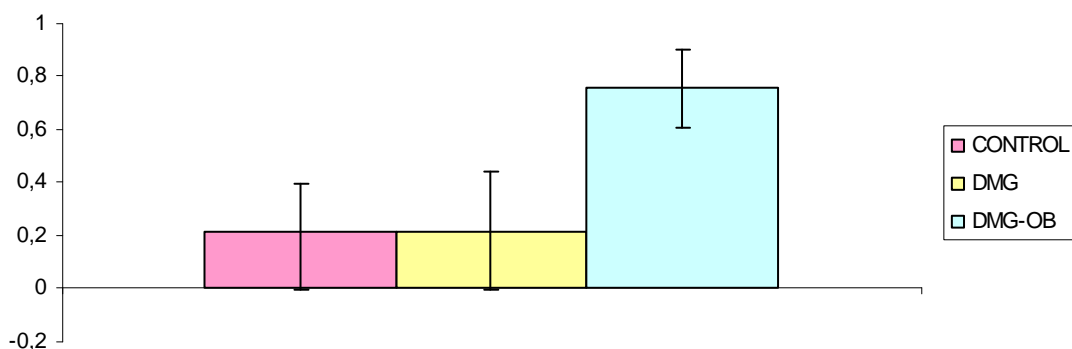


Figura 30. Z-score peso del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$). $P=0,059$

En relación al **índice de masa corporal (IMC)** del niño al nacer, los nacidos en el grupo de madres diabéticas con obesidad presentaban un IMC mayor de forma significativa, especialmente frente a los de DMG normopeso, tanto en valores absolutos (Figura 31), como tras ajustar por edad gestacional (Figura 32). Los hijos de madre diabética con obesidad, tendieron a tener no sólo más peso, sino también más talla que los hijos del grupo control (Figuras 33 y 34); esto puede deberse a la mayor influencia de la obesidad materna sobre la diabetes en la determinación en el peso y talla de los recién nacidos.

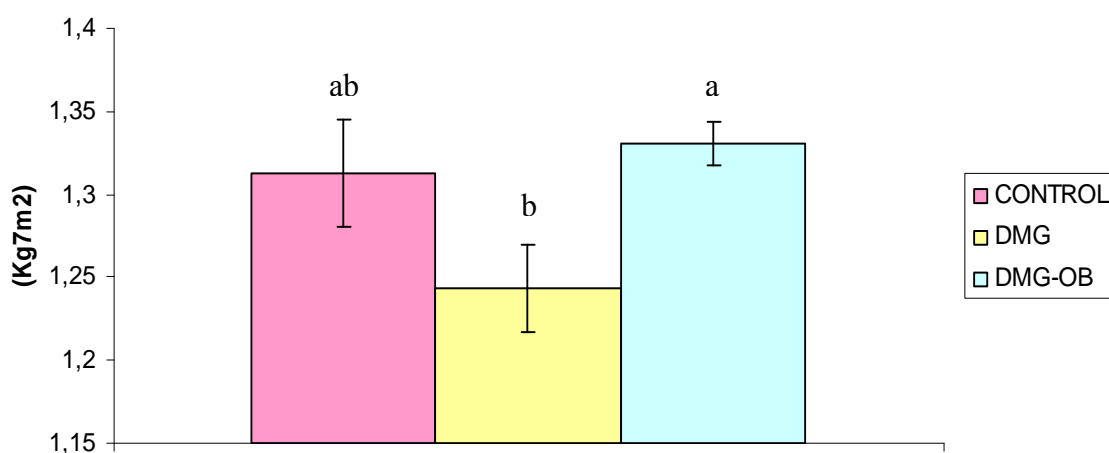


Figura 31. Índice de masa corporal (Kg/m²) del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

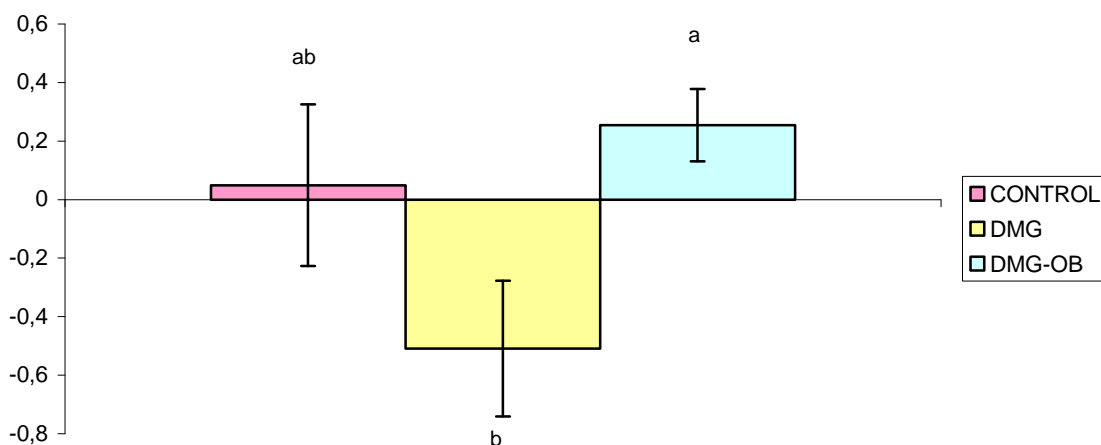


Figura 32. Z-score del índice de masa corporal del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

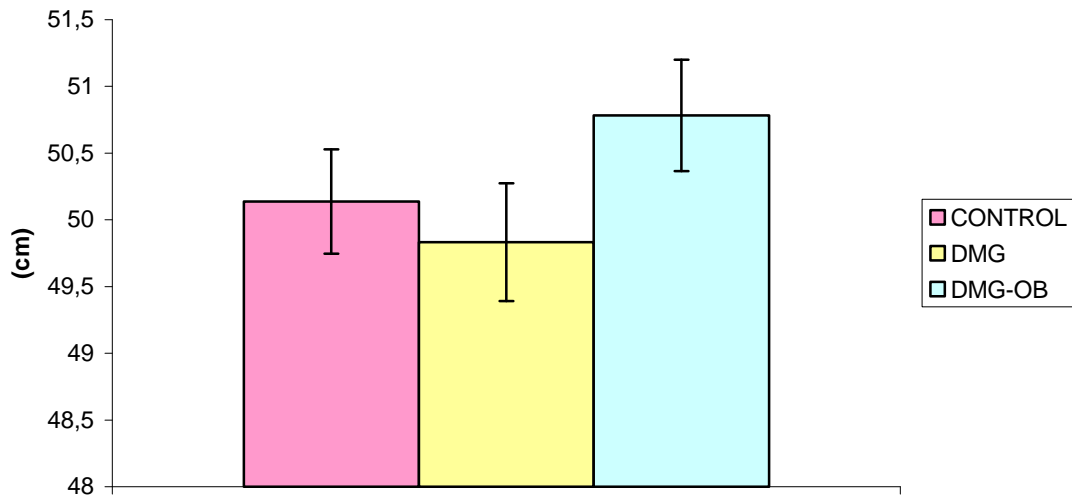


Figura 33. Longitud (cm) del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$).

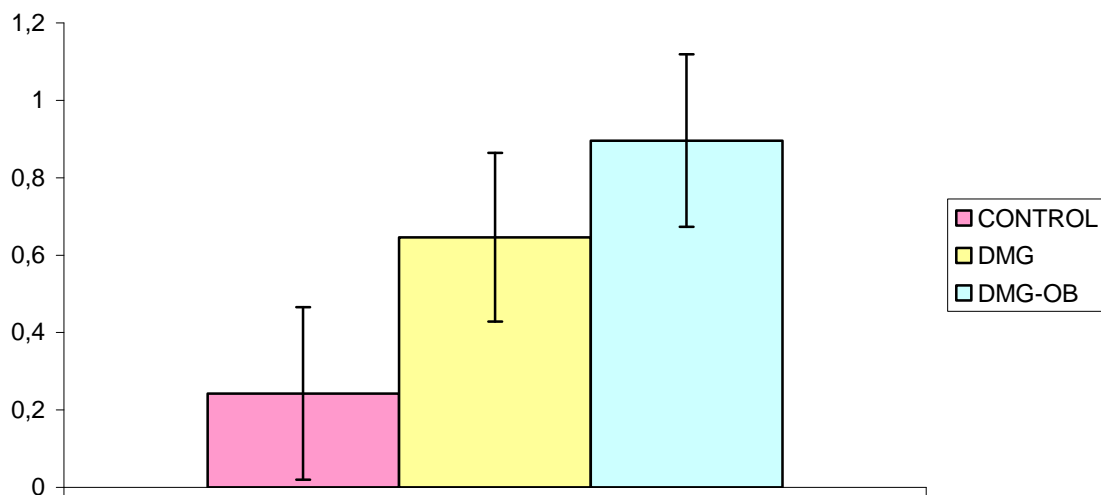


Figura 34. Z-score de la longitud del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$).

El **índice nutricional o de Shukla** relaciona el peso y la talla de cada recién nacido con el P50 de ambos parámetros para su edad. Se utiliza para clasificar las alteraciones por exceso y por defecto. Todos los recién nacidos se encontraron dentro de los valores normales (90-110%), pero los recién nacidos del grupo de gestantes con diabetes y obesidad mostraron unos índices significativamente superiores a los de los otros dos grupos, cercanos al sobrepeso (Figura 35).

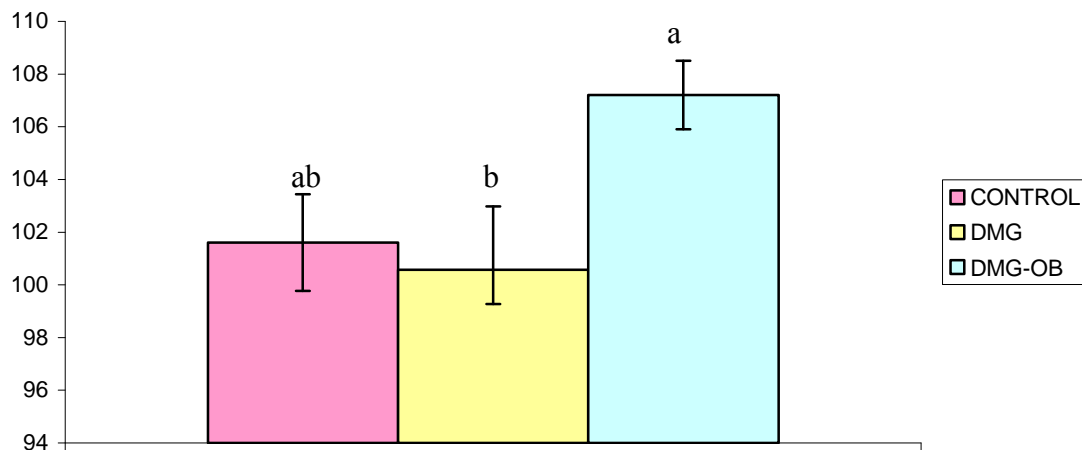


Figura 35. Índice nutricional del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$).

Otros parámetros que se midieron en los recién nacidos fueron los **perímetros de cintura y cadera**. Además se calculó la relación entre ambas medidas. Las dos medidas fueron muy similares entre los tres grupos de estudio, pero la relación cintura/cadera de los niños del grupo control fue mayor que el de los hijos de ambos grupos de diabéticas, tendiendo a la significación ($P=0,059$) (Figura 36). A diferencia de lo que ocurre en los adultos, en los 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.

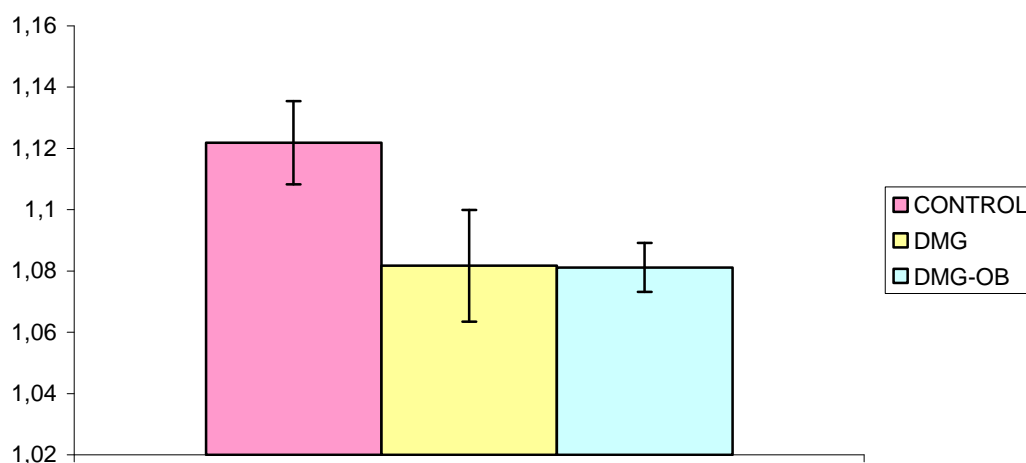


Figura 36. Índice cintura/cadera del recién nacido ($\bar{x} \pm eem$). $P=0,059$.

4. PLACENTA

Para valorar el estado placentario, utilizamos fundamentalmente dos parámetros: el primero, la medida ecográfica de su grosor o espesor máximo, que se valoró en la ecografía realizada en el reclutamiento y en la del momento cercano al parto (Figura 37); el segundo dato que se valoró fue el peso placentario tras el alumbramiento (Figura 38).

El **grosor placentario** medido por ecografía fue superior en los dos grupos de diabéticas respecto al grupo control en el momento previo al parto, lo que nos indica la mayor influencia de la alteración del metabolismo glucídico durante el tercer trimestre de la gestación en este grupo de pacientes independientemente del peso materno previo.

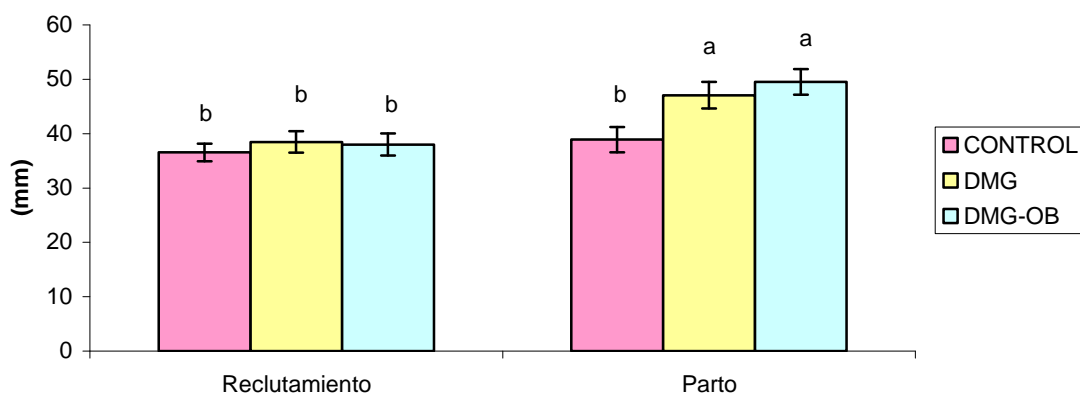


Figura 37. Medida ecográfica del grosor placentario (mm) en el reclutamiento y previa al parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

En cuanto al **peso de la placenta**, de forma similar tendió a mayores valores en las gestantes diabéticas, obteniéndose casi diferencias significativas ($p=0,080$) entre estos dos grupos de gestantes y las control (Figura 38).

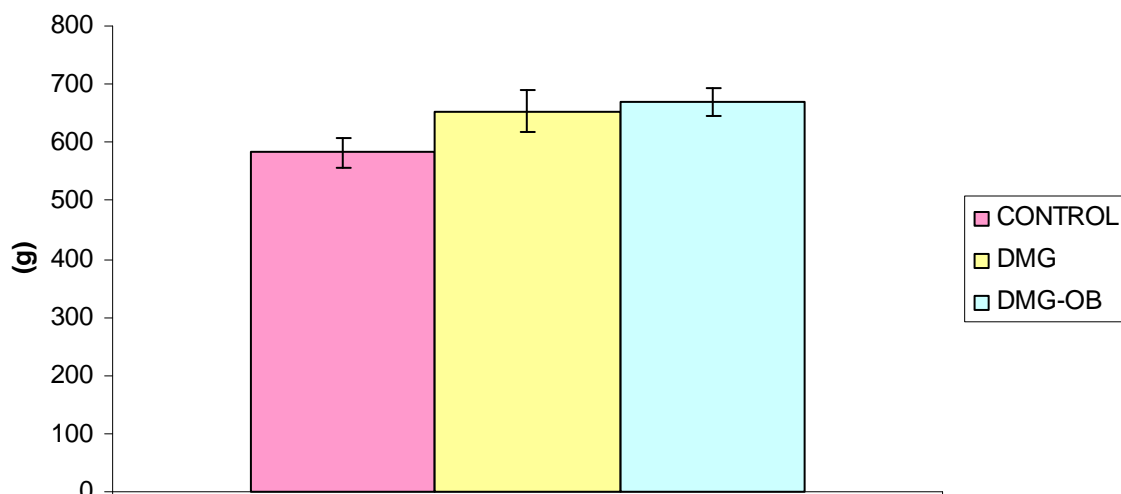


Figura 38. *Peso de la placenta (gr) ($\bar{x} \pm eem$). $P=0,080$*

Además, se calculó la **relación entre el peso fetal y el placentario** (Figura 39), para estimar la eficiencia de la placenta en el aporte nutricional al feto. El grupo control mostró mejor relación peso niño/peso placenta con respecto a ambos grupos de diabéticas.

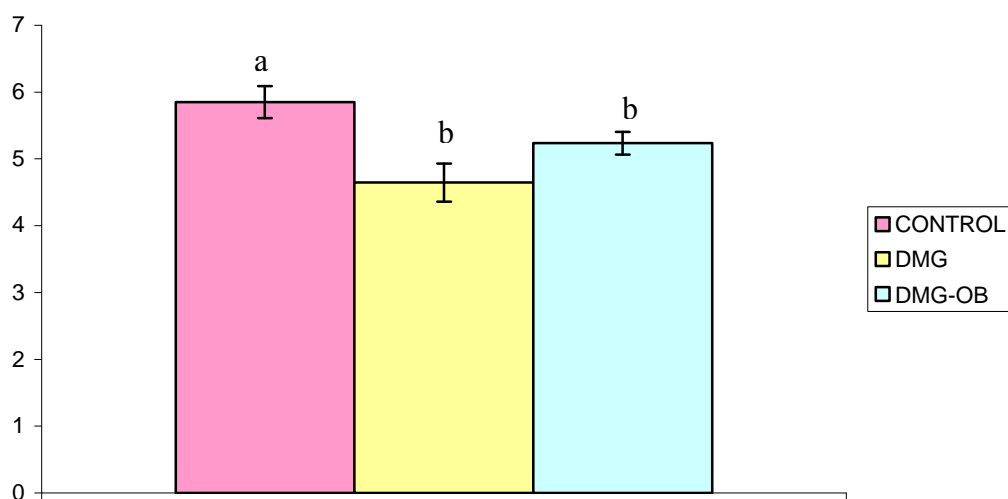


Figura 39. *Relación Peso recién nacido/Peso placenta ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).*

5. DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE LA MADRE DURANTE EL TERCER TRIMESTRE Y DEL RECIÉN NACIDO EN EL MOMENTO DEL PARTO.

5.1. Parámetros glucídicos

En la Figura 40 se muestran **las cifras de glucosa en sangre materna** en el momento del reclutamiento, parto y de la vena umbilical del cordón. Como era de esperar, cifras de glucosa en suero materno fueron significativamente mayores en ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles. Hay que recordar que 10 pacientes del grupo de diabéticas con normopeso y 12 del grupo de diabéticas con obesidad recibieron insulina, porque no consiguieron un control glucémico adecuado sólo con la dieta. No obstante, los resultados reflejan cómo las gestantes diabéticas no sufren importantes alteraciones en los niveles de glucosa basal, por mantener los mecanismos reguladores del nivel de glucosa intactos, siendo de mayor importancia los controles postprandiales para evitar la afectación fetal.

En los **recién nacidos** de los tres grupos no se encontraron diferencias significativas en el nivel de su glucosa basal, lo cual nos refleja la capacidad de regulación intacta de estos niños independientemente del ambiente sufrido en el ambiente materno.

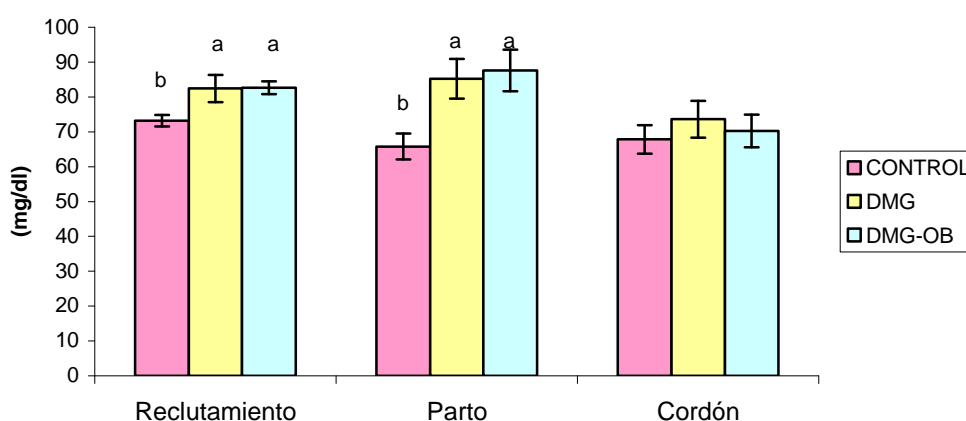


Figura 40. Glucosa en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

La **hemoglobina glicosilada** (HbA1) se determinó en todos los grupos de gestantes como indicador del control glucémico a largo plazo (Figura 41). La HbA1 en el momento del reclutamiento en los tres grupos se encontraba dentro de los límites que nos indica un buen control glucémico, pero era significativamente más elevada en los dos grupos de la diabéticas que en el control. En el momento del parto no se observaron diferencias significativas entre los grupos, lo cual nos indica que el tratamiento seguido por las pacientes consiguió un adecuado control glucémico medio. En el transcurso del embarazo se produjo un incremento significativo de la Hb A1 en el grupo control, no variando en los grupos de las gestantes con diabetes, controladas con dieta e insulina.

No se disponen de datos de la HbA1 del recién nacido por problemas en el cambio de conformación de la Hb en el mismo, lo que impide su cuantificación.

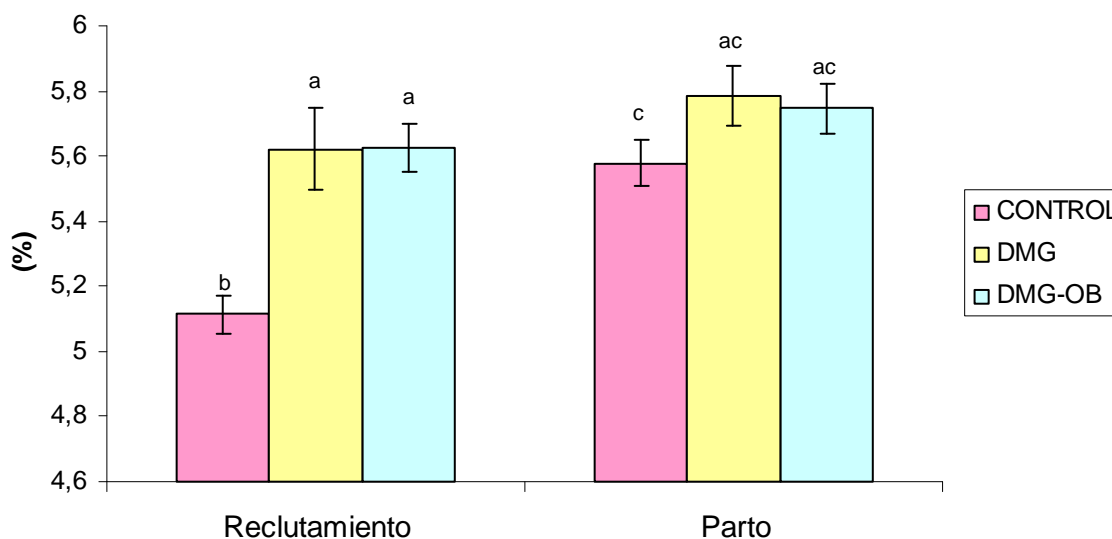


Figura 41. Hemoglobina glicosilada en sangre materna (%) en el reclutamiento y parto ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

En cuanto a las cifras de **insulina de la madre** fueron mayores en el grupo de diabéticas con obesidad en el momento del reclutamiento, pero estas diferencias se amortiguaron en el momento del parto, no apreciándose un incremento de la insulina significativo en el transcurso del tercer trimestre de la gestación (Figura 42).

Las cifras de **insulina en el recién nacido**, tampoco siguieron un paralelismo con respecto a los valores maternos (Figura 42). 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 niños. Los valores más altos se alcanzaron en los niños del grupo de diabetes con obesidad ($P= 0,094$), siendo esto casi significativo desde el punto de vista estadístico, especialmente respecto al grupo de DMG normopeso. Ello apunta a la importancia de la obesidad materna para favorecer la hiperinsulinemia en los fetos.

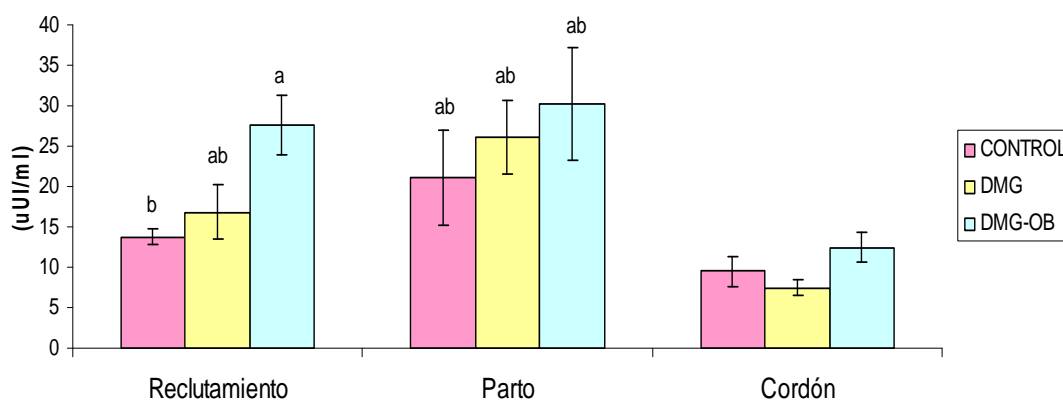


Figura 42. Insulina ($\mu\text{UI/ml}$) en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

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 43).

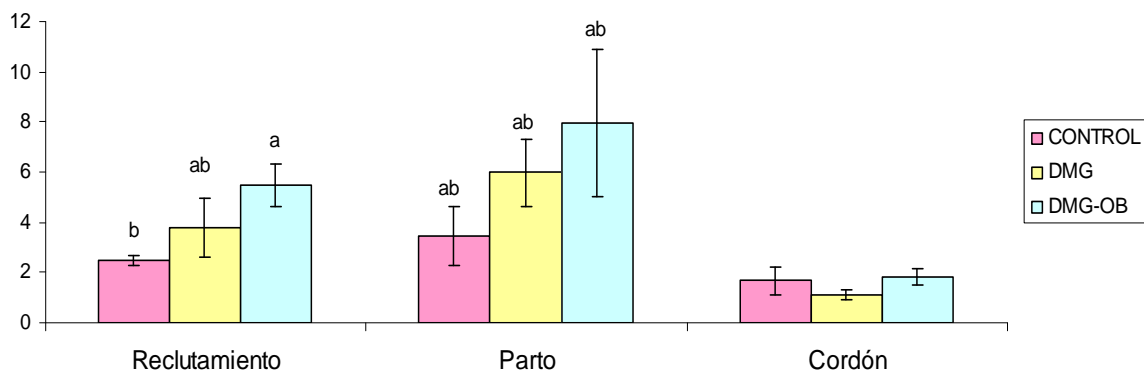


Figura 43. Índice HOMA en madres (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

Las madres diabéticas con obesidad mostraron mayor resistencia a la insulina que los controles en el momento del reclutamiento (Figura 43), encontrándose esta misma tendencia en el momento del parto pero sin diferencias significativas. La resistencia a la insulina no aumento de forma significativa en el transcurso del tercer trimestre, aunque tendió ligeramente a mayores valores en el parto sobre todo en los grupos de DMG.

En cuanto a los niños, los valores de resistencia a la insulina, fueron muy similares entre los tres grupos y no se encontraron diferencias entre ellos (Figura 43). Esto puede indicar, 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.

5.2. Parámetros lipídicos

Los valores correspondientes al colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol y LDL-colesterol en suero materno en el momento del reclutamiento, parto y en sangre venosa de cordón se pueden observar en las Figuras 44 a 46.

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 44). En los tres grupos se puede evidenciar la hipercolesterolemia fisiológica materna asociada al embarazo, con valores superiores a 200 mg/dl. En los niños, tampoco se encontraron diferencias en los valores de colesterol total entre los tres grupos estudiados (Figura 44).

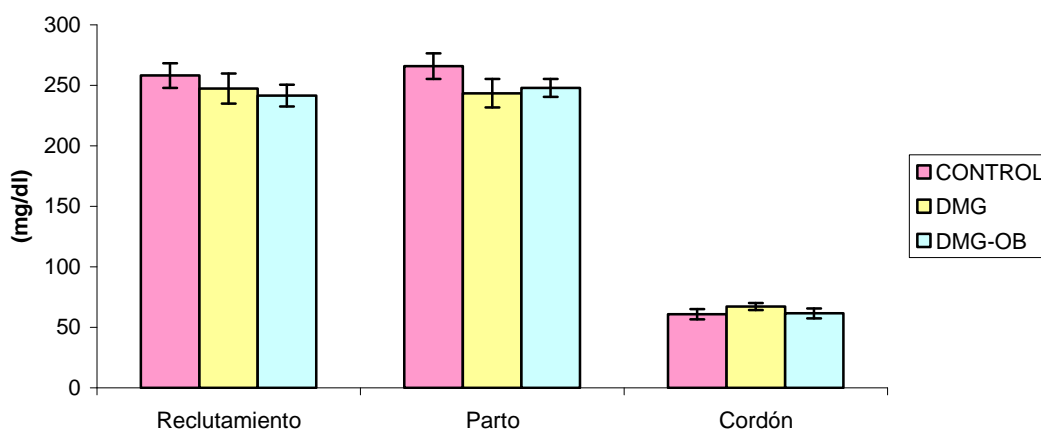


Figura 44. Colesterol total en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

En cuanto a la **fracción LDL-colesterol** las medias fueron muy similares entre los grupos de madres controles y diabéticas con normopeso y ligeramente inferiores en las diabéticas con obesidad tanto en el momento del reclutamiento como en el del parto. En cuanto a los valores en los recién nacidos, las medias fueron también muy parecidas en los tres grupos (Figura 45).

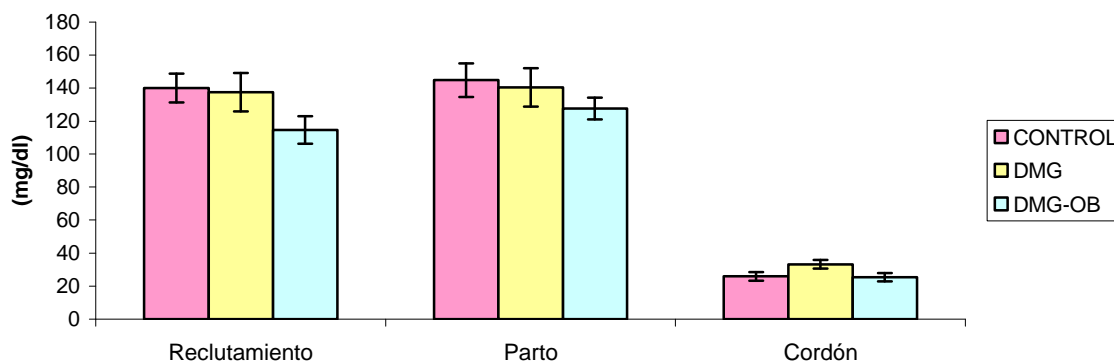


Figura 45. LDL-Colesterol en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

En los valores de **HDL-colesterol**, ambos grupos de diabéticas gestacional reflejaron niveles inferiores tanto en el reclutamiento como en el parto, observándose una disminución significativa durante el tercer trimestre del embarazo, sin variaciones en los grupos de diabéticas. En los niños, los valores volvieron a ser similares en los tres grupos (Figura 46).

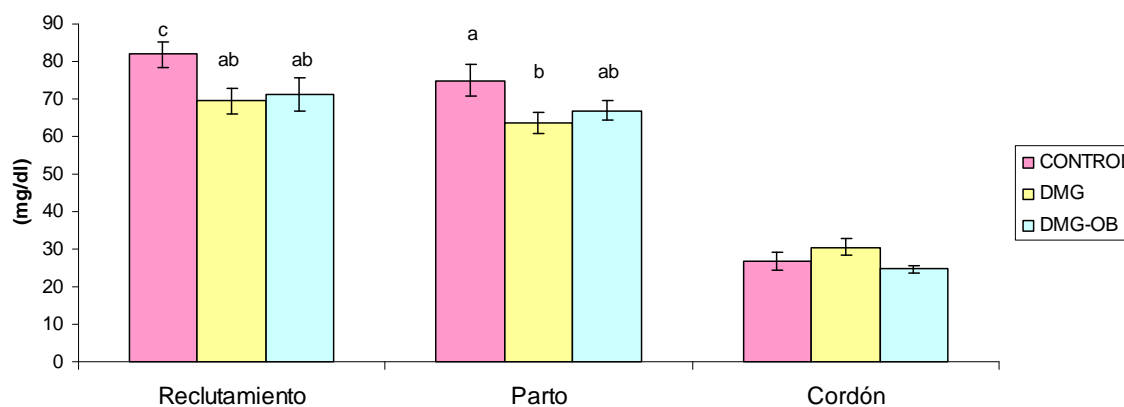


Figura 46. HDL-Colesterol en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

Por último, se determinaron los niveles de **triglicéridos** en suero (Figura 47). En las madres, los valores de los triglicéridos en el momento del reclutamiento y del parto, fueron similares en los tres grupos de estudio, solamente se observa una tendencia a niveles más elevados en el grupo de gestantes diabéticas con obesidad. En el transcurso del tercer trimestre en el grupo control y en el de diabéticas con normopeso se aprecia un incremento significativo en sus concentraciones, manteniéndose prácticamente sin variación en el grupo con diabetes y obesidad.

Sin embargo, en los recién nacidos, ocurrió lo contrario y las cifras de triglicéridos en suero de vena umbilical fueron significativamente mayores entre los niños nacidos de madres del grupo control con respecto a los nacidos de diabéticas. Así pues, la transferencia de lípidos de la madre al feto podría estar comprometida con la diabetes gestacional, o ser el resultado de su mayor acumulación en el tejido adiposo fetal.

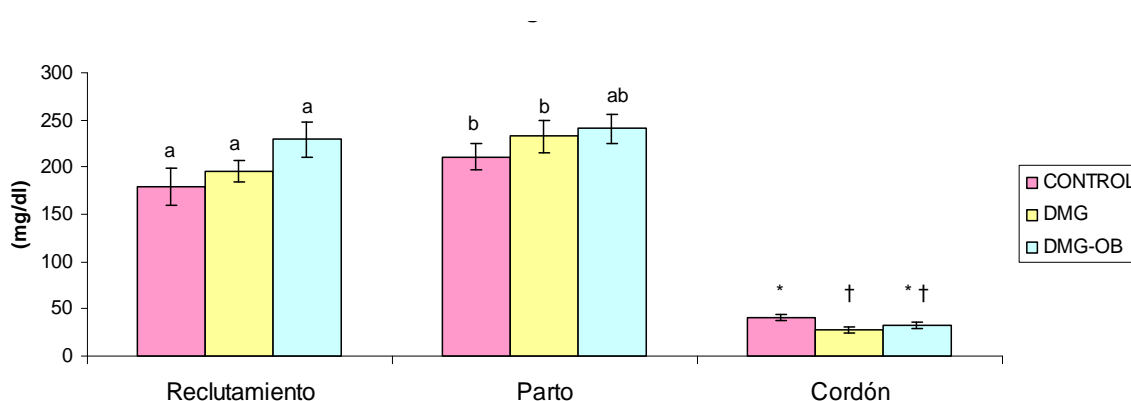


Figura 47. Triglicéridos en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$). Signos distintos (\dagger^*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido.

5.3. Otras determinaciones bioquímicas generales

En la **tabla 8** se recogen el resto de parámetros bioquímicos determinados en suero materno en el momento del reclutamiento y parto. En la madre, los cambios bioquímicos fueron fundamentalmente por diferencias entre reclutamiento y parto, pero no por los grupos de estudio.

La **urea** aumentó entre reclutamiento y parto, pero no hubo diferencias entre los tres grupos de sujetos.

El **ácido úrico** en el momento del reclutamiento fue mayor en el grupo DMG-obesidad, lo que podría estar potenciado por el mayor riesgo de síndrome metabólico en estos sujetos. Sin embargo las diferencias se redujeron en el momento del parto, posiblemente por el tratamiento adecuado de estas pacientes.

En la Tabla 8 se recogen además los datos correspondientes a las determinaciones bioquímicas en la **vena umbilical**. 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, GPT y fosfatasa alcalina (FA).

En cuanto a la **bilirrubina total**, ésta fue significativamente menor en el grupo de los niños controles con respecto a los hijos de ambos grupos de diabéticas (Tabla 8)

La media de las **proteínas totales** fue más alta en los controles que en los dos grupos de diabéticas (Tabla 8). No obstante a pesar de existir diferencias, no podemos hablar de una hipoproteinemia en el grupo de niños de madre diabética, ya que las cifras de proteínas se encontraron en el rango de la normalidad. Además los valores de **albúmina plasmática** fueron también normales en los tres grupos de recién nacidos y sin diferencias entre ellos (Tabla 8).

Los recién nacidos de madre diabética con obesidad presentaron las cifras mayores de **fosfatasa alcalina** seguidas de los nacidos de madre diabética sin obesidad.

Tabla 8. Otras determinaciones bioquímicas maternas en suero materno (reclutamiento y parto) y del recién nacido (sangre de cordón-vena umbilical).

		RECLUTAMIENTO	PARTO	CORDON
PCR (mg/dl)	Control	4,57 ± 4,21	0,97 ± 0,38	
	DMG	1,17 ± 0,57	0,55 ± 0,09	
	DMG-OB	0,71 ± 0,08	1,00 ± 0,21	
Urea (mg/dl)	Control	17,64 ± 0,64 b	21,68 ± 1,33 a	20,82 ± 1,22
	DMG	20,77 ± 1,42 ab	20,33 ± 1,57 ab	20,85 ± 1,41
	DMG-OB	17,91 ± 0,80 b	21,29 ± 0,93 a	22,95 ± 0,99
Creatinina (mg/dl)	Control	0,52 ± 0,02 b	0,61 ± 0,03 a	0,62 ± 0,03
	DMG	0,53 ± 0,01 b	0,58 ± 0,03 a	0,58 ± 0,04
	DMG-OB	0,57 ± 0,02 b	0,62 ± 0,02 a	0,66 ± 0,04
Ac. Úrico (mg/dl)	Control	2,97 ± 0,11 a	4,13 ± 0,20 bc	4,71 ± 0,19
	DMG	3,34 ± 0,19 ab	3,99 ± 0,20 c	4,38 ± 0,22
	DMG-OB	3,55 ± 0,18 b	4,09 ± 0,18 c	4,60 ± 0,21
Proteínas totales (g/dl)	Control	6,73 ± 0,09 a	6,58 ± 0,10 ab	6,14 ± 0,12 *
	DMG	6,65 ± 0,09 a	6,29 ± 0,10 b	5,68 ± 0,16 †
	DMG-OB	6,62 ± 0,09 a	6,29 ± 0,10 b	5,92 ± 0,07 *†
Albúmina (g/dl)	Control	3,63 ± 0,17 a	3,60 ± 0,06 ab	3,89 ± 0,07
	DMG	3,67 ± 0,04 a	3,47 ± 0,04 ab	3,75 ± 0,10
	DMG-OB	3,73 ± 0,04 a	3,49 ± 0,05 b	3,94 ± 0,05
Calcio (mg/dl)	Control	8,35 ± 0,49	9,20 ± 0,09	10,70 ± 0,12
	DMG	9,02 ± 0,06	9,04 ± 0,07	10,84 ± 0,15
	DMG-OB	9,03 ± 0,09	9,02 ± 0,08	10,66 ± 0,13
Fósforo (mg/dl)	Control	3,51 ± 0,10 a	4,15 ± 0,23 b	5,95 ± 0,23
	DMG	3,59 ± 0,14 a	3,41 ± 0,19 a	5,69 ± 0,18
	DMG-OB	3,66 ± 0,10 a	3,83 ± 0,16 ab	6,07 ± 0,24
Bilirrubina total (mg/dl)	Control	0,39 ± 0,06	0,44 ± 0,07	1,54 ± 0,11 †
	DMG	0,33 ± 0,02	0,33 ± 0,03	1,72 ± 0,09 †
	DMG-OB	0,37 ± 0,04	0,36 ± 0,04	2,02 ± 0,08 *
GOT (U/L)	Control	20,64 ± 1,25 a	20,86 ± 1,10 ac	32,86 ± 1,93
	DMG	20,04 ± 0,86 a	21,80 ± 1,46 c	29,40 ± 1,86
	DMG-OB	18,09 ± 1,12 b	19,05 ± 1,27 c	38,75 ± 5,89
GPT (U/L)	Control	19,23 ± 2,72	14,82 ± 1,66	12,80 ± 1,12 *
	DMG	14,43 ± 1,13	15,95 ± 1,54	9,00 ± 1,01 †
	DMG-OB	18,43 ± 3,10	16,40 ± 2,14	12,10 ± 0,86 *†
Fosfatasa Alcalina (U/L)	Control	77,00 ± 7,32 b	199,30 ± 29,78 a	133,50 ± 8,03 †
	DMG	108,95 ± 8,57 b	165,75 ± 12,82 a	139,00 ± 8,59 *†
	DMG-OB	84,70 ± 5,28 b	141,60 ± 10,70 a	162,30 ± 8,75 *
LDH (U/L)	Control	202,72 ± 15,26 b	231,95 ± 16,95 a	411,15 ± 27,15
	DMG	236,55 ± 13,02 ab	239,55 ± 22,08 ab	400,07 ± 37,74
	DMG-OB	253,87 ± 17,68 ab	215,30 ± 18,16 ab	459,75 ± 70,94
Sodio (mEq/L)	Control	138,68 ± 0,57	137,67 ± 0,48	135,40 ± 0,68
	DMG	138,65 ± 0,41	137,55 ± 0,64	137,25 ± 0,87
	DMG-OB	138,61 ± 0,58	137,24 ± 0,54	137,00 ± 1,08
Cloro (mEq/L)	Control	104,26 ± 0,49	102,81 ± 0,67	103,80 ± 0,60
	DMG	104,15 ± 0,60	104,14 ± 0,62	105,45 ± 0,83
	DMG-OB	104,52 ± 0,62	104,16 ± 0,63	105,25 ± 0,74
Potasio (mEq/L)	Control	4,09 ± 0,06 b	4,67 ± 0,22 a	6,20 ± 0,27
	DMG	4,27 ± 0,08 ab	4,34 ± 0,15 ab	5,81 ± 0,31
	DMG-OB	4,41 ± 0,12 ab	4,54 ± 0,20 ab	6,52 ± 0,47

Resultados expresados como media \pm eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tres grupos. Signos distintos (\dagger^) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido.*

5.4. Hemograma y Coagulación maternas.

En las **Tabla 9** se muestran los valores medios maternos correspondientes a la hematología de las pacientes en el momento del reclutamiento y parto. Aunque todos los valores **se situaron dentro de la normalidad**, se encontraron cifras significativamente menores de plaquetas en las gestantes diabéticas con y sin obesidad, tanto en el momento del reclutamiento, como en el parto con un descenso durante el tercer trimestre. El resto de cambios observados en las variables son debidos a la evolución de la gestación como los observados en la serie roja que en todos los grupos muestra un aumento de los hematíes con la consiguiente aumento del hematocrito que ocurre al final del embarazo, junto con una disminución en el VCM y de la HCM, posiblemente secundario a la situación de ferropenia materna característica del tercer trimestre.

En la **Tabla 10** se muestran los datos correspondientes a la **coagulación de la madre** en el momento del reclutamiento y parto. Al igual que en el hemograma, todos los datos analizados se encontraron dentro de los parámetros normales. El fibrinógeno en el momento del reclutamiento presentaba mayores niveles en el grupo de gestantes diabéticas con obesidad, destacando el descenso del fibrinógeno en los dos grupos de gestantes con DMG de forma significativa durante el tercer trimestre de la gestación. Para el resto de los valores de la coagulación Sólo se apreciaron diferencias entre los valores obtenidos en el reclutamiento y parto, pero no por diferencias entre los tres grupos de estudio.

Tabla 9. Hemograma de la madre en el momento del reclutamiento y parto.

	GRUPO	RECLUTAMIENTO	PARTO	P gestación	P obesidad	P Interacción
Hematies (x10 ⁶ /μL)	Control	3,66 ± 0,06 b	3,92 ± 0,05 a	0,000	0,324	0,547
	DMG	3,82 ± 0,09 b	4,06 ± 0,09 a			
	DMG-OB	3,80 ± 0,07 b	4,02 ± 0,08 a			
Hemoglobina (gr/dl)	Control	11,42 ± 0,21	11,52 ± 4,88	0,197	0,335	0,292
	DMG	11,60 ± 0,28	12,00 ± 0,32			
	DMG-OB	11,63 ± 0,19	11,94 ± 0,17			
Hematocrito (%)	Control	33,50 ± 0,51 b	34,63 ± 0,42 a	0,011	0,477	0,491
	DMG	34,40 ± 0,93 b	35,80 ± 0,85 a			
	DMG-OB	34,22 ± 0,51 b	35,12 ± 0,54 ab			
VCM (fL)	Control	91,88 ± 0,89 a	88,89 ± 1,01 b	0,000	0,524	0,678
	DMG	90,01 ± 1,15 a	88,04 ± 1,31 b			
	DMG-OB	90,39 ± 0,84 a	87,62 ± 0,94 b			
HCM (pg/célula)	Control	31,33 ± 0,40 a	29,85 ± 0,41 b	0,000	0,516	0,572
	DMG	30,39 ± 0,46 a	29,55 ± 0,57 b			
	DMG-OB	30,74 ± 0,35 a	29,77 ± 0,37 b			
CHCM (g/dl)	Control	34,10 ± 0,38	33,57 ± 0,25	0,368	0,374	0,386
	DMG	33,75 ± 0,25	33,53 ± 0,28			
	DMG-OB	34,01 ± 0,26	46,32 ± 12,32			
ADE (%)	Control	15,82 ± 1,88	18,86 ± 2,58	0,077	0,186	0,423
	DMG	14,33 ± 0,44	16,10 ± 1,36			
	DMG-OB	14,18 ± 0,37	19,91 ± 5,83			
Plaquetas (x10 ³ /μL)	Control	284,47 ± 17,99 ac	258,45 ± 14,25 a	0,000	0,029	0,013
	DMG	265,91 ± 12,85 c	201,73 ± 11,26 b			
	DMG-OB	246,24 ± 13,23 c	210,00 ± 12,05 b			
VPM (fL)	Control	8,65 ± 0,19 c	9,63 ± 0,32 b	0,000	0,003	0,035
	DMG	9,03 ± 0,25 c	10,93 ± 0,23 a			
	DMG-OB	9,57 ± 0,17 b	10,98 ± 0,28 a			
Leucocitos (x10 ³ /μL)	Control	9175,29 ± 497,37	9554,09 ± 428,40	0,470	0,502	0,934
	DMG	8675,22 ± 457,45	8813,18 ± 466,12			
	DMG-OB	8373,81 ± 317,40	9058,40 ± 542,57			
Neutrófilos (%)	Control	68,95 ± 1,53	65,63 ± 1,38	0,987	0,741	0,111
	DMG	66,69 ± 3,05	69,33 ± 1,49			
	DMG-OB	68,81 ± 1,51	69,52 ± 1,40			
Linfocitos (%)	Control	22,10 ± 1,44	23,94 ± 1,29	0,408	0,744	0,571
	DMG	21,66 ± 1,27	21,68 ± 1,14			
	DMG-OB	22,20 ± 1,63	22,11 ± 1,20			

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.

Tabla 10. Coagulación de la madre en el momento del reclutamiento y parto.

	GRUPO	RECLUTAMIENTO	PARTO	P gestación	P obesidad	P Interacción
Fibrinogeno (mg/dl)	Control	533,38 ± 18,79 ab	473,94 ± 22,63 bc	0,000	0,324	0,318
	DMG	517,67 ± 11,87 b	435,24 ± 17,63 c			
	DMG-OB	564,00 ± 13,51 a	457,00 ± 14,65 c			
T protrombina (seg)	Control	10,49 ± 0,22	10,53 ± 0,11	0,700	0,281	0,838
	DMG	10,61 ± 0,15	10,59 ± 0,15			
	DMG-OB	10,81 ± 0,11	10,88 ± 0,14			
Activ protrombina (%)	Control	98,00 ± 1,86 ab	99,05 ± 0,55 a	0,012	0,586	0,094
	DMG	95,67 ± 1,43 ab	98,55 ± 0,73 a			
	DMG-OB	93,86 ± 1,51 b	98,92 ± 0,86 a			
INR	Control	0,97 ± 0,03 a	0,94 ± 0,02 ab	0,058	0,139	0,130
	DMG	0,97 ± 0,03 a	0,94 ± 0,02 ab			
	DMG-OB	1,02 ± 0,02 a	0,96 ± 0,02 b			
TTPA(seg)	Control	26,76 ± 0,67	26,97 ± 0,52	0,102	0,219	0,890
	DMG	25,77 ± 0,58	25,78 ± 0,51			
	DMG-OB	25,74 ± 0,46	26,64 ± 0,58			
Ratio TTPA	Control	0,91 ± 0,02 b	0,95 ± 0,02 a	0,000	0,444	0,805
	DMG	0,88 ± 0,02 b	0,93 ± 0,02 a			
	DMG-OB	0,88 ± 0,01 b	0,96 ± 0,02 a			

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. Adipoquinas

Las concentraciones de las distintas adipoquinas analizadas en este estudio se muestran en las figuras 48-50.

Los niveles de **adiponectina** en el momento del reclutamiento y parto se encontraban más elevados en el grupo control que en las gestantes con diabetes y especialmente en los del grupo de DMG con obesidad (Figura 48). Esto podría deberse a que las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad y diabetes mellitus, al ser una hormona que facilita la actuación de la insulina y la oxidación de la grasa.

Los niveles de adiponectina en los recién nacidos de los tres grupos eran superiores a los observados en las madres, no presentando diferencias significativas entre los tres grupos.

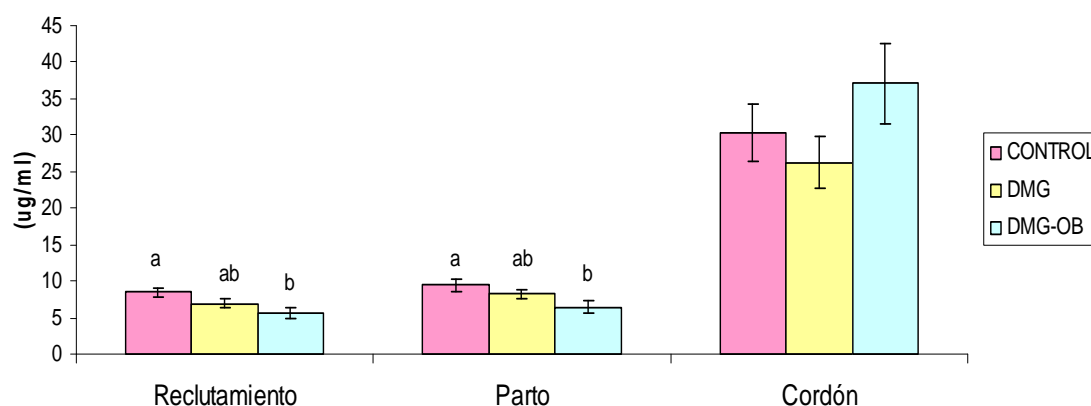


Figura 48. Adiponectina en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

Los niveles de **leptina** permanecieron estables a lo largo del tercer trimestre de la gestación en los tres grupos no observando diferencias ni en las madres ni en los recién nacidos (Figura 49). Esto nos hace pensar en la limitada importancia de la leptina sobre la variación de la ingesta que sufren las gestantes, a pesar de su acción anorexigénica y de incremento en el gasto de energía.

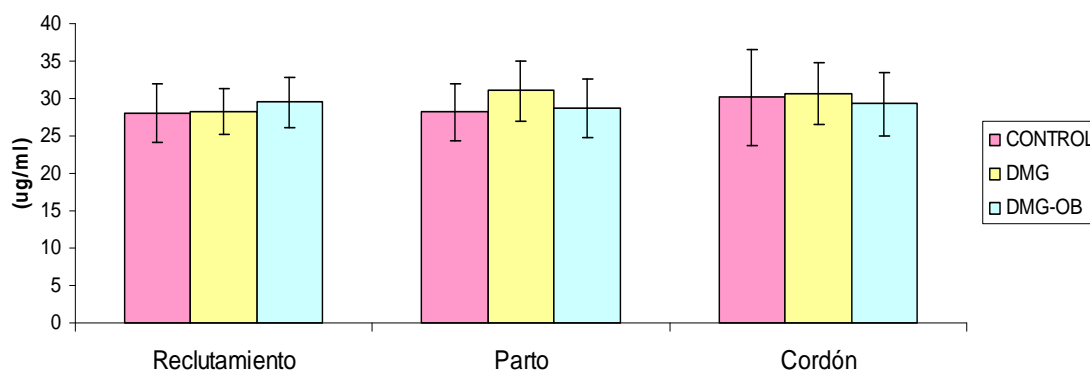


Figura 49. Leptina en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

Los niveles de **resistina** tampoco presentaron diferencias, ni en las madres ni en los recién nacidos, y aumentaron a lo largo del tercer trimestre en todos los grupos de gestantes participantes en el estudio, independientemente de la alteración metabólica acompañante (Figura.50). Esta variación podría ser debida por la resistencia a la insulina fisiológica que aumenta a lo largo del curso del embarazo.

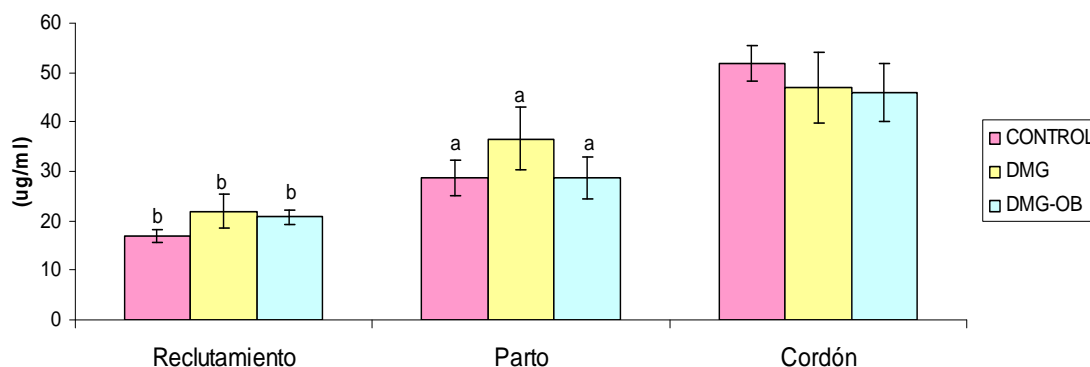


Figura 50. Resistina en suero materno (reclutamiento y parto) y sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Letras distintas dentro del mismo periodo gestacional indican diferencias significativas entre grupos ($p < 0,05$). Las distintas letras entre diferentes momentos del periodo gestacional indican diferencias significativas dentro de cada grupo ($P < 0,05$).

7. Estado de daño endotelial.

A pesar de que la obesidad y la diabetes se relacionan con la inflamación, no se observaron diferencias en los marcadores de inflamación y de homeostasis vascular analizados entre los tres grupos de gestantes a estudio (Tabla 11).

Dentro de los **biomarcadores de inflamación**, las concentraciones de HGF, MCP-1, IL-6 e IL-8 durante el tercer trimestre aumentaron significativamente, mientras que los niveles de NGF, y TNF- α permanecieron en un rango de concentraciones constantes durante la gestación. Los valores TNF- α tendieron hacia mayores valores en los grupos con la DMG y la obesidad, pero probablemente debido a la gran variabilidad en los resultados analíticos y el limitado tamaño muestral las diferencias obtenidas no alcanzaron la significación estadística. Los resultados en las medidas de la interleuquinas, sobre todo de la IL-8 presentaron una gran variabilidad y disparidad entre los diferentes grupos (Tabla 11).

Dentro de los **biomarcadores de homeostasis vascular** la concentración de MMP-9 aumento de forma significativa durante el tercer trimestre, no observándose en el resto de los marcadores, sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectina, tPAI-1, PAI-1 act, cambios a lo largo de la gestación. Por otro lado, no se encontraron diferencias entre los grupos para ninguno de los biomarcadores de homeostasis vascular analizados (Tabla 11).

Las concentraciones plasmáticas en la sangre de cordón de los distintos biomarcadores de inflamación y de homeostasis vascular analizados, no mostraron tampoco diferencias entre los tres grupos de gestantes estudiadas (Tabla 11).

Tabla 11. Marcadores de daño endotelial en suero materno (reclutamiento y parto) y del recién nacido (sangre de cordón-vena umbilical).

	GRUPO	RECLUTAMIENTO	PARTO	CORDON
HGF (pg/l)	Control	1,69 ± 0,21 b	2,70 ± 0,26 a	5,01 ± 0,56
	DMG	2,35 ± 0,44 b	3,22 ± 0,51 a	5,24 ± 0,66
	DMG-OB	1,93 ± 0,23 b	2,92 ± 0,46 a	4,53 ± 0,68
MCP-1 (ng/l)	Control	0,17 ± 0,02 b	0,25 ± 0,05 ab	0,48 ± 0,05
	DMG	0,22 ± 0,02 b	0,29 ± 0,04 ab	0,48 ± 0,05
	DMG-OB	0,17 ± 0,02 b	0,33 ± 0,10 a	0,46 ± 0,05
NGF (ng/l)	Control	17,23 ± 1,08	16,58 ± 1,58	13,36 ± 0,75
	DMG	16,89 ± 1,11	16,73 ± 1,28	12,56 ± 0,94
	DMG-OB	16,80 ± 2,74	16,20 ± 2,64	10,56 ± 1,21
TNF-α (ng/l)	Control	6,06 ± 0,53	6,03 ± 0,59	16,23 ± 0,86
	DMG	6,39 ± 0,37	6,60 ± 0,57	15,47 ± 0,86
	DMG-OB	6,81 ± 0,64	6,31 ± 0,48	14,03 ± 0,85
MMP-9 (µg/l)	Control	0,46 ± 0,05 b	0,60 ± 0,06 a	0,20 ± 0,02
	DMG	0,49 ± 0,05 ab	0,61 ± 0,06 a	0,26 ± 0,02
	DMG-OB	0,52 ± 0,05 ab	0,58 ± 0,06 a	0,25 ± 0,04
MPO (µg/l)	Control	0,38 ± 0,06	0,43 ± 0,08	0,32 ± 0,06
	DMG	0,42 ± 0,08	0,55 ± 0,08	0,51 ± 0,12
	DMG-OB	0,37 ± 0,08	0,46 ± 0,09	0,42 ± 0,09
SEL (µg/l)	Control	29,81 ± 2,30	24,70 ± 2,21	124,17 ± 13,58
	DMG	28,73 ± 4,59	28,56 ± 4,98	133,99 ± 16,73
	DMG-OB	32,77 ± 3,80	29,58 ± 2,94	143,08 ± 19,02
sICAM-1 (µg/l)	Control	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01
	DMG	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,02
	DMG-OB	0,16 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,17 ± 0,03
sVCAM-1 (mg/l)	Control	0,67 ± 0,04	0,72 ± 0,04	1,86 ± 0,13
	DMG	0,61 ± 0,06	0,68 ± 0,05	1,62 ± 0,11
	DMG-OB	0,74 ± 0,06	0,78 ± 0,04	1,85 ± 0,12
tPAI-1 (µg/l)	Control	120,60 ± 8,76	115,26 ± 9,19	123,04 ± 7,88
	DMG	109,25 ± 16,16	117,19 ± 10,03	133,14 ± 12,11
	DMG-OB	103,29 ± 7,76	121,06 ± 9,73	156,05 ± 13,83
PAI-1act (µg/l)	Control	38,49 ± 2,57	36,80 ± 2,84	24,11 ± 2,69
	DMG	34,69 ± 4,49	34,36 ± 3,85	19,50 ± 1,38
	DMG-OB	38,34 ± 3,98	44,29 ± 6,27	18,77 ± 2,30
IL-6 (ng/l)	Control	1,40 ± 1,06 ab	23,06 ± 7,03 ab	11,93 ± 3,47
	DMG	0,79 ± 0,22 b	39,42 ± 19,35 a	4,22 ± 0,51
	DMG-OB	1,65 ± 0,53 ab	8,72 ± 2,15 ab	8,54 ± 2,26
IL-8 (ng/l)	Control	20,36 ± 8,76 b	141,9 ± 67,29 a	12,03 ± 4,98
	DMG	11,54 ± 7,88 ab	70,24 ± 58,92 ab	33,40 ± 18,81
	DMG-OB	3,32 ± 1,10 ab	6,50 ± 1,53 ab	9,25 ± 3,31

Resultados expresados como medias ± eem. * Diferencias significativas (P< 0,05) debidas a la gestación. Letras distintas significan diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) entre los tres grupos.

8. PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS

8.1 Perfil de ácidos grasos en plasma materno en el reclutamiento

En relación al plasma materno (Tabla 12), no se encontraron diferencias en la cantidad total de ácidos grasos ni en el porcentaje de ácidos grasos saturados, monoinsaturados y poliinsaturados entre los tres grupos de embarazadas en el momento del reclutamiento. En cuanto a los ácidos grasos esenciales, tampoco encontramos diferencias significativas.

Sólo se encontraron diferencias entre grupos en algunos ácido grasos individuales como el ácido mirístico (C14) y ácido esteárico (C18) y el ácido docoxapentanoico (C22:5 n-3) que disminuyeron por la diabetes y los ácidos monoinsaturados, C16:1 n-9 y el ácido vaccénico (C18:1 n-7), subieron por la diabetes gestacional (Tabla 12).

Tabla 12. Porcentaje de ácidos grasos en los lípidos totales del plasma materno en el momento del reclutamiento.

AG	CONTROL	DGM	DGM-OB	P
C12	0,83 ± 0,16	1,18 ± 0,44	0,49 ± 0,16	0,265
C14	1,05 ± 0,06 a	0,86 ± 0,04 b	0,80 ± 0,05 b	0,003
C16	23,67 ± 0,40	23,30 ± 0,39	24,30 ± 0,29	0,177
C17	0,38 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,36 ± 0,01	0,329
C18	6,28 ± 0,12 a	5,95 ± 0,16 ab	5,68 ± 0,14 b	0,019
C20	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,131
C22	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,378
C24	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,073
∑ Saturados	32,63 ± 0,41	32,10 ± 0,34	32,05 ± 0,39	0,484
C14:1	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,061
C16:1 n-7	1,46 ± 0,17	1,25 ± 0,05	1,37 ± 0,10	0,475
C16:1 n-9	0,36 ± 0,01 b	0,41 ± 0,02 a	0,42 ± 0,01 a	0,021
C18:1 n-7	1,34 ± 0,03 b	1,43 ± 0,05 ab	1,51 ± 0,04 a	0,016
C18:1 n-9	20,20 ± 0,57	21,61 ± 0,65	21,69 ± 0,66	0,171
C20:1 n-9	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,26 ± 0,01	0,215
C22:1 n-9	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,906
C24:1 n-9	0,07 ± 0,01	0,12 ± 0,03	0,09 ± 0,01	0,231
∑ Monoinsaturados	23,83 ± 0,66	25,21 ± 0,68	25,44 ± 0,69	0,191

Continuación tabla 12

C16:1 trans	0,16 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,111
C18:1 trans	0,41 ± 0,05	0,36 ± 0,06	0,36 ± 0,05	0,78
Σ Trans	0,57 ± 0,05	0,50 ± 0,06	0,51 ± 0,05	0,636
C18:2 n-6	29,28 ± 0,76	28,26 ± 0,53	28,05 ± 0,77	0,411
C18:3 n-6	0,26 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,098
C20:2 n-6	0,28 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,095
C20:3 n-6	1,58 ± 0,11	1,55 ± 0,09	1,65 ± 0,07	0,716
C20:4 n-6	5,96 ± 0,22	6,41 ± 0,38	6,59 ± 0,21	0,275
C22:4 n-6	0,19 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,17 ± 0,01	0,213
C22:5 n-6	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,20 ± 0,02	0,43
Σ AGPI n-6	37,78 ± 0,75	37,07 ± 0,62	37,13 ± 0,81	0,74
Σ AGPI-CL n-6	8,25 ± 0,26	8,60 ± 0,48	8,88 ± 0,21	0,436
C18:3 n-3	0,33 ± 0,02	0,37 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,309
C20:5 n-3	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,08	0,50 ± 0,09	0,936
C22:5 n-3	0,25 ± 0,01 a	0,20 ± 0,02 b	0,21 ± 0,01 ab	0,031
C22:6 n-3	3,91 ± 0,19	3,75 ± 0,24	3,66 ± 0,15	0,669
Σ AGPI n-3	4,97 ± 0,24	4,79 ± 0,28	4,70 ± 0,22	0,737
Σ AGPI-CL n-3	4,64 ± 0,24	4,42 ± 0,30	4,37 ± 0,22	0,742
Total AG (mg/dl)	494,90 ± 20,74	558,63 ± 35,74	562,20 ± 32,13	0,201
n-6/n-3	8,00 ± 0,43	8,28 ± 0,48	8,19 ± 0,38	0,893
20:4n6/18:2n6	0,21 ± 0,01	0,23 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,103
18:3n6/18:2n6	0,01 ± 0,00	0,01 ± 0,00	0,01 ± 0,00	0,24
20:4n6/20:3n6	3,73 ± 0,19	4,19 ± 0,18	4,13 ± 0,24	0,213
22:4n6/22:5n6	0,85 ± 0,05	0,76 ± 0,04	0,93 ± 0,07	0,091

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, C21, C23, C15:1, C17:1 n-7, C18:2 *cis, trans*, C22:2 n-6, C18:4 n-3 y C24:1 n-9.

8.2. Perfil de ácidos grasos en plasma materno en el parto, placenta y recién nacido

En el análisis del **total de ácidos grasos** en plasma materno en el momento del parto y en la placenta no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos estudiados, en cambio en el plasma del cordón umbilical de los recién nacidos del grupo control se observó una mayor cantidad de ácidos grasos que en los dos grupos con diabetes gestacional (Figura 51), confirmando los resultados obtenidos en los triglicéridos séricos de cordón umbilical (Figura 47).

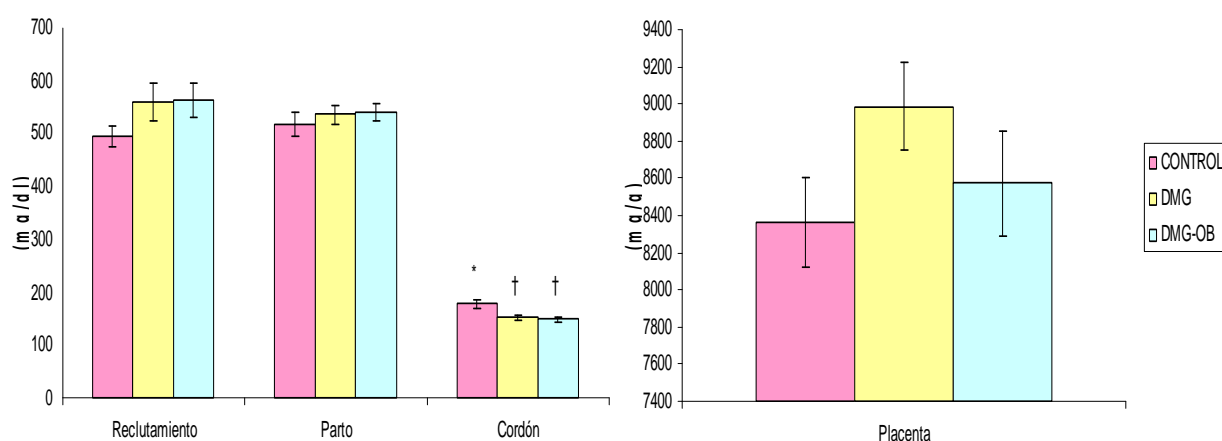


Figura 51. Concentración de ácidos grasos totales en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical (mg/dl) y en placenta (mg/g) ($\bar{x} \pm eem$). Signos distintos (\dagger^*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido.

El **porcentaje de ácidos grasos saturados, mono o poliinsaturados**, en el plasma materno en el parto y en la placenta no presentó diferencias significativas entre los tres grupos (Figura 52, 53 y 54). En cambio el plasma del cordón umbilical de los recién nacidos de los grupos de diabéticas presentó un mayor porcentaje de ácidos grasos saturados, que podría derivar de su síntesis a partir de la glucosa y un menor porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados que el grupo control (Figura 52 y 54).

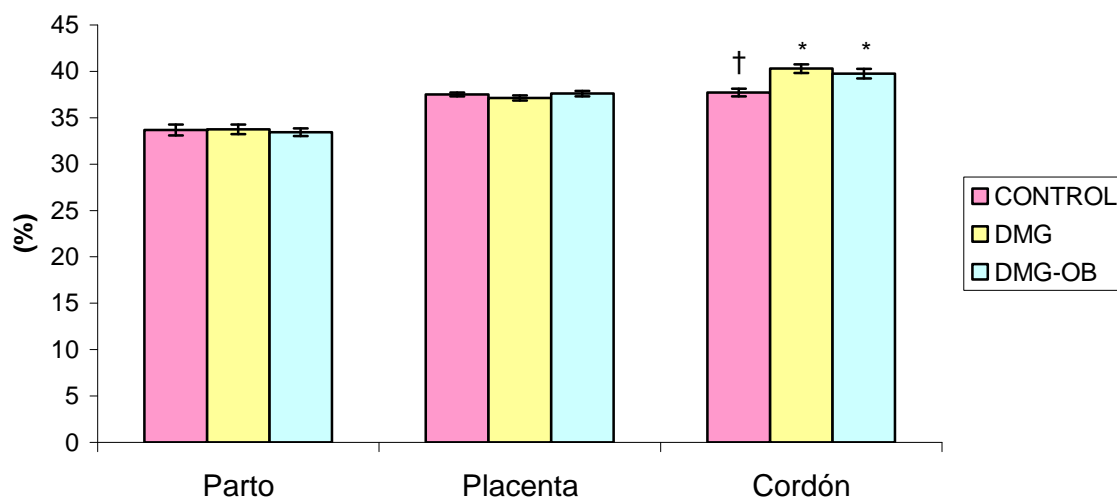


Figura 52. Porcentajes de ácidos grasos saturados en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Signos distintos (\dagger^*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido.

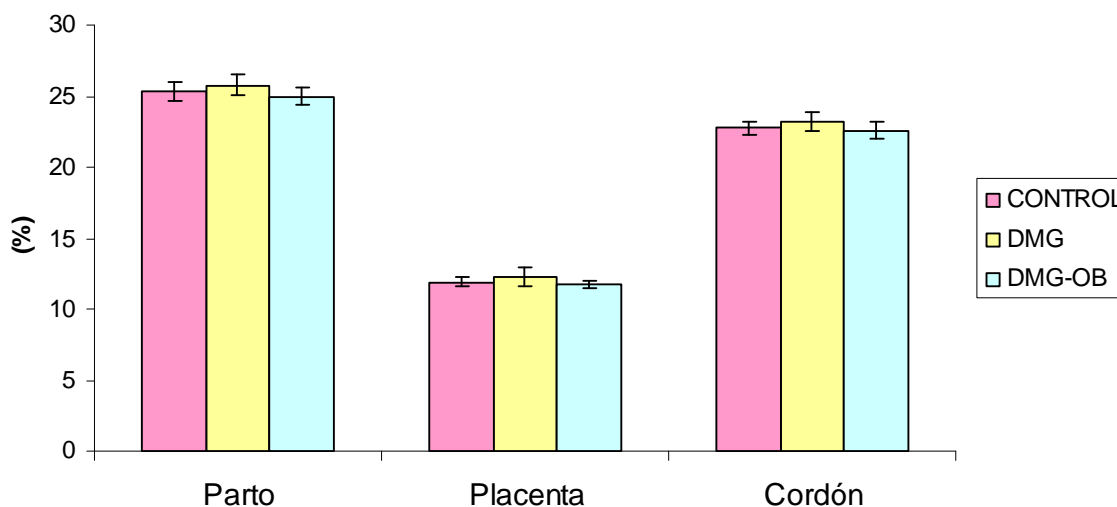


Figura 53. Porcentajes de ácidos grasos monoinsaturados en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

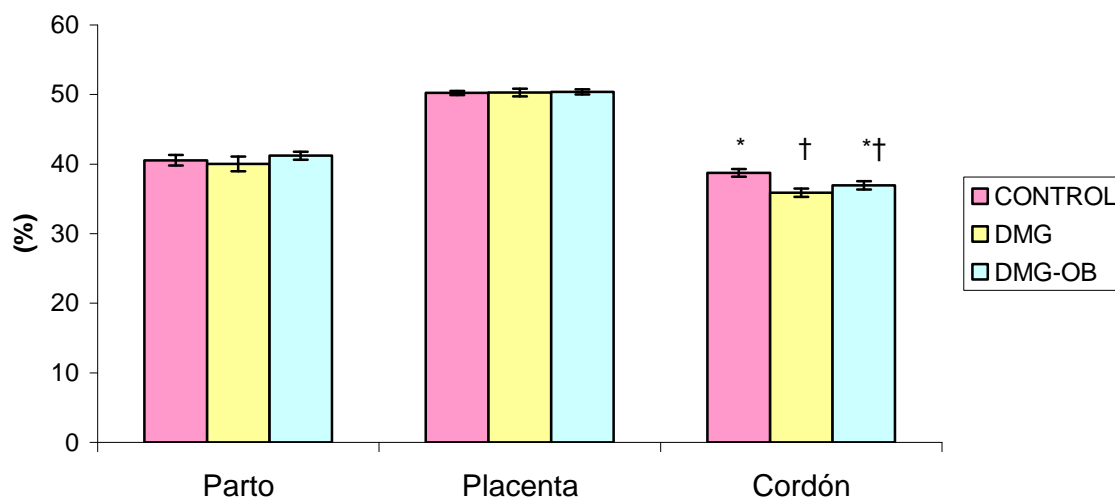


Figura 54. Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Signos distintos (\dagger^*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido.

Dentro de los ácidos grasos poliinsaturados, los de familia **n-6** (AGPI n-6) no se encontraron diferencias en sus porcentajes entre los tres grupos, ni en el plasma materno, ni en la placenta, sin embargo en el plasma del cordón umbilical de los recién nacidos presentaron porcentajes significativamente menores en ambos grupos con diabetes gestacional respecto a los controles (Figura 55).

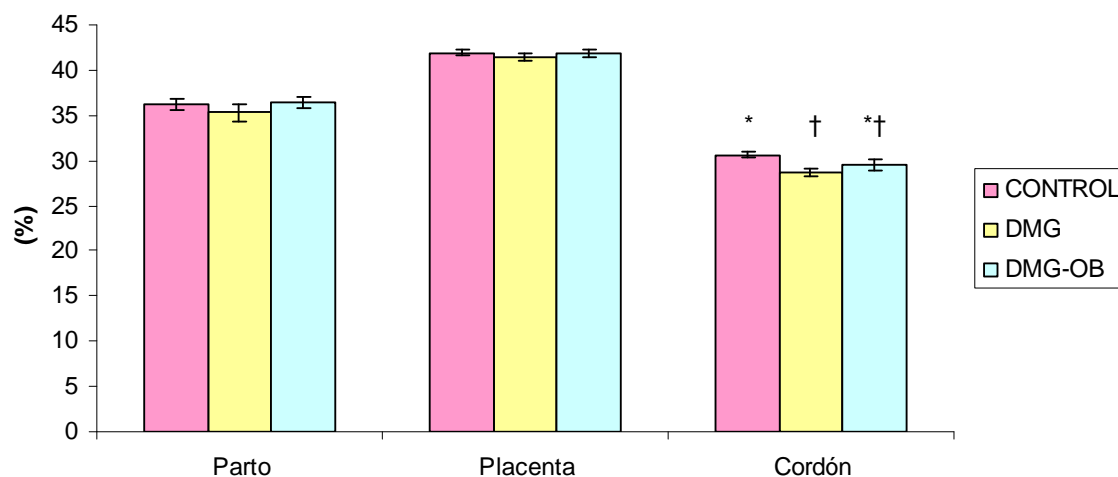


Figura 55. Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados familia n-6 en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). (\dagger^*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido..

Los ácidos grasos poliinsaturados de **la familia n-3**, (AGPI n-3)) tampoco se apreciaron diferencias en sus porcentajes entre los tres grupos, en el plasma materno, ni en la placenta, sin embargo en el plasma de cordón umbilical, los recién nacidos tendieron claramente a ser menores ($P=0,076$) en los grupos con diabetes gestacional y diabetes gestacional con obesidad respecto a los controles (Figura 56).

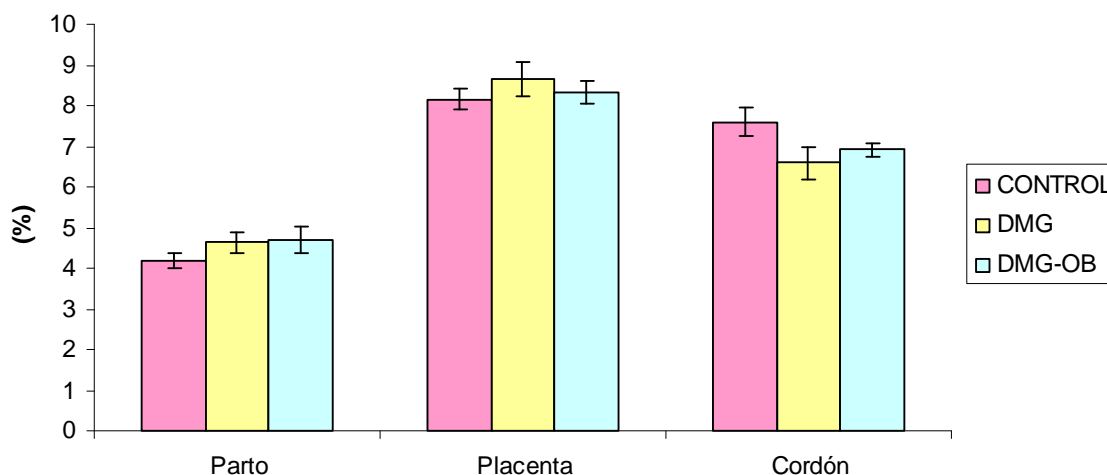


Figura 56. Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-3 en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

En la **tabla 13** se muestra el perfil individualizado de ácidos grasos en los distintos compartimentos evaluados. Tal y como comentamos en la Fig.52, los ácidos grasos saturados fueron significativamente mayores en plasma de la vena umbilical de los niños 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 sangre de cordón (Tabla 13). En cuanto a los ácidos grasos monoinsaturados no se encontró una diferencia clara debida a la diabetes. Los ácidos grasos saturados (AGS) pueden ser sintetizados por el feto a partir de glucosa, lo que podría explicar el alto porcentaje de estos ácidos grasos en los niños 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 sangre venosa de cordón** (Fig. 57,).

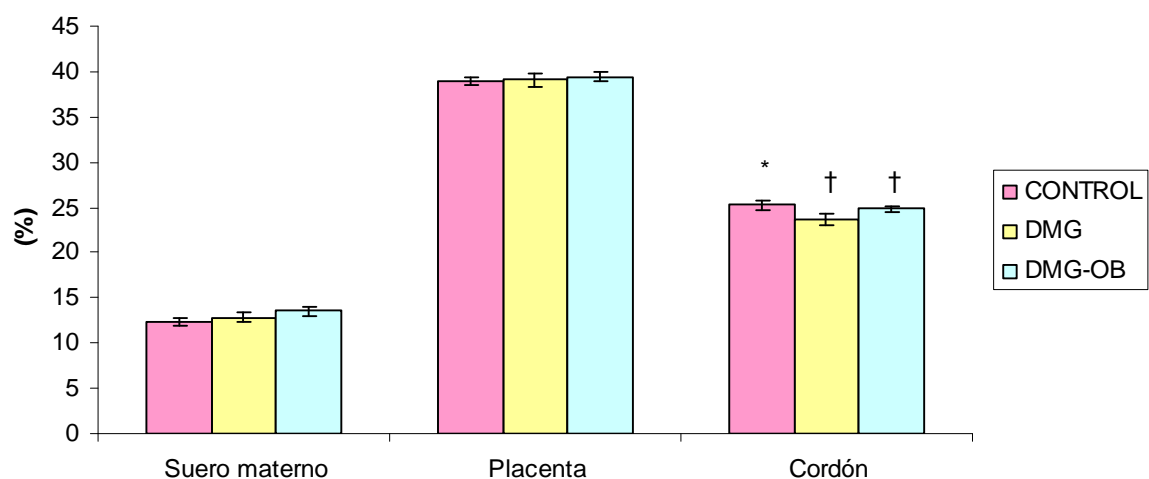


Figura 57. Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). Signos distintos (†*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido.

El porcentaje del ácido graso esencial C18:2 n-6 (ácido linoleico) disminuyó significativamente en la sangre de cordón de ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles (Fig.58), no observándose diferencias significativas entre grupos en el otro ácido graso esencial C18:3 n-3 (ácido α -linolénico) (Fig.59).

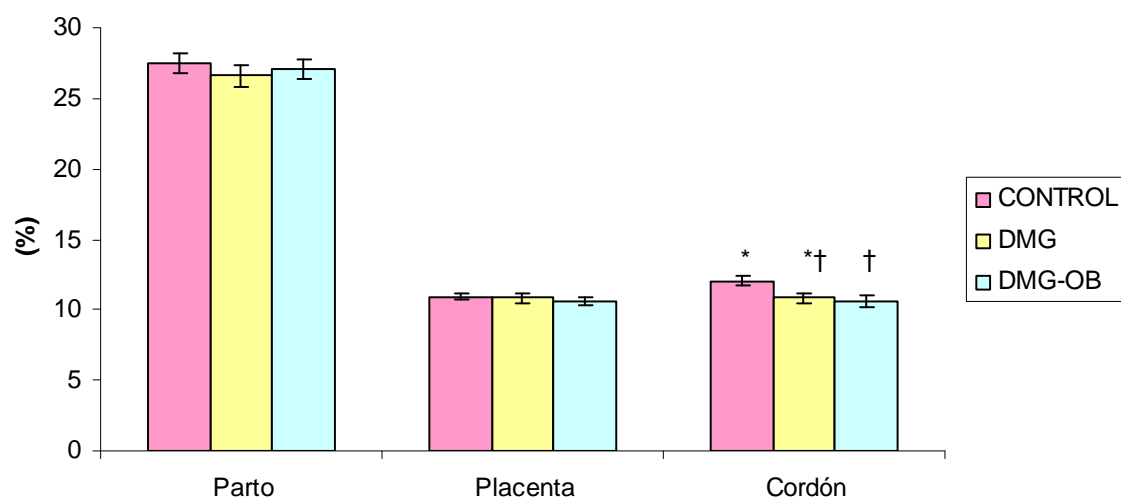


Figura 58. Porcentajes de ácido graso esencial C18:2 n-6 (ácido linoleico) en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

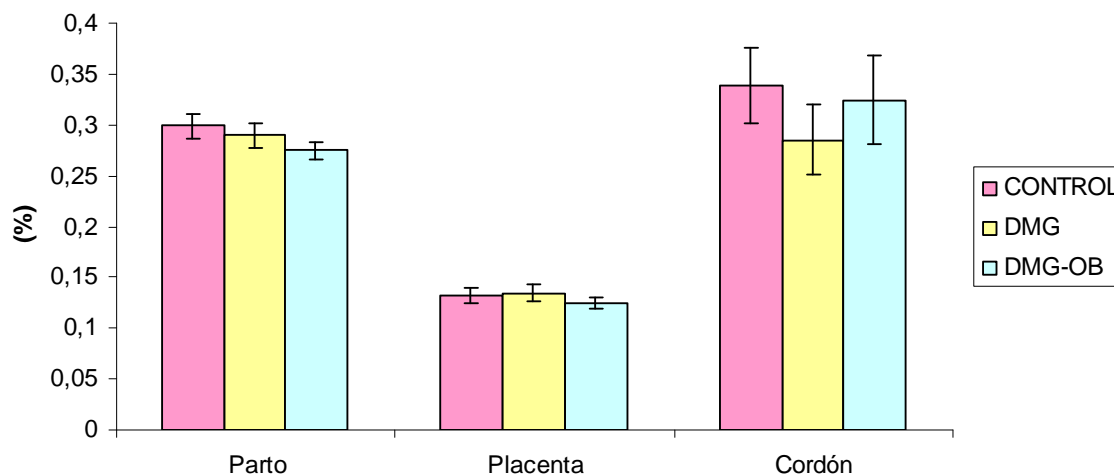


Figura 59. Porcentajes de ácido graso esencial C18:3 n-3 (ácido α -linolénico) en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$).

El principal ácido graso de cadena larga de la serie n-3 el C22:6 n-3 (ácido docosahexaenoico, DHA) no presentó diferencias entre los tres grupos de gestantes, ni en suero materno ni en placenta, sin embargo en la sangre de cordón tendió claramente a ser menor ($P=0,080$) en los grupos con diabetes gestacional y diabetes gestacional con obesidad respecto a los controles (Fig.60). Estos resultados podrían sugerir una alteración en el transporte placentario de estos ácidos grasos provocados por la diabetes más que por la obesidad materna durante la gestación.

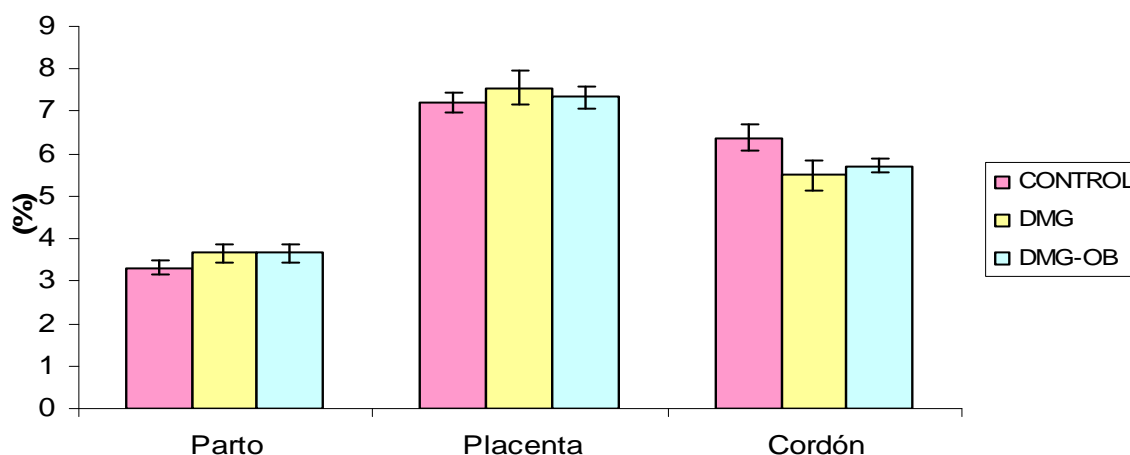


Figura 60. Porcentajes de ácido docosahexaenoico (DHA) en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical ($\bar{x} \pm eem$). ($P=0,080$)

Tabla 13. Porcentaje de ácidos grasos en los lípidos totales del plasma materno en el momento del parto, del tejido placentario y del plasma de la vena umbilical.

AG	GRUPO	PARTO	PLACENTA	RN
C12	Control	0,16 ± 0,05	0,10 ± 0,01	0,25 ± 0,10
	DMG	0,14 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,22 ± 0,06
	DMG-OB	0,16 ± 0,03	0,12 ± 0,01	0,40 ± 0,12
C14	Control	0,93 ± 0,08	0,02 ± 0,02	1,08 ± 0,07
	DMG	0,93 ± 0,09	0,00 ± 0,00	1,08 ± 0,07
	DMG-OB	0,80 ± 0,08	0,02 ± 0,02	1,23 ± 0,10
C16	Control	25,14 ± 0,43	23,89 ± 0,23	24,50 ± 0,26†
	DMG	25,38 ± 0,40	23,82 ± 0,17	25,83 ± 0,26*
	DMG-OB	25,22 ± 0,33	24,02 ± 0,21	25,70 ± 0,31*
C17	Control	0,38 ± 0,01	0,43 ± 0,01	0,68 ± 0,03
	DMG	0,41 ± 0,02	0,42 ± 0,01	0,68 ± 0,02
	DMG-OB	0,38 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,69 ± 0,02
C18	Control	6,65 ± 0,19	12,64 ± 0,12	10,27 ± 0,23†
	DMG	6,49 ± 0,12	12,40 ± 0,19	11,60 ± 0,34*
	DMG-OB	6,49 ± 0,21	12,63 ± 0,18	10,84 ± 0,33*†
C22	Control	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01 a	0,31 ± 0,03*
	DMG	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01 b	0,22 ± 0,03†
	DMG-OB	0,12 ± 0,01	0,12 ± 0,01 b	0,22 ± 0,03†
C24	Control	0,05 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,01
	DMG	0,05 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,01
	DMG-OB	0,06 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,02
C14:1	Control	0,09 ± 0,01	0,02 ± 0,00	0,28 ± 0,02
	DMG	0,08 ± 0,01	0,02 ± 0,00	0,27 ± 0,02
	DMG-OB	0,08 ± 0,01	0,01 ± 0,00	0,28 ± 0,03
C16:1 n-7	Control	1,72 ± 0,22	0,51 ± 0,04	2,70 ± 0,08
	DMG	1,28 ± 0,11	0,46 ± 0,04	2,86 ± 0,11
	DMG-OB	1,34 ± 0,11	0,45 ± 0,02	2,86 ± 0,14
C16:1 n-9	Control	0,39 ± 0,02	0,29 ± 0,01	0,84 ± 0,05
	DMG	0,68 ± 0,15	0,28 ± 0,01	0,76 ± 0,03
	DMG-OB	0,45 ± 0,03	0,30 ± 0,02	0,88 ± 0,07
C18:1 n-7	Control	1,38 ± 0,04	1,44 ± 0,02	2,38 ± 0,07
	DMG	1,39 ± 0,04	1,47 ± 0,03	2,44 ± 0,09
	DMG-OB	1,41 ± 0,03	1,51 ± 0,03	2,46 ± 0,06
C18:1 n-9	Control	21,41 ± 0,60	9,51 ± 0,27	16,21 ± 0,41
	DMG	22,07 ± 0,74	9,90 ± 0,57	16,53 ± 0,50
	DMG-OB	21,42 ± 0,54	9,34 ± 0,23	15,74 ± 0,43
C20:1 n-9	Control	0,27 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,31 ± 0,03
	DMG	0,26 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,28 ± 0,03
	DMG-OB	0,25 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,31 ± 0,04
C22:1 n-9	Control	0,07 ± 0,03	0,00 ± 0,00	0,04 ± 0,02
	DMG	0,03 ± 0,02	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,03
	DMG-OB	0,02 ± 0,01	0,00 ± 0,00	0,06 ± 0,04

Continuación Tabla 13

C16:1 trans	Control	0,16 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,33 ± 0,03
	DMG	0,16 ± 0,01	0,10 ± 0,00	0,27 ± 0,02
	DMG-OB	0,15 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,33 ± 0,04
C18:1 trans	Control	0,27 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,43 ± 0,04
	DMG	0,25 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,33 ± 0,04
	DMG-OB	0,23 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,39 ± 0,03
C18:2 n-6	Control	27,53 ± 0,71	10,95 ± 0,24	12,00 ± 0,35*
	DMG	26,61 ± 0,76	10,83 ± 0,30	10,86 ± 0,35*†
	DMG-OB	27,06 ± 0,66	10,58 ± 0,32	10,62 ± 0,45†
C18:3 n-6	Control	0,28 ± 0,03	0,12 ± 0,01	0,61 ± 0,03
	DMG	0,21 ± 0,02	0,11 ± 0,00	0,55 ± 0,03
	DMG-OB	0,23 ± 0,01	0,11 ± 0,00	0,58 ± 0,04
C20:2 n-6	Control	0,33 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,43 ± 0,03
	DMG	0,29 ± 0,02	0,48 ± 0,01	0,40 ± 0,04
	DMG-OB	0,33 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,41 ± 0,05
C20:3 n-6	Control	1,76 ± 0,10	5,49 ± 0,25	3,15 ± 0,13
	DMG	1,52 ± 0,06	5,04 ± 0,15	3,14 ± 0,09
	DMG-OB	1,82 ± 0,08	5,52 ± 0,22	3,10 ± 0,10
C20:4 n-6	Control	5,88 ± 0,23	22,62 ± 0,41	13,10 ± 0,33
	DMG	6,30 ± 0,32	23,05 ± 0,55	12,77 ± 0,34
	DMG-OB	6,56 ± 0,24	23,08 ± 0,42	13,48 ± 0,33
C22:4 n-6	Control	0,20 ± 0,01	1,41 ± 0,04	0,62 ± 0,02 *
	DMG	0,17 ± 0,01	1,29 ± 0,05	0,49 ± 0,02 †
	DMG-OB	0,19 ± 0,01	1,37 ± 0,04	0,60 ± 0,02 *
C22:5 n-6	Control	0,27 ± 0,02 a	0,85 ± 0,05	0,69 ± 0,03 *
	DMG	0,20 ± 0,02 b	0,71 ± 0,04	0,56 ± 0,04 †
	DMG-OB	0,22 ± 0,01 ab	0,75 ± 0,04	0,67 ± 0,03 *
C18:3 n-3	Control	0,30 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,34 ± 0,04
	DMG	0,29 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,29 ± 0,03
	DMG-OB	0,27 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,32 ± 0,04
C20:5 n-3	Control	0,32 ± 0,03	0,16 ± 0,01	0,50 ± 0,06
	DMG	0,49 ± 0,07	0,25 ± 0,04	0,48 ± 0,05
	DMG-OB	0,54 ± 0,14	0,20 ± 0,03	0,48 ± 0,05
C22:5 n-3	Control	0,23 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,40 ± 0,03
	DMG	0,21 ± 0,01	0,69 ± 0,04	0,33 ± 0,03
	DMG-OB	0,23 ± 0,02	0,67 ± 0,03	0,38 ± 0,03
C22:6 n-3	Control	3,32 ± 0,16	7,21 ± 0,24	6,37 ± 0,31
	DMG	3,65 ± 0,20	7,56 ± 0,40	5,49 ± 0,34
	DMG-OB	3,65 ± 0,21	7,34 ± 0,25	5,72 ± 0,17

Resultados expresados como media ± eem. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los tres grupos. Signos distintos (†*) indican diferencias en plasma de cordón del recién nacido. Se han excluido de la tabla los ácidos grasos cuyo porcentaje fue menor de 0,01%: C13, C20, C21, C23, C15:1, C17:1 n-7, C18:2cis,trans, C22:2n-6, C18:4n-3y C24:1n-9.

DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral nos ha permitido evaluar la influencia de las dos patologías metabólicas más prevalentes en nuestra población durante la gestación, la obesidad y la DMG. En las últimas décadas varios trabajos han realizado estudios descriptivos del estado de ácidos grasos en el plasma y en los eritrocitos durante la gestación normal (93-95;104;297;298) y en gestaciones con diabetes gestacional, así como las posibles alteraciones en la transferencia a través de la placenta de los ácidos grasos, centrándose fundamentalmente en los de cadena larga (AGPI-CL) (105; 111;112; 114;115;117;154). Sin embargo, sólo tres estudios han tratado el efecto de la obesidad sobre el patrón de ácidos grasos en gestantes con diabetes gestacional durante el tercer trimestre de gestación (105;106;117), y un trabajo reciente en gestantes obesas sin DMG (79), pero **no hemos encontrado trabajos en la bibliografía, en los que compararan la transferencia de ácidos grasos entre la madre y el feto en gestantes con DMG y obesidad con gestantes normopeso con DMG o controles con análisis en sangre de cordón del niño.** Con los datos actuales publicados no podemos discernir en que medida la obesidad, la diabetes gestacional, o la conjunción de ambas, son los responsables en los cambios del perfil de los ácidos grasos libres de la gestante, durante el tercer trimestre y las posibles modificaciones en el aporte transplacentario al feto, por lo que es de gran interés determinar la posible influencia de cada una, tanto a nivel metabólico, resultados obstétricos y neonatales. Una de las limitaciones de nuestro estudio es la falta de un grupo de gestantes con sobrepeso y obesidad sin diabetes gestacional, debido a que el objetivo inicial fué la evaluación del sobrepeso y la obesidad en gestantes con DMG, encontrándonos en la actualidad desarrollando la evaluación de los ácidos grasos durante la gestación y su transferencia transplacentaria en gestantes obesas sin diabetes gestacional.

En la composición de los grupos de estudio es importante destacar que los **2 grupos de embarazadas con diabetes gestacional estaban pareados respecto al tratamiento recibido:** de los 23 sujetos con DMG y normopeso antes del embarazo (grupo DMG), 13 sujetos recibieron tratamiento sólo dietético y 10 sujetos requirieron además tratamiento de insulina para controlar la glucemia materna. En el caso de los 25 sujetos con DMG y sobrepeso u obesidad antes del embarazo (grupo DMG-obesidad), 13 requirieron sólo dieta y 12 dieta mas insulina. La finalidad del tratamiento intensificado prescrito en ambos grupos de diabéticas, dietético, ejercicio físico aeróbico y de insulina, se individualizó acorde al peso de la gestante y a su perfil glucémico, buscando conseguir la normoglicemia, de acuerdo a las recomendaciones de la Quinta Conferencia de Consenso

Internacional de diabetes gestacional (5th IWCDMG), unas cifras de glucemia en ayunas menores de 95 mg/dl y potspandriales a las dos horas menores de 120 mg/dl (301). Las gestantes a estudio fueron reclutadas al principio del tercer trimestre; no obstante, el reclutamiento en los 2 grupos con DMG se realizó un poco más tarde respecto a las controles, porque la inclusión de diabéticas que precisaban insulina, requería evaluar si en las dos primeras semanas lograron conseguir los objetivos glucémicos con la terapia dietética.

1-ANÁLISIS DE LOS DATOS ANTROPOMETRICOS DE LA MADRE Y DEL RECIÉN NACIDO

Entre las variables antropométricas, la edad en que la mujer accede a la maternidad en los países desarrollados, constituye uno de los principales factores de riesgo para sufrir una diabetes durante el embarazo, y el incremento actual en la **edad de la concepción, influye en la creciente prevalencia de la DMG** (302). En varios estudios en que analizaban el perfil de ácidos grasos en gestantes con DMG encontraron que las gestantes con la diabetes eran mayores de forma significativa que las de los grupos control (105;106;115;117). **Las gestantes con DMG de nuestro estudio tendieron igualmente a tener una mayor edad, pero sin alcanzar diferencias significativas.**

La obesidad ha sido otro factor de riesgo clásico para el desarrollo de la DMG. Además en la actualidad este factor está ganando más importancia debido a la epidemia de sobrepeso y obesidad en los países desarrollados, promovida por los cambios en los estilos de vida, disminución de la actividad física e incremento del consumo calórico. La asociación entre obesidad pregestacional y resistencia a la insulina aumenta el riesgo de DMG (47), y también parece asociarse el aumento de peso excesivo durante la primera mitad del embarazo (23).

En nuestro estudio el peso y el IMC de las gestantes del grupo de diabetes gestacional con obesidad fue significativamente mayor tanto al comienzo de la gestación, como en el momento del reclutamiento y parto, produciéndose un incremento significativo de peso en los tres grupos en el transcurso del tercer trimestre. Sin embargo, **el incremento total de peso durante todo el embarazo no sufrió diferencias significativas entre los**

tres grupos de estudio. Los sujetos con DMG tendieron a adquirir menos peso durante el embarazo, pero estos resultados están también potenciados por la menor duración del embarazo en los grupos de DMG respecto al grupo control; así pues, **nuestros resultados parecen reflejar un cierto fracaso en los objetivos en el control del peso en los grupos de gestantes con diabetes gestacional con o sin obesidad,** a pesar del tratamiento con dieta e insulina.

El grupo de gestantes con DMG y obesidad tuvo niños con mayor peso e IMC que los otros dos grupos con normopeso, existiendo además una **correlación significativa entre el peso materno pregestacional con el peso del recién nacido ($r = 0,330$; $p = 0,006$) y del IMC de la madre pregestacional con el IMC de neonato ($r = 0,310$; $p = 0,001$).** Además, los hijos de madre diabética con obesidad, tendieron a tener no sólo más peso, sino también más talla que los hijos del grupo control. Estos resultados están en concordancia con lo descrito por numerosos autores que describen una correlación entre el elevado peso neonatal y fetos grandes para su edad gestacional, tanto en mujeres con elevado peso pregestacional (226;303-306) o por sufrir diabetes durante la gestación (15;307). En muchas ocasiones se recoge entre los expertos la pregunta sobre cual de las dos entidades, la obesidad o la DMG, es la que más influye en el desarrollo de las alteraciones en el ámbito fetal. El estudio HAPO ha estudiado la asociación de la DMG y la obesidad con los resultados perinatales, concluyendo que son factores de riesgo independientes para el peso del feto, siendo mayor su influencia cuando coinciden en la misma gestante (191). El análisis de cual es la **proporción de macrosomía atribuible a la obesidad materna o a la DMG** realizado en España, por el Grupo Español de Diabetes del Embarazo (GEDE), **mostró como la porción atribuible a la obesidad es muy superior a la DMG (42% frente 3,8%)** (14), y este fue el primer trabajo que suscitó el interés por el efecto de la obesidad en la diabetes durante el embarazo.

La ganancia de peso durante la gestación ha mostrado una asociación directa con el peso fetal al nacimiento en estudios observacionales (308;309), mientras que en una revisión reciente sólo encontró una fuerte correlación entre la ganancia de peso materno por debajo de lo aconsejado por el Instituto de Medicina (IOM) y el bajo peso fetal al nacer, pero no con la ganancia excesiva durante la gestación con mayores pesos fetales (310). Ludwig et al realizaron un seguimiento de 500.00 mujeres con varias gestaciones indicando que la ganancia de peso gestacional, en particular ganancias de peso

excesivas, incrementaba el peso al nacimiento independientemente de factores genéticos (309). Las guías más recientes del Instituto de Medicina (IOM), **recomienda en gestantes con obesidad una ganancia de peso entre 5-9 kg y con normopeso 11.5-16 kg** (311). Las gestantes controles y con DMG y normopeso consiguieron una ganancia de peso adecuado durante la gestación, pero **las del grupo de DMG y obesidad no consiguieron alcanzar el objetivo de la IOM**. Nosotros no encontramos correlación entre la ganancia de peso de la gestante con el peso del recién nacido ($r = 0,152$; $p = 0,212$), lo que parece apoyar, que sólo en ganancias de peso excesivas o muy bajas durante la gestación influye de forma significativa en el peso excesivo del recién nacido (308;310;311).

Así pues, **si analizamos conjuntamente el IMC de la madre, la DMG y la ganancia de peso durante la gestación en la influencia sobre el peso del recién nacido**, podemos observar que **ha sido la conjunción de la obesidad pregestacional con la DMG, la que ha determinado un mayor peso e IMC de los neonatos**, frente al grupo de las gestantes con DMG y normopeso, que tuvo un peso neonatal muy similar al grupo control. Cada vez hay más evidencia de que **el IMC pregestacional es el factor más determinante en los resultados neonatales y maternos**, con una relación lineal de la obesidad materna con el riesgo aumentado de la mayoría de la complicaciones gestacionales, con la excepción del riesgo de parto pretérmino y la gastrosquisis (195).

La definición de **macrosomía fetal**, entendida como un niño que tiene más peso de lo esperado por su determinación genética, es controvertida. Se ha definido como un peso al nacimiento por encima de 4000 grs independientemente de la edad gestacional o como un peso por encima del percentil 90 para su edad gestacional. Estos recién nacidos presentan unas manifestaciones clínicas de unos órganos abdominales más desarrollados y mayor adiposidad central. Esta macrosomía, organomegalia y adiposidad fetal atribuida a la hiperinsulinemia fetal es una característica bien conocida de las gestaciones complicadas por las diabetes (192), y se presenta incluso en fetos con peso adecuado para su edad gestacional (83). En nuestro estudio el grado de macrosomía, adiposidad y ambiente hiperinsulinémico fetal durante el tercer trimestre de la gestación, fue analizado mediante la evaluación ecográfica en el momento del reclutamiento y parto, de un conjunto de parámetros objetivos numéricos (DBP, CC, CA) y subjetivos, como la valoración del incremento de tejido adiposo abdominal y cefálico, así como de la evaluación subjetiva del líquido amniótico. **Las medidas del DBP, CC y de la CA, una vez realizado el ajuste**

por la edad gestacional fueron significativamente mayores en el grupo de diabéticas con obesidad, respecto a los grupos normopeso de DMG y controles, tanto en el momento del reclutamiento, como previo al parto. En la valoración de los signos subjetivos de adiposidad fetal y ambiente hiperinsulinémico uterino, destaca que en el momento del reclutamiento 5 fetos presentaban signos de afectación (4 en el grupo de las diabéticas con obesidad y 1 en el grupo de las diabéticas con normopeso), pero en el momento del parto 10 fetos eran los afectados (6 en el grupo de las diabéticas con obesidad y 4 en el grupo de las diabéticas con normopeso), mientras que en el grupo de gestantes con normopeso no se observó ningún feto con afectación metabólica. **Estos datos ecográficos mensurables y subjetivos se presentan en las gestaciones con diabetes gestacional con una tendencia a presentar más signos de fetopatía diabética cuando se asocian la diabetes con la obesidad materna. Las medidas ecográficas que se correlacionaron de forma significativa con el peso del recién nacido fueron, tanto en el parto la CA ($r = 0,527$; $p = 0,000$) y la CC ($r = 0,314$; $p = 0,010$), como en el reclutamiento la CC ($r = 0,318$; $p = 0,009$) y la CA ($r = 0,359$; $p = 0,003$).** Nuestros resultados son coincidentes con los de otros autores, en los que la medida de la CA fetal, y el estudio de la adiposidad de la pared abdominal, constituyen los parámetros que más discriminan los fetos con macrosomía en comparación con aquellos que tienen un crecimiento normal a pesar de la diabetes materna (312-314). A partir de estos hallazgos, algunos autores han sugerido limitar la administración de insulina únicamente a aquellas pacientes en las que se demuestren signos de hiperinsulinemia fetal como la medida ecográfica de la circunferencia abdominal mayor del percentil 75. Esta pauta nos permitiría individualizar el tratamiento más intensivo a aquellas gestantes con alto riesgo de desarrollar una macrosomía o mayor adiposidad fetal, evitando tratar a aquellas diabéticas con un crecimiento fetal adecuado (315-317).

En los recién nacidos evaluamos el **índice nutricional de Shukla o McLaren** que relaciona el peso y la talla del niño respecto al P50 de ambos para su edad, con él intentamos valorar el estado de nutrición del niño, encontrando que todos los recién nacidos presentaron un adecuado estado de nutrición (90-110%), pero **los recién nacidos del grupo de diabéticas con obesidad se encontraron cercanos al sobrepeso** (108% en el grupo de DMG-OB vs 101% en DMG y normopeso y 102% en controles). Esta situación cercana al sobrepeso concuerda con los hallazgos de una mayor adiposidad en los recién nacidos de madre diabética, incluso en los que tienen un peso adecuado para su edad

gestacional, comunicados por Catalano, que **constituiría un factor de riesgo para sufrir obesidad de estos niños durante la adolescencia y posiblemente en su vida adulta** (83).

La **edad gestacional al nacimiento** fue significativamente mayor en el grupo control con respecto a las gestantes diabéticas. Esto es debido, a que en nuestro Servicio de Obstetricia, las pacientes con diabetes gestacional suelen ser sometidas a una inducción del parto entre la semana 38- 40 de gestación dependiendo del tratamiento, con insulina o sólo dieta, si se evidencian signos de macrosomía o existe un mal control glucémico materno u otra patología asociada. 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 llegó a la 41+6. La guía NICE de la diabetes en el embarazo recomienda la finalización de la gestación en las pacientes con DMG en la 38-39 semanas de gestación por reducir el riesgo de muerte intraútero y la distocia de hombros sin incrementar el riesgo de cesárea (318).

En cuanto a la **vía de parto para la finalización de la gestación, la tasa de cesáreas fue muy superior en el grupo de diabéticas con obesidad triplicando el porcentaje de los otros dos grupos**, que se encontraban dentro de la media de la tasa de cesáreas practicadas en nuestro hospital (19%), constituyendo la vía de parto fundamental para este grupo de gestantes obesas. **En el grupo de diabéticas con normopeso se precisó de una mayor instrumentación para la finalización vaginal del parto** respecto a los otros dos grupos de gestantes. La mayoría de los estudios consideran a la diabetes gestacional y a la obesidad como factores de riesgo independientes para el riesgo de finalizar la gestación mediante cesárea. Patel et al. en un estudio de cohortes con una población inglesa de 11.791 gestantes, mostró que el hecho de padecer una diabetes gestacional incrementaba el riesgo de cesárea (OR 2.60, 95% CI 1.38 a 4,92) (319). En otro estudio de cohortes en USA, tanto la diabetes gestacional controlada con dieta o con insulina, la diabetes pregestacional, como la obesidad pregestacional, constituían factores de riesgo independientes de tener una cesárea (320). La obesidad pregestacional y el aumento de peso excesivo durante la gestación contribuyen a aumentar el riesgo de cesárea, independientemente del peso fetal, la baja talla materna, edad gestacional y de otras complicaciones prenatales. Se ha observado también un aumento de desproporción pélvico-fetal y de parto estacionado. El depósito de tejido graso en la pelvis materna se ha sugerido como factor favorecedor de distocia en mujeres obesas (321;322).

2. INLUENCIA DE LA DMG EN LA PLACENTA

La placenta es un órgano transitoriamente establecido dentro del útero, que actúa como una barrera natural, entre la circulación materna y fetal, cumpliendo una amplia gama de funciones regulatorias en la nutrición fetal, intercambio de gases y de tolerancia inmunológica con la madre; todo ello convierte a este órgano fetal en un objetivo de las alteraciones metabólicas maternas y/o fetales asociadas a las patologías gestacionales como ocurre en la diabetes gestacional. Algunas de las complicaciones de la diabetes gestacional sobre el neonato y sobre el desarrollo de enfermedades en la vida adulta pueden provenir del desarrollo placentario alterado, de su morfología anormal y de sus capacidades de transporte alteradas, inducidas por la diabetes materna (323).

Existen varios parámetros para valorar la placenta en los embarazos complicados con la diabetes materna. Nosotros hemos utilizado la medida del grosor placentario en las ecografías realizadas en el reclutamiento y en el parto y el peso de la placenta tras el alumbramiento. **El grosor placentario fue superior en los dos grupos de diabéticas** respecto al grupo control en la ecografía previa al parto, pero no así en el reclutamiento, lo que pone en evidencia la mayor influencia sobre el desarrollo placentario durante el tercer trimestre de la alteración del metabolismo glucídico. **El grosor placentario en el momento del parto se correlacionó con el peso del recién nacido ($r = 0,294$; $p = 0,016$), con el peso de la placenta ($r = 0,389$; $p = 0,001$) y con los signos de fetopatía ($r = 0,301$; $p = 0,015$).** El aumento de grosor de la placenta que aparece durante el tercer trimestre en las gestantes con diabetes, es clásicamente conocido y constituye el factor predictor independiente más fuerte para realizar screening ecográfico de la DMG junto a otros parámetros ecográficos (324), aunque actualmente se aconseja su utilización fundamentalmente para valorar el sobrecrecimiento placentario y fetal y como una herramienta accesoria para el screening de la diabetes gestacional (325).

En cuanto al **peso de la placenta**, de forma similar **tendió a mayores valores en las gestantes diabéticas, obteniéndose casi diferencias significativas ($p=0,080$)** con el grupo control. Estos resultados coinciden con los descritos en la literatura por la mayoría de los autores que describen la placenta de las mujeres diabéticas con mal control metabólico como, más grandes, gruesas y pletóricas que las procedentes de mujeres sin alteración

metabólica (326;327). Es posible que cambios en la estructura y función placentaria pudieran existir en la obesidad independientemente de la diabetes, pero en este momento, no disponemos de suficientes datos en la literatura para distinguir entre los que son causados por la obesidad o por la diabetes (328).

El aumento de 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 esta aumentada, debido a un incremento 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- α e interleukinas), lo que va a modificar la función metabólica y endocrina de estas placentas (328). 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 de la difusión materno-fetal de algunos nutrientes, especialmente de oxígeno. 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 (323). La placenta dispone de receptores a la insulina, que podría contribuir al carácter anabólico de estas placentas. Sin embargo en nuestro estudio los dos grupos de DMG estaban pareados respecto al tratamiento con insulina, pero ambos grupos de DMG tendían a mayores valores de insulina plasmática, sobre todo los del grupo con obesidad. **Los niveles de insulina en el momento del reclutamiento se correlacionaron con el peso de la placenta ($r = 0,366$; $p = 0,003$).**

Además, se calculó la relación entre el peso fetal y el placentario para estimar la **eficiencia de la placenta en el aporte nutricional al feto. El grupo control mostró mejor relación peso niño/peso placenta con respecto a ambos grupos de diabéticas.** En las pacientes con DMG se produce un aumento tanto del peso de la placenta como del feto, pero este aumento de peso es más pronunciado a nivel placentario que fetal por lo que la relación peso fetal / peso placentario está disminuida en las pacientes diabéticas con

respecto a la gestación normal (328). Este menor ratio feto / placenta en las gestaciones con DMG nos indica además que el aumento de masa placentaria no es del todo efectivo en el transporte de nutrientes al feto, ya que ambos parámetros no sufren un incremento paralelo y parece estar relacionado con la hiperglucemia materna asociado a otros factores maternos.

Taricco et al. mostraron que la placentomegalia se correlacionaba con la macrosomía fetal, confirmando la correlación estrecha entre el peso de la placenta con la del recién nacido (327). En nuestro estudio **corroboramos la estrecha relación existente entre el peso de la placenta con los diferentes parámetros relacionados con el desarrollo fetal, tales como, el peso del recién nacido ($r = 0,546$; $p = 0,000$), con su índice nutricional al nacimiento ($r = 0,557$; $p = 0,000$), el Z-score de la medidad de la CA en el parto ($r = 0,513$; $p = 0,000$), grosor de la placenta en el parto ($r = 0,389$; $p = 0,001$), así como con la medida ecográfica del bolsillo mayor del líquido amniótico o pocket ($r = 0,333$; $p = 0,006$).** Queda por dilucidar si los cambios en la estructura placentaria en la DMG ocurren de forma primaria como respuesta de la placenta al ambiente hiperglucémico o hiperinsulinémico 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 intrauterino o bien desencadenar un desarrollo de enfermedades metabólicas neonatales o en la vida adulta (325).

La **oxigenación fetal** en gestaciones complicadas con diabetes gestacional parece estar alterada, a pesar que la hemodinámica entre la placenta y el feto se encontrara normal en la mayoría de los casos (329). Esto se demostró en un estudio de velocimetría Doppler, realizado por Pietryga en el que tan solo el 5% de las gestaciones complicadas con DMG presentaron flujos alterados en la arteria umbilical (330). **La hipoxia fetal puede explicarse por el desequilibrio entre un aumento en la demanda fetal, por el mayor metabolismo aeróbico activo secundario a la hiperinsulinemia existente, y una disminución en el aporte de la madre a través de la placenta.** El aumento en el tamaño de la placenta y del área de superficie de intercambio, podría constituir una adaptación placentaria para contrarrestar la hipoxia fetal (323). La oxigenación fetal no sólo depende del desarrollo placentario, sino también del flujo sanguíneo uterinoplacentario, que sólo se ha observado alterado en un 16 % de las gestaciones complicadas con DMG (330). Nuestros resultados en el estudio del flujo sanguíneo de los compartimentos de la unidad

materno-placentaria, entre la madre y la placenta (índice de pulsatilidad de arterias uterinas), la placenta y el feto (índice de pulsatilidad de arteria umbilical) y fetal (índice de pulsatilidad de arteria cerebral media), resultó dentro de los límites de la normalidad en los tres grupos estudiados, tanto en el momento del reclutamiento, como en el del parto, con lo que podemos asumir que los cambios que pudieron producirse en el ámbito uterino no hubieran podido ser correlacionados con alteraciones hemodinámicas, sino que deberían ser provocadas por las alteraciones metabólicas secundarias a la diabetes o a la obesidad.

3. ANÁLISIS DE LA DETERMINACIONES ANALÍTICAS DE LA MADRE Y DEL RECIÉN NACIDO

3.1 Análisis de los parámetros glucídicos

En el pasado, el diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional ha sido controvertido. La controversia se ha centrado alrededor de dos preguntas: ¿En que medida contribuye la hiperglucemia materna de la DMG, independientemente o asociada a otros factores, como la obesidad o la edad materna avanzada, a los resultados adversos gestacionales? y ¿El diagnóstico y el tratamiento de la DMG mejora los resultados gestacionales?

En la actualidad existe suficiente evidencia científica a partir del estudio internacional **HAPO** (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), que la **hiperglucemia materna, a niveles menores de los que ocurren en la diabetes mellitus pregestacional, se encuentra asociada con múltiples resultados adversos gestacionales** (macrosomía fetal, hiperinsulinismo fetal, hipoglucemia neonatal, distocia de hombros, daño en el parto, preeclampsia, parto prematuro, admisión en la unidad de neonatología e hiperbilirrubinemia neonatal y mayor riesgo de cesárea) (15). El estudio Australiano sobre la intolerancia a los carbohidratos en las mujeres gestantes (**ACHOIS**) y el Estadounidense sobre el tratamiento de la diabetes gestacional moderada, **han demostrado que el diagnóstico y tratamiento de la DMG, según criterios de la Organización Mundial de la Salud, mejora los resultados tanto en las madres como en los niños durante o inmediatamente después del embarazo** (307;331), así como, en los beneficios de reducir

los riesgos a largo plazo de sufrir una diabetes tipo 2 y/o en futuras gestaciones, se compliquen con una diabetes pregestacional o gestacional (332).

En 1952 **Jorgen Pedersen** postuló que **la hiperglucemia materna conduce a la hiperglucemia fetal dando lugar a una respuesta fetal exagerada de su insulina, produciendo esta situación de hiperinsulinemia la base patofisiológica de las consecuencias de la diabetes durante la gestación** (219). Para conocer el estado glucémico de nuestras gestantes a lo largo del tercer trimestre, realizamos una determinación en ayunas en el momento del reclutamiento y el parto. Las cifras de glucosa en suero materno fueron significativamente mayores en ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles. Hay que recordar que 10 pacientes del grupo de diabéticas con normopeso y 12 del grupo de diabéticas con obesidad recibieron insulina, por no conseguir un control glucémico adecuado sólo con la dieta. No obstante, **los resultados reflejan cómo las gestantes diabéticas tratadas clínicamente no sufren importantes alteraciones en los niveles de glucosa basal, encontrándose dentro de los límites de la normalidad, aunque siendo sus cifras significativamente mayores que las de los controles**. No obstante, existe evidencia de que en las mujeres sin diabetes, los niveles de glucosa en el tercer trimestre se encuentran más bajos que en las mujeres no gestantes, lo cual coincide con los resultados glucémicos de nuestro estudio obtenidos en el parto. El pilar básico para conseguir un adecuado control glucémico y disminuir los resultados adversos de la hiperglucemia lo constituye las determinaciones glucémicas capilares postprandiales en las gestantes con DMG, por eso nuestras pacientes una vez diagnosticadas, fueron remitidas a una educadora en diabetes que les explicó como modificar la dieta y les instruyó en la toma de la glucemia capilar mediante un reflectómetro, recogiendo en un diario el control glucémico (3-4 tomas/día) y en base a estos datos se estableció la necesidad de añadir a la dieta, el tratamiento farmacológico con insulina. La monitorización de la glucosa postprandial produce mejores resultados gestacionales que la monitorización preprandial (333;334). El valor de glucosa postprandial que se asocia más con el aumento en la CA fetal y de la macrosomía es el que se produce a la hora de la ingesta y no debería restringirse únicamente a las comidas principales (335).

Estudiamos la posible correlación entre los diferentes valores glucémicos, basales en el reclutamiento, parto y los obtenidos tras la sobrecarga con 50 y 100 gramos de glucosa, con el peso del recién nacido no mostrando correlación entre ellos; las únicas **correlaciones significativas que obtuvimos fueron entre la glucosa basal de la sobrecarga con 100 gramos y la insulina en el reclutamiento con el índice nutricional del niño (glucosa: $r = 0,331$, $p = 0,026$; insulina $r = 0,390$, $p=0,001$)**, lo cual nos puede indicar la existencia de mayor adiposidad en aquellos fetos expuestos a mayor glucemia materna por la mayor resistencia a la insulina. Este resultado se encuentra en concordancia con la mayor adiposidad en niños con diabetes gestacional comunicado por Catalano y Biendicho, cuyo mayor predictor era la glucemia basal durante el tercer trimestre (83;336).

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. La valoración de un crecimiento excesivo fetal durante la gestación mediante la medida de la CA por encima del percentil 75, como muestra de un estado hiperglucémico uterino, ha conducido a establecer conductas de tratamiento con insulina, independientemente del control glucémico materno, con un resultado de menor incidencia de macrosomía fetal, sobre todo si se instauran antes de la 32 semanas de gestación (315;337;338).

Las **glucemias obtenidas en suero venoso umbilical fueron muy parecidas entre los tres grupos de nuestro estudio**. 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 en el momento del parto (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 quedara “*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, podría contribuir a la macrosomía y no directamente la hiperglucemia materna (339). Los depósitos de glucógeno en el tejido placentario han sido descritos clásicamente en estudios histológicos de placentas de sujetos con DMG.

La **hemoglobina glicosilada (HbA1c)** es un test auxiliar útil para la evaluación del control glucémico medio en las últimas 3-4 semanas, y en nuestro estudio se determinó en todos los grupos de gestantes. La HbA1c en el **momento del reclutamiento** en los tres grupos se encontraba dentro de los límites que nos indica un buen control glucémico, pero era **significativamente mas elevada en los dos grupos de la diabéticas que en el control**. En el momento del parto no se observaron diferencias significativas entre los grupos, pero con una tendencia a presentar mayores cifras en ambos grupos de diabéticas. Estos resultados ponen de manifiesto que **las pacientes con diabetes gestacional presentaban niveles de glucosa más elevados antes de su diagnóstico y a pesar del tratamiento individualizado en cada mujer, en el momento del parto persistía un nivel medio de glucosa superior al observado en el grupo control**. Las cifras elevadas de HbA1c durante el tercer trimestre se han correlacionado con la macrosomía fetal, al expresar un nivel medio de hiperglucemia materna (340), pero en estudios posteriores no se ha demostrado que su monitorización durante el tercer trimestre sirva para predecir y

mejorar los resultados perinatales (341). **En nuestro estudio la HbA1c únicamente se correlaciono con la CA en el momento del reclutamiento ($r = 0,313$, $p = 0,007$), no encontrando correlación ni con el peso de la placenta ni con el peso del neonato. En la actualidad no se considera un indicador fiable del control glucémico durante el segundo y tercer trimestre de gestación**, debido a que la anemia fisiológica asociada al embarazo disminuye la cantidad de hemoglobina total y de su fracción glicosilada, por lo que las cifras de hemoglobina glicosilada tienden a ser infraestimadas (342;343). 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.

En cuanto a las **cifras de insulina y del índice de resistencia a la insulina (HOMA) de la madre** fueron mayores en el grupo de diabéticas con obesidad tanto en el momento del reclutamiento respecto a los controles y casi significativos respecto al grupo de DMG normopeso, encontrándose esta misma tendencia en el momento del parto pero sin diferencias significativas. Así pues **la obesidad materna tiene un fuerte impacto sobre la resistencia a la insulina en gestantes con diabetes**. Recientemente se ha descrito que la DMG en mujeres obesas se encontraba principalmente asociada con el incremento de la resistencia a la insulina, mientras que la DMG en mujeres con normopeso se asoció a una disminución en la capacidad de secreción pancreática de la insulina (171). Con el embarazo se aprecia un incremento significativo de la insulina, y de su índice de resistencia, aunque debido al limitado número de sujetos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados ponen de manifiesto que **la asociación de la obesidad a la DMG produce una disminución mayor en la sensibilidad a la insulina que ocurre en las gestaciones con DMG frente a las gestaciones sin diabetes**, provocando unos niveles medios de insulina mayores progresivos en el grupo de diabéticas con obesidad, grupo de diabéticas normopeso y el grupo control sin diabetes. Este aumento en la resistencia a la insulina y el aumento de los niveles de insulina observados, son coincidentes con los observados por Catalano, que en estudios prospectivos longitudinales mostró que mujeres con una tolerancia normal a la glucosa presentaban a lo largo de la gestación una disminución en la sensibilidad a la insulina de un 50-60% (344), y cuando lo comparaba con mujeres con normopeso que desarrollaban una DMG esta sensibilidad disminuía de forma significativa (345), y en la gestantes con sobrepeso y obesas tenían un

descenso significativo en la sensibilidad a la insulina comparada con las mujeres de peso adecuado (47). **Esta resistencia exagerada a la insulina que sucede en las gestantes obesas con diabetes va a incrementar la disponibilidad de los combustibles metabólicos maternos, glucosa, lípidos y aminoácidos para ser transferidos a través de la placenta, exponiendo al feto a una situación de hiperglucemia, mayor aporte de ácidos grasos y de aminoácidos que contribuirían a una mayor posibilidad de macrosomía (57;344).**

A pesar de estas diferencias en las cifras de insulina y del índice HOMA y glucemia en las gestantes, **los valores en los recién nacidos se mostraron muy similares entre los tres grupos aunque hubo una clara tendencia hacia valores más altos en los niños del grupo de diabetes con obesidad (P= 0,094),** siendo casi significativo desde el punto de vista estadístico, especialmente respecto al grupo de DMG normopeso. Esta tendencia de mayor insulina esta en línea con la mayor hiperglucemia materna en el grupo de gestantes obesas por su insulinresistencia, como hemos comentado anteriormente. **Existen evidencias de que la obesidad materna podría afectar a la sensibilidad a la insulina de la descendencia de las mujeres con sobrepeso, teniendo un riesgo incrementado de desarrollar el síndrome metabólico durante la adolescencia (345).**

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. Nuestros resultados mostraron una tendencia hacia mayores valores de insulina de cordón en el grupo de DMG con obesidad respecto al grupo de DMG con normopeso, con lo que **la obesidad materna en la DMG parece relacionarse con más resistencia a la insulina en sus hijos y estos niños requirieron mayores valores de insulina para regular su glucemia fetal.** 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. Uno de los objetivos primarios en el estudio HAPO consistió en correlacionar la glucemia materna con la hiperinsulinemia fetal, mediante la medida del péptido C umbilical, encontrando 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 asociación fuerte y continua entre el contenido graso neonatal y la glucemia materna y con los niveles de insulina, medidos a través de las concentraciones del péptidos C del cordón (346).

3.2 Análisis de los parámetros lipídicos

El embarazo es el único estado metabólico que se caracteriza por un incremento progresivo de los lípidos circulantes para optimizar la disponibilidad de substratos necesarios para el crecimiento y desarrollo fetal. 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 IMC pregestacional, al tratamiento empleado y al grado de control glucémico, así como a otras diferencias metodológicas y a tamaños muestrales reducidos (69;82). En las mujeres gestantes con obesidad esta hiperlipidemia es exagerada en consonancia con el aumento a la resistencia a la insulina observada en estas gestantes (75). La hiperlipidemia que ocurre en gestaciones normales es bien conocida y se sabe que está impulsada por el aumento de hormonas esteroideas (74). En la DMG se ha descrito una disminución de estas hormonas así como de la SHBG (84), así como una resistencia a la insulina aumentada, 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 (82).

Las cifras de **colesterol total en suero materno**, fueron muy similares entre los tres grupos de pacientes, siendo la media ligeramente superior en el grupo control. No se observaron elevaciones significativas de los niveles de colesterol durante el tercer trimestre en ninguno de los tres grupos estudiados. **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)** (347). 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 (72;74) o incrementados en la DMG (71) en el segundo y tercer trimestre se han descrito concentraciones de colesterol aumentadas, disminuidas o inalteradas en estas pacientes (75;89). **En las diabéticas con obesidad los niveles de colesterol total fueron inferiores a la de las gestantes controles, sobre todo en el momento del parto, tendiendo a disminuir a lo largo del tercer trimestre de gestación como ha sido descrito por otros autores en gestantes obesas sin DMG (79;80).** La tendencia a descenso del colesterol total en los sujetos con DMG se debió fundamentalmente al descenso de su fracción HDL tal y como comentaremos posteriormente.

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 (348). 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, pero sí con el Z-score del peso del recién nacido y con su índice nutricional (Z-score peso R.N: $r = 0,348$, $p = 0,005$; índice nutricional R.N: $r = 0,350$, $p = 0,004$).**

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 (66;349). No obstante, la contribución del colesterol materno al pool total de colesterol fetal parece ser escasa (66), 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 (349). 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 (350;351).

En cuanto a las fracciones del colesterol, la **fracción LDL-colesterol fue muy similar entre los grupos de madres** controles y diabéticas con normopeso y ligeramente inferiores en las diabéticas con obesidad tanto en el momento del reclutamiento como en el parto. En cambio los niveles de la **fracción HDL-colesterol mostraron una disminución significativa durante el tercer trimestre de la gestación en ambos grupos de DMG** respecto a los controles. 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 (69-71), respecto a controles, pero sin evaluar diferentemente el grado de obesidad materna en los sujetos con DMG, mientras que otros no encontraron cambios (72;74). También hay estudios donde no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las fracciones lipídicas plasmáticas entre DMG y controles (72;73) o incluso cifras menores de HDL y LDL en pacientes con DMG (76). En las gestantes diabéticas con obesidad la disminución de ambas fracciones del colesterol durante el tercer trimestre de la gestación están en coincidencia con lo comunicado en otros estudios de gestantes obesas sin DMG (79;80), aunque en otros, se observa una disminución de la fracción HDL sin alteración en la LDL (77;78). Nuestros resultados sugieren que es principalmente la DMG con o sin obesidad la que conduce a una marcada disminución del HDL-colesterol materno.

Las **fracciones de colesterol HDL y LDL en suero de vena umbilical** en nuestros recién nacidos fueron similares entre los tres grupos sin encontrarse diferencias significativas para ninguna de las dos. **Sus niveles no se correlacionaron con la bioquímica materna, pero si con el Z-score del peso del recién nacido y con su índice nutricional, HDL-col: (Z-score peso R.N: $r = 0,430$, $p = 0,002$; índice nutricional R.N: $r = 0,359$, $p=0,012$), LDL-col: (Z-score peso R.N: $r = 0,420$, $p = 0,004$; índice nutricional R.N: $r = 0,404$, $p=0,005$).** Las fracciones de colesterol en sangre de cordón han sido poco estudiadas. Recientemente, Scholler et al 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 (352). Esto podría explicar en parte la disminución significativa del HDL en suero materno en las pacientes diabéticas de nuestro estudio. En cambio, los niveles de colesterol total, HDL o LDL son regulados satisfactoriamente por el feto de las madres con DMG con o sin obesidad.

Por último, se determinaron los **niveles de triglicéridos en suero materno** en el momento del reclutamiento y parto y en suero de vena umbilical. En las **madres**, los valores de los triglicéridos en el momento del reclutamiento y del parto, **fueron similares en los tres grupos de estudio, solamente se observa una tendencia a niveles más elevados en el grupo de gestantes diabéticas con obesidad**. En el transcurso del tercer trimestre en el grupo control y en el de diabéticas con normopeso se aprecia un incremento significativo en sus concentraciones, manteniéndose prácticamente sin variación en el grupo con diabetes y obesidad. Sin embargo, en los **recién nacidos**, ocurrió lo contrario y las cifras de triglicéridos en suero de vena umbilical **fueron significativamente mayores entre los niños nacidos de madres del grupo control con respecto a los nacidos de diabéticas**, incluso sin obesidad materna. Así pues la DMG per sé tiene un fuerte impacto en los niveles de triglicéridos del niño.

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 (69-71), aunque en otros estudios no se encuentran cambios en los triglicéridos al comparar DMG y controles (72-74), por lo que tampoco hay consenso en cómo varían los niveles de triglicéridos con la DMG, en cambio la hipertrigliceridemia observada en el grupo de diabéticas con obesidad y el menor incremento durante el tercer trimestre coincide con lo observado por Vahratian et al en su estudio en el que comparaba gestantes obesas frente a gestantes normopeso, pero que en cualquier caso no eran diabéticas (80). **Así pues la obesidad materna parece influir más en los niveles de**

triglicéridos maternos que la diabetes. En cambio en el niño, la DMG con o sin obesidad tiene un fuerte impacto en los triglicéridos séricos de los mismos.

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 (57;353), 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 casos, 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 (347). **El papel de los lípidos maternos como determinantes del crecimiento fetal, se produce sobre todo en las gestaciones complicadas con DMG y con obesidad materna y no tanto en pacientes sanas**, con una tolerancia normal a los hidratos de carbono durante el embarazo (89).

Sin embargo, a nivel fetal, **las concentraciones de triglicéridos en gestantes con DMG se han correlacionado negativamente con el peso neonatal (57)**. 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 (89). Nuestros resultados apuntan hacia una alteración del metabolismo lipídico fetal en ambos grupos de pacientes con DMG con respecto a los controles, a pesar de que exista un buen control glucémico en las madres. **El mayor peso del recién nacido y su mayor CA, marcadores de obesidad fetal, durante el el tercer trimestre en el grupo de DMG con obesidad podría deberse a una mayor captación de los triglicéridos desde el suero fetal y a su depósito en el tejido adiposo.**

3.3 Análisis de otros parámetros bioquímicos generales

Durante la gestación son necesarias adaptaciones importantes de la fisiología y el metabolismo materno para conseguir que un embarazo finalice con éxito. Los cambios hormonales que se producen desde la concepción alteran significativamente la fisiología materna a lo largo de todo el embarazo. Estas adaptaciones afectan profundamente a casi todos los órganos y sistemas, y le permiten a la mujer retornar a su estado previo con cambios residuales mínimos.

En nuestro estudio los cambios en los parámetros bioquímicos maternos representativos de la función renal, hepática y del metabolismo del calcio se debieron fundamentalmente a las adaptaciones de estos órganos que se producen a lo largo del tercer trimestre de la gestación, no por la influencia de la DMG o la obesidad materna.

Los **parámetros de función renal**, creatinina, urea y ácido úrico aumentaron a lo largo del tercer trimestre, sólo observándose diferencias entre los grupos para el ácido úrico que se encontró más alto en el grupo de DMG con obesidad en el momento del reclutamiento. El flujo de plasma renal y la tasa de filtración glomerular aumentan de forma marcada durante el embarazo, hasta la semana 34, cuando se produce una disminución del 25% del flujo plasmático, renal efectivo. En este momento debido a la disminución del flujo plasmático renal, la fracción de filtración vuelve a tener el mismo valor que antes del embarazo (354). Las consecuencias clínicas del descenso del flujo plasmático renal efectivo es un aumento de la creatinina plasmática y por el descenso de la

filtración glomerular al final de la gestación es un aumento en la urea y del ácido úrico plasmático (355).

Los niveles **de albúmina y de proteínas totales séricas** disminuyeron progresivamente a lo largo del tercer trimestre, sin influencia de la DMG o de la obesidad. Esto se encuentra en consonancia con lo que ocurre en las gestaciones normales, en las que a pesar de un contenido proteico corporal total, se produce una disminución de las concentraciones de proteínas totales y de albúmina como consecuencia de la hemodilución.

La actividad de la **fosfatasa alcalina sérica** aumentó durante el tercer trimestre en los tres grupos de gestantes, pudiendo aumentar hasta niveles de dos a cuatro veces más elevados que en mujeres no embarazadas, la mayor parte de este incremento está producido por la producción placentaria de la isoenzima estable en calor (356) Las otras pruebas de función hepática, bilirrubina total, GOT, GPT, LDH, no cambiaron de forma muy significativa durante el tercer trimestre.

En la **vena umbilical** todos los valores bioquímicos obtenidos se situaron dentro del rango de la normalidad, encontrándose únicamente diferencias significativas entre los tres grupos en la bilirrubina total, proteínas totales, GPT y fosfatasa alcalina.

En cuanto a la **bilirrubina total**, ésta fue **significativamente menor en el grupo de los niños controles con respecto a los hijos de ambos grupos de diabéticas**. Existe una tendencia a la hiperbilirrubinemia en los hijos de madre diabética (15). Los niveles altos de insulina en estos niños 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 niños que estudiamos no fueron suficientemente altas como para considerar una hiperbilirrubinemia en los hijos de diabéticas ya que las cifras fueron inferiores o igual 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 sangre que recogimos son de 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 niños de madres con diabetes aparecen tras el nacimiento cuando el neonato no puede metabolizar el exceso de

bilirrubina por sí mismo dada la inmadurez de sus sistemas enzimáticos hepáticos. En concordancia con el mayor nivel de bilirrubina neonatal en el grupo de DMG con obesidad se encuentra descrito una hiperbilirrubinemia en recién nacidos de madres obesas sin diabetes (357).

3.4 Análisis del Hemograma y coagulación maternas

Todos los valores del hemograma se encontraron dentro de los límites de la normalidad, tanto en el momento del reclutamiento como en el parto.

El **recuento de plaquetas** fueron significativamente menores en las gestantes diabéticas con o sin obesidad tanto en el momento del reclutamiento, como en el parto, observándose una disminución en los tres grupos durante el tercer trimestre. La mayoría de los estudios recientes muestra una disminución en el recuento de plaquetas durante el embarazo (358), y se ha podido comprobar en un estudio reciente, que un número considerable de mujeres sanas exhibe una reducción en el recuento de plaquetas inmediatamente antes del parto (359).

La **masa de eritrocitos** sufrió un incremento significativo en los tres grupos durante el tercer trimestre del embarazo, con un aumento del hematocrito. Esto es debido a que el número de eritrocitos crece de forma progresiva hasta el final del embarazo, mientras que el volumen sanguíneo materno aumenta progresivamente hasta la semana 30-34 alcanzando su meseta hasta el final de la gestación. Como la masa de eritrocitos continúa aumentando después de la semana 30, cuando la expansión del volumen plasmático alcanza una meseta, el hematocrito aumenta hacia el final de la gestación (354).

Al igual que en el hemograma, todos los **parámetros de la coagulación materna** se encontraron dentro de los parámetros normales. El fibrinógeno en el momento del reclutamiento presentaba mayores niveles en el grupo de gestantes diabéticas con obesidad, destacando el descenso del fibrinógeno en los dos grupos de gestantes con DMG de forma significativa durante el tercer trimestre de la gestación. Para el resto de los valores de la coagulación, sólo se apreciaron diferencias entre los valores obtenidos en el reclutamiento

y parto, pero no por diferencias entre los tres grupos de estudio. Los niveles de fibrinógeno plasmático comienzan a aumentar en el primer trimestre de gestación y alcanzan un pico en el tercer trimestre, con unos niveles un 50% superiores a los previos al embarazo (354). La obesidad es un estado pro-trombótico, secundario a la mediación de factores de proliferación endotelial y factor activador plaquetario por parte del adipocito y del endotelio comprometido y de estasis vascular venosa. El embarazo promueve ambas cosas. Esto se traduce en un riesgo cinco veces mayor de episodios trombóticos y tromboembólicas en la paciente embarazada obesa (360).

4-ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA DIABETES GESTACIONAL Y LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ADIPOQUINAS DURANTE LA GESTACIÓN EN LA MADRE Y EN EL NEONATO.

El tejido adiposo no es simplemente un órgano de almacenamiento de grasa y de energía, sino que constituye un tejido metabólico muy activo, comportándose como uno de los órganos endocrinos más importantes de nuestro organismo, que secreta varias moléculas bioactivas. Las adipoquinas son proteínas secretadas por el tejido adiposo que proporcionan una amplia red de comunicación entre el tejido adiposo y otros órganos. Las adipoquinas se encuentran envueltas en un amplio rango de procesos fisiológicos que incluyen homeostasis, metabolismo lipídico, aterosclerosis, regulación de la presión sanguínea, sensibilidad a la insulina y angiogénesis. Varias adipoquinas también influyen en la inmunidad y en los procesos de inflamación (168).

En nuestro estudio los niveles de **adiponectina** en el momento del reclutamiento y parto se encontraron más elevados en las gestantes del grupo control que en las de los grupos con diabetes gestacional y especialmente respecto a las del grupo con diabéticas con obesidad. Así pues **la DMG asociada a la obesidad suponen un descenso mayor en la adiponectina materna**, pero en la DMG sin obesidad también tiende a disminuir esta hormona protectora. **Sus niveles, tanto en el reclutamiento como en el parto, se correlacionaron de forma negativa con el IMC materno pregestacional (reclutamiento: $r = -0,357$, $p = 0,004$; parto: $r = -0,368$, $p=0,003$) y con la hemoglobina**

glicosilada en el reclutamiento (*HbA1c*: $r = -0,269$, $p = 0,034$). Estos datos corroboran lo relatado en varios estudios, dónde los niveles de adiponectina circulante se encontraban reducidos en pacientes con DMG respecto a embarazadas control independientemente del índice de masa corporal pregestacional y de la sensibilidad a la insulina (166-168;171), y especialmente en embarazadas con obesidad, que sin la asociación de la diabetes gestacional, presentan cifras de adiponectina reducidas, debido a su mayor resistencia a la insulina pregestacional y a su mayor masa grasa (169). La información de los cambios de la concentración plasmática de adiponectina a lo largo del embarazo normal es contradictoria. Los niveles de adiponectina durante el embarazo pueden disminuir (169), lo cual sería coherente con la disminución de la sensibilidad a la insulina característica de este estado, como consecuencia del aumento progresivo de masa grasa. En cambio, en nuestro estudio y, como han relatado otros autores, las concentraciones plasmáticas de adiponectina permanecen sin cambios durante el tercer trimestre, entendiéndose esto como un mecanismo protector contra el aumento gradual de la resistencia a la insulina (165;168).

En la **sangre venosa de cordón umbilical** de los recién nacidos de este estudio, **las concentraciones de adiponectina fueron significativamente más elevadas que en sus madres**, tendiendo a menores valores únicamente en el grupo de DMG sin obesidad. A pesar de los resultados en sangre materna, los fetos de madres con diabetes se ha descrito que puede presentar cifras de adiponectina significativamente más bajas comparados con fetos normales de las mismas semanas de gestación independientemente del peso al nacer (170;361), pero el efecto de la obesidad materna sobre la diabetes no ha sido previamente estudiada. Chan et al. encontraron también mayores concentraciones de adiponectina en vena umbilical que en suero materno en gestaciones normales (362) y se ha observado un incremento llamativo de adiponectina en el plasma del cordón a lo largo del embarazo, alcanzando concentraciones 20 veces superiores al final de la gestación comparado con las 24 semanas de gestación (363). Otros autores han confirmado que los recién nacidos presentan unos niveles de adiponectina de dos a tres veces mayores que los adultos (364;365). Una posible explicación para este hecho es que los neonatos tienen, significativamente, menos grasa que los niños y los adultos y que esta consiste fundamentalmente en grasa subcutánea y tejido adiposo marrón, el cual es minoritario en los adultos. En nuestro trabajo, al igual que en otros estudios, se ha demostrado que no existe asociación entre las concentraciones plasmáticas de esta adipoquina en la madre y en la sangre de cordón, lo que indica que la adiponectina presente en la sangre de cordón no

deriva de la circulación materna, por lo que la placenta puede ser una de las fuentes de producción de la adiponectina (362;366).

Sorprendentemente los niveles de **leptina** en nuestro estudio **permanecieron estables a lo largo del tercer trimestre de la gestación** en los tres grupos de estudio, no observándose diferencias significativas entre ellos. Otros autores han descrito que las concentraciones plasmáticas de leptina tienden a aumentar a lo largo del segundo trimestre, hasta alcanzar dos o tres veces concentraciones mayores que la mujer no embarazada, alcanzando un pico máximo entorno a la 28 semana de gestación y tras el parto, descienden hasta los niveles basales previos al embarazo (367). Los datos de la leptina en la DMG han sido controvertidos. La mayoría de los estudios han encontrado un incremento de las concentraciones de leptina en la DMG (168;178;368), en cambio otros autores han observado un descenso de sus niveles (369;370) o no han apreciado cambios en sus concentraciones respecto a gestaciones no complicadas (371). La hiperleptinemia en las fases precoces de la gestación parece ser predictiva de un incremento en el riesgo de desarrollar DMG en la segunda fase de la gestación, independientemente de la adiposidad materna (372;373). Una posible función del aumento de las concentraciones de leptina plasmática durante el embarazo es facilitar la movilización de las reservas de grasa de la madre, para aumentar su disponibilidad y mantener la transferencia de los sustratos lipídicos a través de la placenta (179). Existen importantes evidencias que demuestran que la placenta, en lugar del tejido adiposo materno, contribuye en una parte substancial en el incremento de la concentración de la leptina durante la gestación (180). Además, el feto a partir del segundo trimestre, también contribuye a la producción de leptina, aunque en mucho menor medida que la placenta (374). Nosotros no hemos podido evidenciar diferencias en esta adipoquina en la DMG con o sin obesidad.

Además en **la sangre venosa de cordón umbilical** de los recién nacidos, encontramos unas concentraciones de leptina similares a las de la madre, sin diferencias significativas entre los neonatos de los tres grupos. A partir de los experimentos de Smith y Waddell (375;376) en roedores y en modelos celulares humanos, sobre la transferencia de leptina transplacentaria para modular el crecimiento fetal, sus resultados sugieren una potencial forma de transferencia de la leptina a través de la placenta humana (377). La leptina se ha vinculado con la regulación del crecimiento fetal, debido a que las concentraciones del polipeptido en la sangre venosa del cordón umbilical se encontraron

altamente correlacionadas con el peso del recién nacido y de la placenta (374;378), en nuestro estudio también encontramos esta **correlación de la leptina del cordón con el peso fetal y con su estado nutricional al nacimiento** (*Peso R.N: r = 0,305, p = 0,016; Índice nutricional R.N: r = 0,269, p=0,035*).

La **resistina** producida por el tejido adiposo, esta relacionada con la producción de resistencia a la insulina (179); aunque, los efectos de la resistina en la regulación de la sensibilidad a la insulina en humanos no esta muy definido (180;181). Los niveles de **resistina** tampoco presentaron diferencias, en las madres, pero sus concentraciones aumentaron a lo largo del tercer trimestre en todos los grupos de gestantes participantes en el estudio, independientemente de la alteración metabólica acompañante. Las concentraciones maternas circulantes de resistina son mayores en mujeres gestantes que en no gestantes (379) y sus concentraciones circulantes se incrementan según avanza la gestación (380). En cambio los resultados en pacientes con DMG han sido inconsistentes. En cordón, la resistina no varió estadísticamente pero tendió a menores valores en ambos grupos con DMG, sin observarse un gran impacto de la obesidad materna.

En algunos trabajos los niveles de esta adipoquina no se han encontrado alterados respecto a gestantes sanas (168), mientras que otros autores los han encontrados elevados (381) o descendidos (382) en gestantes con DMG. En un estudio de revisión reciente de Lobo et al. de 11 trabajos sobre los niveles de resistina en la diabetes gestacional, no encontraron diferencias con el grupo control sin DMG (186). De acuerdo con estos resultados, Lappas et al. fueron incapaces de mostrar diferencias en la liberación de resistina del tejido placentario y del tejido adiposo subcutáneo de mujeres con una gestación normal o complicada con DMG (383). Los efectos de la resistina sobre la función placentaria y sobre el desarrollo fetal no han sido suficientemente estudiados, pero si tuviera efectos similares en la placenta, que sobre la estimulación de la lipoproteína lipasa en adipocitos 3T3-L1n (187), resultaría en un incremento en la transferencia placentaria de los ácidos grasos libres, lo que podría estimular el crecimiento fetal y su adiposidad (185).

5-ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA DIABETES GESTACIONAL Y LA OBESIDAD MATERNA SOBRE LOS BIOMARCADORES DE DAÑO ENDOTELIAL DURANTE LA GESTACIÓN EN LA MADRE Y EN EL NEONATO.

Durante el tercer trimestre de la gestación pudimos observar un incremento significativo en los tres grupos de estudio en las concentraciones de los marcadores de inflamación HGF, MCP-1, IL-6 e IL-8. Los niveles de NGF y TNF- α permanecieron en un rango de concentraciones constantes durante el tercer trimestre. **No obstante no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos de gestantes de los biomarcadores de inflamación analizados, ni en el momento del reclutamiento ni en el del parto. Tampoco se observaron diferencias significativas en la sangre de cordón de los distintos biomarcadores de inflamación entre los tres grupos de gestantes estudiadas.**

El embarazo puede ser entendido como un estado de inflamación sistémica leve y controlada, pero si se combina con la obesidad puede conllevar una respuesta inflamatoria exagerada en la placenta, con acumulación de macrófagos y producción de mediadores inflamatorios (159). Los monocitos y macrófagos del tejido adiposo y de la placenta producen citoquinas inflamatorias, como el TN- α y la IL-6, que pueden favorecer el desarrollo de la resistencia a la insulina observada durante el embarazo (50;384). La IL-8 es una quimioquina inflamatoria que se produce localmente en respuesta a la lesión tisular (385) y potencia los efectos proinflamatorios de la otras citoquinas (386). Las citoquinas, IL-6 e IL-8, se encuentran implicadas en el mantenimiento del embarazo normal y en el proceso del desencadenamiento del parto (387;388), aunque también se ha observado, que una elevación de los niveles de citoquinas parece estar relacionado con el aborto espontáneo, el parto prematuro o la preclampsia (389-391). En nuestro estudio la elevación de las concentraciones de las quimioquinas IL-6 e IL-8 tan significativas en el parto, puede deberse al haberse realizado la analítica en el momento de la admisión de la gestante en la sala de dilatación, habiéndose relacionado sus altas concentraciones con el proceso de maduración del cervix uterino y durante la progresión del parto (392;393). Las concentraciones de IL-6 a lo largo de la gestación difiere según los trabajos, se ha descrito un aumento (394), mientras que otros no encontraron cambios (395;396). La elevación de

la IL-8 con la progresión del embarazo ha sido observada también por otros autores (395;397). Además, de acuerdo con muchos otros autores (394;396) la concentración de TNF- α permaneció estable a lo largo del embarazo, no encontrándose diferencias tampoco entre gestantes con normopeso y obesas (160). López-Tinoco et Al. describieron un aumento del TNF- α en DMG con sobrepeso respecto a controles normopeso, pero no encontraron diferencias en marcadores de daño endotelial como SICAM , VCAM o selectina (398).

Otras moléculas relacionadas con la respuesta inmune e inflamatoria como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1), el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), sufrieron unos cambios a lo largo del embarazo como los descritos por el grupo de García-Rodríguez en gestantes sin patología con implementación dietética con salmón (395), aunque no se conocen datos que lo confirmen podrían verse alterados durante el embarazo, al tratarse de un estado de inflamación fisiológico leve.

En cuanto a los **marcadores de homeostasis vascular**, el único que sufrió variación durante el tercer trimestre en los tres grupos de estudio, fue la metaloproteasa de la matriz (**MMP-9**), sin encontrar diferencias entre los grupos. Esta variación puede ser debida a que son enzimas encargadas del remodelado y degradación de la matriz extracelular coriónica y amniótica en el momento del parto (399), por lo que su mayor concentración observada por nosotros, a diferencia de otros autores que no han encontrado cambios durante la gestación (395), puede deberse al encontrarse las gestantes de nuestro estudio en fase latente o activa de parto. Tampoco se observaron diferencias significativas en la sangre de cordón de los distintos biomarcadores de homeostasis entre los tres grupos de gestantes estudiadas.

En resumen **nuestros resultados indican que los biomarcadores de inflamación y de homeostasis vascular, mostraron cambios específicos debido a la evolución de la gestación o bien ser secundario al proceso inflamatorio que ocurre en el trabajo de parto, caracterizado por el aumento de diversas moléculas como citoquinas proinflamatorias, quimioquinas, moléculas de adhesión y MMPs (180), pero no a la influencia de la diabetes gestacional ni del sobrepeso de las gestantes. En la sangre de cordón, estos biomarcadores tampoco se vieron afectados de forma negativa por la metabolopatía que sufría la madre.**

6- ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA DIABETES GESTACIONAL Y LA OBESIDAD MATERNA SOBRE EL PERFIL DE ÁCIDOS GRASOS EN LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS MATERNO, PLACENTARIO Y FETAL.

Los ácidos grasos son requeridos por el feto en desarrollo como una fuente de energía, para mantener la fluidez, permeabilidad y la conformación de las membranas y también como precursores de compuestos bioactivos importantes como las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos. **Todos los ácidos grasos pueden proveer energía, pero las funciones estructurales y metabólicas primariamente requieren ácidos grasos poliinsaturados.**

El perfil de los ácidos grasos materno durante la gestación normal y la complicada con DMG ha sido estudiada por varios autores, y su relación con el perfil de estos ácidos grasos del recién nacido. No obstante, a pesar de que la obesidad materna es un factor muy importante para el metabolismo lipídico, sólo Min et al. han estudiado el efecto de la obesidad sobre la transferencia transplacentaria de AG en gestantes con DMG (106). Además los resultados obtenidos en DMG, no diferencian por IMC materna y los resultados descritos no son homogéneos siendo difícil comparar los resultados de los diversos estudios para extraer conclusiones definitivas, debido a la diferente metodología empleada. Algunos han estudiado concentraciones totales de ácidos grasos (105) y otros porcentajes de los mismos (117). 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) (115;117). De igual modo, se ha estudiado el perfil de ácidos grasos de las membranas de los eritrocitos (106;111). En nuestro estudio hemos analizado porcentajes de ácidos grasos en lípidos totales (sin individualizar por fracciones) a nivel plasmático y su concentración total del global de los ácidos grasos.

6.1 Concentración de ácidos grasos totales en suero materno, placenta y recién nacido.

La **concentración total de ácidos grasos en suero materno**, no difirió significativamente entre los tres grupos a estudio, ni en el momento del reclutamiento ni en el parto. Las pacientes de los grupos con DMG tendieron a presentar concentraciones mayores, sobre todo el de DMG con obesidad. Y. Min et al. tampoco encontró diferencias significativas en la concentración total de ácidos grasos en plasma materno de gestantes con DMG con o sin obesidad, pero si en las fracciones lipídicas de los glóbulos rojos (106), en cambio Chen et al 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 (105), en cambio nosotros no encontramos correlaciones entre el IMC pregestacional, ni con los indicadores de mal control glucémico (HbA1c, HOMA) con la concentración total de ácidos grasos en el momento del reclutamiento. En cambio, la concentración total de ácidos grasos en suero materno en el momento del parto si que presento una correlación positiva con los niveles de la hemoglobina glicosilada (Hb A1c: $r = 0,310$, $p = 0,011$), coincidente con lo comunicado por otros autores (117;155), por lo que, **un nivel glucémico mayor durante el tercer trimestre podría provocar un incremento en la concentración total de ácidos grasos, debido a la resistencia a la insulina aumentada que se produce durante este trimestre y a la hiperinsulinemia, provocaría una lipólisis incrementada** (74), pero no fue suficiente para obtener diferencia entre los tres grupos estudiados, probablemente limitado por el número de sujetos de nuestro estudio.

Estudios desarrollados en diferentes centros, con poblaciones y características dietéticas y metabólicas diferentes muestran, un patrón de cambio de la concentración total de los ácidos grasos, durante la gestación similar entre países. En un estudio Europeo internacional, con gestantes sanas, no se evidenciaron diferencias significativas en la concentración total de ácidos de ácidos grasos de cinco países, sin embargo, si que se observaron diferencias en el status de ácidos grasos, pero el patrón de cambio, a lo largo de la gestación, fue comparable entre las cinco poblaciones (98). En otro estudio con

gestantes con diabetes gestacional, compararon los resultados entre gestantes Koreanas y Británicas no obteniendo diferencias en las concentraciones totales de ácidos grasos en plasma, pero sí un diferente status (111). Por tanto, parece que los ácidos grasos presentan patrones evolutivos similares entre diferentes grupos étnicos y dietéticos, durante el embarazo.

Al igual que en el suero materno, **la cantidad total de ácidos grasos en la placenta** tendió a aumentar en el grupo de diabéticas, aunque las diferencias no fueron significativas. Los ácidos grasos son usados por la placenta como su mayor fuente de generación de energía, mediante su oxidación, durante todas las etapas de la gestación y si se produjera algún defecto en su vía de producción podría comprometer el crecimiento y desarrollo del feto (138). La secreción de la leptina placentaria parece constituir el mecanismo mediante el cual la placenta es capaz de modular la disponibilidad de los ácidos grasos en el compartimento materno en respuesta a la demandas fetales y para asegurarse su propio sustrato energético (400).

Sin embargo **la cantidad total de ácidos grasos en suero venoso umbilical fue sorprendentemente significativamente menor en ambos grupos de DMG que en el grupo control.** 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 en niños de madres con DMG con o sin obesidad.** Schaefer-Graf et al describen valores más bajos de triglicéridos y ácidos grasos libres 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 (57), así pues, la DMG per sé, parece reducir la concentración de AG del suero del niño y los triglicéridos de cordón, para favorecer la macrosomía por un mecanismo posiblemente asociado a la hiperinsulinemia fetal. Recordemos que la CA fetal tendió a ser claramente mayor en ambos grupos de DMG, aunque sólo los niños de madres con DMG y obesidad presentaron mayor Z-Score de peso al nacimiento.

6.2 Porcentaje de ácidos grasos no esenciales en suero materno, placenta y recién nacido

El **porcentaje de ácidos grasos saturados y monoinsaturados en el suero materno** en el momento del reclutamiento o parto no presentó diferencias significativas entre los tres grupos. Ambos grupos de ácidos grasos constituyen el porcentaje mayoritario en el suero materno, en nuestro estudio un 60% del total, y presentan gran variabilidad en sus porcentajes en los diferentes estudios. No obstante en el transcurso del tercer trimestre las gestantes con diabetes gestacional mostraron una tendencia a presentar mayores niveles de ácidos grasos saturados y monoinsaturados, debido a que pueden ser sintetizados endogenamente a partir de la glucosa (105;106;117).

En concordancia con nuestros resultados Wijendran et al no apreciaron diferencias en los porcentajes de ambos ácidos grasos durante el tercer trimestre entre gestantes diabéticas y grupo control (155), otros aprecian un aumento en gestantes diabéticas de ácidos grasos saturados y no variación de los monoinsaturados (111), mientras que Chen et al. encuentran un aumento muy significativo de ambos, sobre todo en el grupo de gestantes con sobrepeso y con peor control glucémico (105).

En la **placenta** no se observaron así mismo diferencias significativas entre los grupos estudiados tanto para los ácidos grasos saturados ni para los monoinsaturados, pero destaca el mayor porcentaje de ácidos grasos saturados (37%), frente a los monoinsaturados (12%), constituyendo ambos el 49% del total. El porcentaje de ácidos grasos saturados se correlaciono de forma positiva con el IMC pregestacional (AGS: $r = 0,257$, $p = 0,039$), pero no con el control glucémico durante el tercer trimestre.

En cambio en el **suero de la vena umbilical** de los recién nacidos de **ambos grupos de diabéticas presentó un aumento significativo en el porcentaje de ácidos grasos saturados**, y sin apenas diferencias entre DMG con obesidad y normopeso. Esto fué debido a los mayores porcentajes de ácido palmítico (C16), y ácido esteárico (C18), sin haberse podido encontrar diferencias en los monoinsaturados. Nuestros resultados se encuentran en consonancia con lo comunicado por los diversos autores con el incremento de forma constante de los ácidos grasos saturados en todos los grupos de gestantes

diabéticas (111;115;117), aunque estos autores no estudiaron el impacto del IMC pregestacional materno. **Los niveles de los ácidos grasos saturados se correlacionan de forma positiva y los monoinsaturados de forma negativa con las cifras de glucemia en el momento del parto (AGS: $r = 0,329$, $p = 0,009$; AGMI: $r = - 0,265$, $p = 0,037$).** Esto puede deberse al flujo incrementado de glucosa procedente de la madre produce un incremento de síntesis de nuevos ácidos grasos a partir de la glucosa y posiblemente del lactato, lo que conlleva una sustancial acumulación de grasa fetal (282).

6.3 Porcentaje de ácidos grasos esenciales y condicionalmente esenciales en suero materno, placenta y recién nacido

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) derivan de los ácidos grasos esenciales ácido linoleico (18:2 n-6, LA) y el ácido α -linolénico (18:3 n-3, ALA), que deben ser aportados a través de la dieta de la madre para su transferencia al feto.

Dentro de los ácidos grasos poliinsaturados de las familias n-6 y n-3 destacan por su importancia en el normal desarrollo del feto, de su agudeza visual y para su desarrollo neurológico los **ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL)**. Las necesidades fetales de AGPI-CL deben ser cubiertas casi exclusivamente a través del suministro materno, siendo los **AGPI-CL considerados como nutrientes condicionalmente esenciales para el feto**. En el feto, la capacidad biosintética de elongación y desaturación del hígado fetal es muy limitada debido a su inmadurez fisiológica, y resulta insuficiente para proveer la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que estos requieren (146). Además la placenta carece de esta actividad Δ^5 - y Δ^6 - desaturasa para la conversión de los ácidos grasos esenciales a AGPI-CL (147). Los AGPI-CL más importantes para el feto son el ácido docosahexaenoico (22:6 n-3, DHA) y el ácido araquidónico (20:4 n-6, AA).

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- γ -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 alimentos de la dieta ricos en AGPI-CL n-6 son fundamentalmente las carnes.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la **familia omega-3** más relevantes, derivados del α -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. Los alimentos de la dieta ricos en AGPI-CL n-3 son fundamentalmente los pescados, y sobre todo el pescado azul.

El **porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados en suero materno** no presentó diferencias significativas, así como entre las familias n-6 y n-3. Existe bastante controversia en los niveles de ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3 en las gestantes diabéticas, ya que Wijendran et al. no encontraron diferencias significativas entre grupos (155), pero en un estudio previo describieron menores porcentajes de ácidos poliinsaturados n-3 en gestantes diabéticas, sin observar cambios en los n-6 (117); en cambio, Min et Al. encontraron menores valores de n-6 y n-3 en la fracción fosfatidilcolina de los eritrocitos de las gestantes con DMG con obesidad respecto a los controles delgadas en el tercer trimestre, no comunicando resultados en el momento del parto (106).

El **porcentaje en suero materno de los AGPI-CL, AA y DHA, y de sus precursores ácido linoleico (18:2 n-6, LA) y ácido α -linolénico (18:3 n-3, ALA)**, no sufrieron diferencias significativas entre los grupos de diabéticas frente al de embarazadas del grupo control, tanto en el momento del reclutamiento como en el parto. En general, nuestros resultados se encuentran en concordancia con lo expresado en la bibliografía en la vía en que la DMG no modifica de forma importante los porcentajes de los AGPI-CL en las fracciones lipídicas plasmáticas y si lo hace, la tendencia es hacia un incremento de los mismos (111;117;401), aunque sí lo altera, en los lípidos de la membrana de los eritrocitos. Min 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 (106), al igual que ya se había

descrito para la diabetes pregestacional (107). **La depleción de estos dos ácidos grasos fue mayor en gestantes obesas-DMG comparadas con gestantes delgadas-DMG y con gestantes obesas sin DMG.** Las concentraciones del AA se correlacionaron de forma muy significativa con las del DHA (AA: $r = 0,495$, $p = 0,000$) y de forma negativa con las del ácido α -linolénico y con los triglicéridos (ALA: $r = - 0,365$, $p = 0,002$; TG: $r = - 0,346$, $p = 0,004$). No encontramos correlación entre las concentraciones de los AGPI-CL con el estado glucémico de las gestantes diabéticas ni con el IMC de las gestantes.

Las diferencias encontradas entre los ácidos grasos en suero materno 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 (401).

En la placenta, se aprecia **una mayor proporción en las concentraciones de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 sobre los n-3**, esto es debido a la mayor contenido en ácido araquidónico (C20:4 n-6) y de su precursor ácido linoleico (C18:2 n-6) frente al ácido docosahexaenoico (C22:6 n-3). La proporción de ácido araquidónico placentaria es muy superior a la encontrada en el suero materno y en de la vena umbilical. Las placentas en gestantes con diabetes gestacional se han encontrado mayores niveles de ácidos grasos poliinsaturados n-6 y n-3 que en placentas de gestantes normales (118). Esta abundancia en las membranas placentarias sugiere su papel importante en el mantenimiento de la estructura de membrana, función e integridad. Se ha postulado que los metabolitos del AA pueden influir en la vascularización uterina y en el flujo sanguíneo a la placenta con un saldo favorable de la prostaciclina frente al tromboxano (402).

En la placenta, tal como ocurrió en la madre, los porcentajes de ácidos grasos esenciales, los AGPI-CL, **y tanto el AA como el DHA no mostraron diferencias significativas entre los grupos de gestantes diabéticas con el grupo de gestantes control.** En las gestaciones con DMG se han descrito niveles más altos de AA y DHA placentarios en comparación con controles, especialmente en la fracción de fosfolípidos (118). Estos niveles no se pueden explicar 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. Estos autores sugirieron, que en las gestaciones con DMG existe un aumento en la captación de AGPI-CL por parte de la placenta (118). Nosotros no hemos podido confirmar dicha asociación. Además, en la bibliografía se muestran resultados contradisctorios en las distintas fracciones lipídicas de la placenta. Khun et Al. describieron una mayor incorporación de AA en los triglicéridos placentarios de pacientes con DMG insulindendiente (122) y un aumento en la expresión del FABP-liver en placentas con DMG (123). En cambio Bitsanis et al. describieron niveles más bajos de AA en la fracción de triglicéridos placentarios en DMG respecto a controles, mientras que en la fracción de fosfolípidos el AA aumentaba en la DMG, lo que podría indicar una transferencia preferencial del AA de los triglicéridos al feto (118). Sin embargo para el DHA los niveles en triglicéridos placentarios no fueron diferentes entre DMG y controles.

En cambio, **en el suero de la vena umbilical** de los recién nacidos de **los grupos de diabéticas los ácidos grasos poliinsaturados n-6 fueron significativamente menores, al igual los ácidos grasos poliinsaturados n-3, que tendieron claramente a ser menores** ($P=0,078$) respecto a los controles. Si comparamos nuestros resultados con los publicados por otros autores encontramos una tendencia a una disminución de ambas familias en el suero de la vena umbilical de los neonatos (113), mientras que Tomas et al. comunicaron unos resultados con una disminución de los ácidos grasos poiinsaturados n-3 sin diferencias entre grupos de diabéticas y controles para los de cadena larga n-6 (114).

En el suero de la vena umbilical de los recién nacidos, los **ácidos grasos esenciales y AGPI-CL**, que han de ser aportados al feto a través del transporte placentario **disminuyeron significativamente en sus porcentajes**. El porcentaje del ácido linoleico (C18:2 n-6) disminuyó significativamente en la sangre de cordón de ambos grupos de diabéticas con respecto a los controles, mostrando esta misma tendencia el DHA (C22:6 n-3) ($P=0,080$). Otros autores han encontrado una disminución en los porcentajes de los ácidos grasos esenciales (LA y ALA), del AA y del DHA en sangre venosa del cordón umbilical, tanto a nivel plasmático como eritrocitario (113;114;155;282). No existen datos del perfil de ácidos grasos en cordón umbilical en gestantes con DMG con obesidad, por lo que el efecto de la obesidad en la diabetes gestacional sólo ha sido tratada en nuestro trabajo de tesis doctoral.

El ácido linoleico (LA), ácido arquidónico (AA) y el DHA del suero de la vena del cordón umbilical se correlacionaron de forma positiva con sus concentraciones del suero materno (LA: $r = 0,252$, $p = 0,047$; AA: $r = 0,304$, $p = 0,015$; DHA: $r = 0,365$, $p = 0,003$), porque dependen de su transferencia placentaria. El ácido LA del suero de la vena del cordón umbilical se correlacionó de forma negativa con las concentraciones de AA en el suero materno ($r = -0,267$, $p = 0,034$), ya que el AA se produce a partir del ácido linoleico. El ácido araquidónico del suero de la vena umbilical (AA) se correlacionó de forma positiva con el IMC pregestacional ($r = 0,290$, $p = 0,021$), los AGPI n-6 promueven la adipogénesis y aumentan la expresión de genes lipogénicos. Además la ingesta aumentada de ácidos omega-6 durante el embarazo puede contribuir en el ciclo intergeneracional de la obesidad (403).

Las **concentraciones más bajas de DHA** en los recién nacidos de madres con DMG ha sido intrigante, ya que los nutrientes son transferidos desde la circulación materna a la fetal. Las pacientes diabéticas y controles de nuestro estudio han presentado concentraciones en suero materno de DHA y de AA sin diferencias significativas e incluso, en algunos estudios las gestantes diabéticas presentaron concentraciones superiores de estos AGPI-CL (111;117;401). La transferencia de los ácidos grasos n-6 y n-3 de la madre al feto depende del estado materno y de la eficiencia placentaria. **Consecuentemente parece que los niveles reducidos de DHA en los neonatos de las gestantes con DMG constituyen un reflejo de una transferencia placentaria alterada** (114). Estudios experimentales in vivo en embarazadas usando AG marcados con isótopos estables (404), así como estudios *in vitro* y de perfusión, señalan claramente que la placenta es capaz de transportar preferentemente AGPI-CL a la circulación fetal. Haggarty. *et al*, utilizando placentas perfundidas, encontraron un transporte selectivo y preferencial de DHA (orden de preferencia docosahexaenoico>araquidónico> α -linoleico>linoleico) (405;406); Campbell et al, demostraron *in vitro* usando células BeWo (derivadas de coriocarcinoma humano, que presentan propiedades morfológicas y bioquímicas similares a las del trofoblasto humano), una captación preferente de DHA (orden de captación docosahexaenoico > araquidónico > linoleico > oleico) por las células placentarias (407). Las proteínas de membrana que parecen estar implicadas en el transporte placentario de ácidos grasos son: FABPpm (Fatty acid binding protein plasma membrane), p-FABPpm (placental plasma membrane fatty acid-binding protein), FAT/CD36 (fatty acid translocase) y FATP-1 a -6 (Fatty acid transport protein) con actividad acyl-CoA-sintetasa

(138;139). Es razonable pensar que la diabetes gestacional pudiera tener un efecto adverso en la capacidad de unión de las FABP a los ácidos grasos. En esta vía Haggarty et al. ha postulado que el polimorfismo en la FABP placentaria podría afectar a la transferencia preferente de los AGPI-CL a través de la placenta (400). La otra posibilidad que puede explicar la alteración en la transferencia de los AGPI-CL, es que la placenta capte los ácidos grasos de la circulación materna y sean retenidos por ella en lugar de ser transferidos a la circulación fetal (118). También el feto parece ser menos dependiente del suministro placentario de AA que el de DHA (281), ya que el AA tiene un gran papel metabólico formando mediadores de la inflamación y se encuentra fuertemente regulado.

La disminución del aporte de DHA en los recién nacidos del grupo de diabetes gestacional podría dar lugar a un desarrollo inmunitario, neural y visual inferior en esos niños en comparación con los del grupo control. Las etapas más críticas en la formación de la estructura del encéfalo humano, ocurren durante el último trimestre de gestación y continúan hasta los dos años después del nacimiento (408). Esta morfogénesis está íntimamente asociada a la función del cerebro y requiere de un extraordinario aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), particularmente de araquidónico y docosahexaenoico. En consecuencia, los efectos adversos de una inadecuada transferencia de AGPI-CL al feto, desde la madre, en este periodo del desarrollo, podrían resultar más difíciles de superar que los ocurridos por una inadecuada ingesta en etapas posteriores. La cantidad total de ácido docosahexaenoico (DHA) en el cerebro aumenta de forma dramática durante la fase de desarrollo cerebral rápido, desde el principio del tercer trimestre hasta los 18 meses de vida, con un pico alrededor del momento del nacimiento (409), no sólo por el aumento de tamaño cerebral, sino también por un aumento en su concentración relativa. Clandinin et al., estimaron que la acumulación prenatal de DHA en el cerebro humano es de aproximadamente 15-22 mg/semana durante el tercer trimestre (410;411) lo que señala la importancia de este ácido graso en el desarrollo fetal. El contenido de DHA en el cerebro del feto y del niño, se ve relativamente más afectado por la dieta materna que el contenido en ácido araquidónico (AA), lo que sugiere que la regulación metabólica endógena del contenido de AA es más efectiva (412).

Durante el embarazo, las reservas de AGPI-CL n-3 tienden a agotarse debido a que estos ácidos grasos son transferidos desde la madre para su utilización de forma preferente por el feto para su desarrollo neurológico (94;413;414) y, como consecuencia del desgaste, podría ocurrir que al final del embarazo, el feto y el neonato recibieran un aporte subóptimo de estos AGPI-CL (98;415), si la cantidad aportada a través de la dieta no resultara adecuada. Los autores que han estudiado la suplementación con cantidades de 200 mg de DHA en pacientes sanas durante el embarazo han demostrado un incremento sérico maternos del mismo, mientras que en sangre de cordón no se observaron cambios significativos (416;417). Sin embargo, un aporte mayor de DHA, de 570 a 1000 mg, sí se reflejaría en la concentración suero y en eritrocitos de los AGPI-CL n-3 (418-421).


La suplementación 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 (422). 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 (423). **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 (424) o en hijos de madres con DMG o con obesidad, por lo que estos niños podrían ser los más beneficiados con dicha suplementación.** Es importante dilucidar en estudios futuros la influencia que tiene la DMG, la obesidad por si sola y asociada a la DMG tanto en las consecuencias a largo plazo de la disminución del aporte de los AGPI-CL n-3, como en la programación intraútero de las enfermedades que esos fetos sufrirán en su vida adulta.


Debido a estas implicaciones del DHA sobre los resultados perinatales, la Comisión Europea elaboró en el 2007 un documento de consenso que recogía, entre otras, las siguientes recomendaciones: durante la gestación y la lactancia, las mujeres deben alcanzar una ingesta mínima de DHA de 200 mg/día; ingestas de hasta 1 g/día de DHA o de hasta 2.7g/día de n-3 LCPUFA, han sido usadas en ensayos clínicos randomizados sin efectos adversos significativos; las mujeres en edad fértil deberían consumir una o dos raciones de pescado a la semana, incluyendo pescado azul (425).


CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- ✚ El sobrepeso y la obesidad en gestantes con DMG no modificó la concentración total de ácidos grasos o sus porcentajes, en suero materno ni en el tejido placentario. Sin embargo, en suero de vena umbilical la DMG con o sin obesidad disminuyó la concentración total de ácidos grasos fetales.
- ✚ En el suero de la vena umbilical de los neonatos de madres con diabetes gestacional con o sin obesidad, disminuyeron los porcentajes de los ácidos grasos esenciales y condicionalmente esenciales, mientras que los ácidos grasos que se sintetizan por el feto, como los ácidos grasos saturados están aumentados.
- ✚ La conjunción del sobrepeso y obesidad pregestacional en la DMG han constituido los factores más determinantes durante el tercer trimestre de gestación en el incremento de los parámetros antropométricos fetales centrales, tales como mayor circunferencia abdominal y en los signos ecográficos de hiperinsulinemia intraútero, y esto condiciona un aumento del intervencionismo obstétrico en la finalización de la gestación.
- ✚ El peso neonatal está más condicionado por el IMC pregestacional materno que por la DMG *“per sé”*.
- ✚ Las placentas de las gestantes con diabetes gestacional con o sin sobrepeso u obesidad son más gruesas durante la gestación, tienen un mayor peso, pero son menos eficientes en el aporte nutricional al feto, a pesar de no sufrir alteraciones hemodinámicas.

-  El sobrepeso y la obesidad inducen un incremento mayor de la resistencia a la insulina en las gestantes con DMG, con mayores niveles de glucosa e insulina, dotándoles de un perfil más aterogénico, por sus mayores niveles en suero materno de triglicéridos y menores de HDL-colesterol.

-  Sorprendentemente en el suero de la vena umbilical de madres con diabetes gestacional con o sin obesidad, los niveles de triglicéridos séricos se redujeron, por un depósito incrementado de triglicéridos en el tejido adiposo fetal, que contribuiría a una mayor posibilidad de macrosomía y una potencial programación del feto hacia una obesidad en etapas posteriores del desarrollo.

-  Los biomarcadores de daño endotelial mostraron cambios específicos por la evolución de la gestación, pero no se afectaron apenas por la diabetes gestacional, ni el sobrepeso de las gestantes. Los niveles de leptina y resistina no sufrieron modificaciones por el IMC materno, mientras que la adiponectina disminuyó en ambos grupos de DMG, especialmente si se asociaba a obesidad materna. En los recién nacidos no se encontraron diferencias por la diabetes ni por el sobrepeso en las adipoquinas ni en los biomarcadores de daño endotelial.

CONSIDERACIONES GENERALES

La obesidad y la diabetes mellitus gestacional son problemas crecientes en el embarazo. Ambas se encuentran asociadas a resultados gestacionales adversos. La obesidad pregestacional influye de forma muy importante en el tamaño del recién nacido y en la forma de finalización de la gestación. En cambio, la diabetes mellitus gestacional afectaría más a la adiposidad fetal y al aporte placentario de compuestos condicionalmente esenciales para el desarrollo neurológico del niño, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la serie n-3.

Se debería aconsejar a las mujeres en edad reproductiva adoptar un estilo de vida saludable que incluyera, un control de su peso antes y durante la gestación, junto con la práctica de un ejercicio aeróbico moderado de forma regular. Debemos fomentar hábitos dietéticos saludables, que incluyan una mayor ingesta de pescado de pequeño tamaño, que poseen bajo contenido en metilmercurio y alto contenido en ácido docosahexaenoico (DHA), durante la época pregestacional, gestación y durante toda la lactancia.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografía

Reference List

- (1) Cabero L, González NL, Cerqueira MJ, Domenech E, Jañez M, Mozas J, Navarro P, Ramirez O. Diabetes y Embarazo. In: Cabero L, González NL, editors. Documentos de consenso S.E.G.O. 20003. p. 125-62.
- (2) WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999. Report No.: 1.
- (3) 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.
- (4) Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2007 June;34(2):173-99, vii.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.

- (9) 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.
- (10) 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.
- (11) Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, Vellinga A, Dunne F. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med* 2012 July;29(7):844-54.
- (12) Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982 December 1;144(7):768-73.
- (13) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979 December;28(12):1039-57.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) Corcoy R, Lumbreras 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.

- (17) 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.
- (18) Whitelaw B, Gayle C. Gestational Diabetes. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine* 2010;21:2:41-6.
- (19) 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.
- (20) Gilmore J. Body mass index and health. *Health Rep* 1999;11(1):31-43.
- (21) Davies G, Maxwell C, MaLeod L. Obesity in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2010;239:165-73.
- (22) 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.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) 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.

- (26) World Health Organization. "Controlling the Global Obesity Epidemic". <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/index.html> . 2013.

Ref Type: Online Source

- (27) World Health Organization. *Obesidad y Sobrepeso*. Geneve: WHO; 2012. Report No.: Fact Sheet no.311.
- (28) Sassi F. *Obesity Update 2012. Obesity and the Economics of Prevention. Fit not Fat*. 2012.
- (29) Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 2002 November;187(5):1189-93.
- (30) LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD, Varner MW. Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. *Am J Obstet Gynecol* 2005 March;192(3):832-9.
- (31) Yeh J, Shelton JA. Increasing prepregnancy body mass index: analysis of trends and contributing variables. *Am J Obstet Gynecol* 2005 December;193(6):1994-8.
- (32) Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010 January 20;303(3):235-41.
- (33) Ortiz M, Alvarez-Dardet C. Informe de la epidemiología de la obesidad y las políticas públicas para su prevención. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición; 2009.
- (34) Shin JA, Yoon KH. The effect of parental transmission of diabetes on the development of gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2010 September;25(3):237-8.
- (35) Herman WH, Zimmet P. Type 2 diabetes: an epidemic requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care* 2012 May;35(5):943-4.

- (36) 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.
- (37) 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.
- (38) 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.
- (39) Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000 July;106(2):165-9.
- (40) Mantozoros C, Serdy S. Insulin Action. 2012. Up to Date.
Ref Type: Online Source
- (41) Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002 October;19(1):43-55.
- (42) Sullivan EL, Grove KL. Metabolic imprinting in obesity. *Forum Nutr* 2010;63:186-94.
- (43) 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.
- (44) 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.
- (45) Catalano PM, Roman NM, Tyzbit ED, Merritt AO, Driscoll P, Amini SB. Weight gain in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1993 April;81(4):523-8.

- (46) Gross AM, Wojnilower DA, Levin RB, Dale J, Richardson P, Davidson PC. Discrimination of blood glucose levels in insulin-dependent diabetics. *Behav Modif* 1983 July;7(3):369-82.
- (47) Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010 September;140(3):365-71.
- (48) Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 August;67(2):341-7.
- (49) Fang Q, Xiang K, Lu J. [The mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) induced insulin resistance by variation in promoter region of TNF-alpha gene]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999 May;79(5):343-5.
- (50) 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.
- (51) 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.
- (52) 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.
- (53) 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.
- (54) Sivan E, Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. *Curr Diab Rep* 2003 August;3(4):319-22.

-
- (55) Lupi R, Del GS, Fierabracci V, Marselli L, Novelli M, Patane G, Boggi U, Mosca F, Piro S, Del PS, Marchetti P. Lipotoxicity in human pancreatic islets and the protective effect of metformin. *Diabetes* 2002 February;51 Suppl 1:S134-S137.
- (56) Di CG, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, Cuccuru I, Pellegrini G, Chatzianagnostou K, Boldrini A, Del PS. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2005 January;22(1):21-5.
- (57) 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.
- (58) Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 2000 January;21(1):14-22.
- (59) Illsley NP. Placental glucose transport in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000 March;43(1):116-26.
- (60) Bibee KP, Illsley NP, Moley KH. Asymmetric syncytial expression of GLUT9 splice variants in human term placenta and alterations in diabetic pregnancies. *Reprod Sci* 2011 January;18(1):20-7.
- (61) Desoye G, Hauguel-De MS. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007 July;30 Suppl 2:S120-S126.
- (62) Ruiz-Gutierrez V, Montero E, Villar J. Determination of fatty acid and triacylglycerol composition of human adipose tissue. *J Chromatogr* 1992 October 23;581(2):171-8.
- (63) 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.

- (64) Elliott JA. The effect of pregnancy on the control of lipolysis in fat cells isolated from human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1975 April;5(2):159-63.
- (65) Sacks FM, Walsh BW. Sex hormones and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994 June;5(3):236-40.
- (66) Herrera E, Amusquivar E, Lopez-Soldado I, Ortega H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006;65 Suppl 3:59-64.
- (67) Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 April;64(4):704-12.
- (68) Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 August;82(8):2483-91.
- (69) 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.
- (70) 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.
- (71) 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.
- (72) 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.

-
- (73) 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.
- (74) 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.
- (75) 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.
- (76) 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.
- (77) Rajasingam D, Seed PT, Briley AL, Shennan AH, Poston L. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2009 April;200(4):395-9.
- (78) Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 September;87(9):4231-7.
- (79) Dube E, Gravel A, Martin C, Desparois G, Moussa I, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguere Y, Masse A, Lafond J. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod* 2012 July;87(1):14, 1-14,11.
- (80) Vahratian A, Misra VK, Trudeau S, Misra DP. Prepregnancy body mass index and gestational age-dependent changes in lipid levels during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010 July;116(1):107-13.

- (81) Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 September;287(3):E472-E479.
- (82) 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.
- (83) 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.
- (84) 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.
- (85) 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.
- (86) 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.
- (87) 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.
- (88) Schaefer-Graf UM, Kleinwechter H. Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2006 August;2(3):343-52.
- (89) 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.
- (90) Matorras R, Ruiz JI, Perteagudo L, Barbazan MJ, Diaz A, Valladolid A, Sanjurjo P. Longitudinal study of fatty acids in plasma and erythrocyte phospholipids during pregnancy. *J Perinat Med* 2001;29(4):293-7.
- (91) Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, Hornstra G. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997 April;51(4):232-42.
- (92) Vlaardingerbroek H, Hornstra G. Essential fatty acids in erythrocyte phospholipids during pregnancy and at delivery in mothers and their neonates: comparison with plasma phospholipids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004 December;71(6):363-74.
- (93) Stewart F, Rodie VA, Ramsay JE, Greer IA, Freeman DJ, Meyer BJ. Longitudinal assessment of erythrocyte fatty acid composition throughout pregnancy and post partum. *Lipids* 2007 April;42(4):335-44.
- (94) Al MD, van Houwelingen AC, Kester AD, Hasaart TH, de Jong AE, Hornstra G. Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and their relationship to the neonatal essential fatty acid status. *Br J Nutr* 1995 July;74(1):55-68.
- (95) Vlaardingerbroek H, Hornstra G. Essential fatty acids in erythrocyte phospholipids during pregnancy and at delivery in mothers and their neonates: comparison with plasma phospholipids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004 December;71(6):363-74.
- (96) Burdge GC, Sherman RC, Ali Z, Wootton SA, Jackson AA. Docosahexaenoic acid is selectively enriched in plasma phospholipids during pregnancy in Trinidadian women--results of a pilot study. *Reprod Nutr Dev* 2006 January;46(1):63-7.

- (97) De Vriese SR, Dhont M, Christophe AB. FA composition of cholesteryl esters and phospholipids in maternal plasma during pregnancy and at delivery and in cord plasma at birth. *Lipids* 2003 January;38(1):1-7.
- (98) Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, Hornstra G. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997 April;51(4):232-42.
- (99) Astorg P, Bertrais S, Laporte F, Arnault N, Estaquio C, Galan P, Favier A, Hercberg S. Plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids as biomarkers of their dietary intakes: a cross-sectional study within a cohort of middle-aged French men and women. *Eur J Clin Nutr* 2008 October;62(10):1155-61.
- (100) Hodge AM, Simpson JA, Gibson RA, Sinclair AJ, Makrides M, O'Dea K, English DR, Giles GG. Plasma phospholipid fatty acid composition as a biomarker of habitual dietary fat intake in an ethnically diverse cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007 July;17(6):415-26.
- (101) Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr* 2007 July;86(1):74-81.
- (102) De Vriese SR, Matthys C, De HS, De BG, Dhont M, Christophe AB. Maternal and umbilical fatty acid status in relation to maternal diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002 December;67(6):389-96.
- (103) Parra MS, Schnaas L, Meydani M, Perroni E, Martinez S, Romieu I. Erythrocyte cell membrane phospholipid levels compared against reported dietary intakes of polyunsaturated fatty acids in pregnant Mexican women. *Public Health Nutr* 2002 December;5(6A):931-7.
- (104) Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Sasieta M, Ruiz JI. Long chain W3 polyunsaturated fatty acids and lipid pattern in the mother and the newborn infant. *J Perinat Med* 1998;26(4):313-9.

- (105) 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.
- (106) 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.
- (107) 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.
- (108) 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.
- (109) 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.
- (110) Giron MD, Sanchez F, Hortelano P, Periago JL, Suarez MD. Effects of dietary fatty acids on lipid metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism* 1999 April;48(4):455-60.
- (111) 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.
- (112) 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.

- (113) 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.
- (114) 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.
- (115) 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.
- (116) 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.
- (117) 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.
- (118) 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.
- (119) 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.
- (120) 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.

- (121) 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.
- (122) 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.
- (123) 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.
- (124) 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.
- (125) 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.
- (126) 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.
- (127) 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.
- (128) Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 August;297(2):E271-E288.
- (129) 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.

- (130) 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.
- (131) 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.
- (132) MacDonald JI, Sprecher H. Phospholipid fatty acid remodeling in mammalian cells. *Biochim Biophys Acta* 1991 July 9;1084(2):105-21.
- (133) 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.
- (134) 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.
- (135) 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.
- (136) 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.
- (137) 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.
- (138) 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.

-
- (139) 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.
- (140) 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.
- (141) Bildirici I, Roh CR, Schaiff WT, Lewkowski BM, Nelson DM, Sadovsky Y. The lipid droplet-associated protein adipophilin is expressed in human trophoblasts and is regulated by peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma/retinoid X receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 December;88(12):6056-62.
- (142) Cunningham P, McDermott L. Long chain PUFA transport in human term placenta. *J Nutr* 2009 April;139(4):636-9.
- (143) Zhu MJ, Ma Y, Long NM, Du M, Ford SP. Maternal obesity markedly increases placental fatty acid transporter expression and fetal blood triglycerides at midgestation in the ewe. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010 November;299(5):R1224-R1231.
- (144) Jones HN, Woollett LA, Barbour N, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. *FASEB J* 2009 January;23(1):271-8.
- (145) Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004 December;58(12):1559-70.
- (146) 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.
- (147) 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.

- (148) 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.
- (149) 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.
- (150) 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.
- (151) Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009 June;91(6):791-5.
- (152) 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.
- (153) Kinsella JE. Lipids, membrane receptors, and enzymes: effects of dietary fatty acids. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990 September;14(5 Suppl):200S-17S.
- (154) Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients* 2011 May;3(5):529-54.
- (155) 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.
- (156) Al MD, Hornstra G, van der Schouw YT, Bulstra-Ramakers MT, Huisjes HJ. Biochemical EFA status of mothers and their neonates after normal pregnancy. *Early Hum Dev* 1990 December;24(3):239-48.

- (157) 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.
- (158) Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 November;93(11 Suppl 1):S64-S73.
- (159) Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, Hauguel-De MS. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* 2008 March;29(3):274-81.
- (160) Stewart FM, Freeman DJ, Ramsay JE, Greer IA, Caslake M, Ferrell WR. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 March;92(3):969-75.
- (161) Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, Mora-Martinez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 April;80(1):8-15.
- (162) Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeve HS. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia* 2006 June;49(6):1292-302.
- (163) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 May;86(5):1930-5.
- (164) Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003 August;26(8):2442-50.
- (165) Wiecek A, Adamczak M, Chudek J. Adiponectin--an adipokine with unique metabolic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2007 April;22(4):981-8.

- (166) Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 February;290(2):E326-E333.
- (167) Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep* 2005 August;5(4):278-81.
- (168) Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 January;76(1):2-11.
- (169) Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De MS. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006 July;49(7):1677-85.
- (170) Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 March;66(3):447-53.
- (171) Park S, Kim MY, Baik SH, Woo JT, Kwon YJ, Daily JW, Park YM, Yang JH, Kim SH. Gestational diabetes is associated with high energy and saturated fat intakes and with low plasma visfatin and adiponectin levels independent of prepregnancy BMI. *Eur J Clin Nutr* 2013 February;67(2):196-201.
- (172) Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, Cotton DB. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005 September;193(3 Pt 2):979-83.
- (173) Fasshauer M, Klein J, Lossner U, Paschke R. Negative regulation of adipose-expressed galectin-12 by isoproterenol, tumor necrosis factor alpha, insulin and dexamethasone. *Eur J Endocrinol* 2002 October;147(4):553-9.

- (174) Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 September;69(3):407-11.
- (175) Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 May;89(5):2306-11.
- (176) Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000 September;143(3):293-311.
- (177) Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Court. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci* 1999 November 18;892:25-44.
- (178) Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 March;77(3):278-83.
- (179) Hauguel-De MS, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006 June;194(6):1537-45.
- (180) Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009 October;16(10):921-37.
- (181) Misra VK, Trudeau S. The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* 2011 February;19(2):416-21.
- (182) Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 January 18;409(6818):307-12.

- (183) Flier JS. Diabetes. The missing link with obesity? *Nature* 2001 January 18;409(6818):292-3.
- (184) Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Estrada E, Seip R, Orlova C, Mantzoros CS. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 October;88(10):4848-56.
- (185) Jansson N, Nilsefelt A, Gellerstedt M, Wennergren M, Rossander-Hulthen L, Powell TL, Jansson T. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight. *Am J Clin Nutr* 2008 June;87(6):1743-9.
- (186) Lobo TF, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, Mattar R, Daher S. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *J Reprod Immunol* 2013 March;97(1):120-7.
- (187) Kim SJ, Nian C, McIntosh CH. Resistin is a key mediator of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulation of lipoprotein lipase (LPL) activity in adipocytes. *J Biol Chem* 2007 November 23;282(47):34139-47.
- (188) Higgins L, Greenwood SL, Wareing M, Sibley CP, Mills TA. Obesity and the placenta: A consideration of nutrient exchange mechanisms in relation to aberrant fetal growth. *Placenta* 2011 January;32(1):1-7.
- (189) Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med* 2005 June;22(6):775-81.
- (190) Moore LL, Singer MR, Bradley ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology* 2000 November;11(6):689-94.

-
- (191) 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.
- (192) Hawdon JM. Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and how can we minimise them? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 February;25(1):91-104.
- (193) Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003 October;102(4):857-68.
- (194) Langer O, Conway DL. Level of glycemia and perinatal outcome in pregestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2000 January;9(1):35-41.
- (195) Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Hum Reprod Update* 2010 May;16(3):255-75.
- (196) Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Curtis KM. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007 September;197(3):223-8.
- (197) Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, Curtis KM. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev* 2007 September;8(5):385-94.
- (198) Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 April;15(2):70-6.
- (199) Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008 September;90(3):714-26.

- (200) Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009 February 11;301(6):636-50.
- (201) Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011 February;25(1):25-36.
- (202) Martínez de Villarreal L. Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. *Medicina Universitaria* 2008;108-13.
- (203) Kral JG. Preventing and treating obesity in girls and young women to curb the epidemic. *Obes Res* 2004 October;12(10):1539-46.
- (204) Harrap SB. Genetics of coronary disease: beginning the long journey. *Lancet* 1994 October 1;344(8927):901-2.
- (205) Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994 July 16;344(8916):169-71.
- (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) Hall JG. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin Genet* 2007 August;72(2):67-73.
- (209) Druet C, Ong KK. Early childhood predictors of adult body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008 June;22(3):489-502.
- (210) Pettitt DJ, Jovanovic L. Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: the U-shaped curve. *Curr Diab Rep* 2001 August;1(1):78-81.

-
- (211) ROSE G. FAMILIAL PATTERNS IN ISCHAEMIC HEART DISEASE. Br J Prev Soc Med 1964 April;18:75-80.
- (212) Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? Br J Prev Soc Med 1977 June;31(2):91-5.
- (213) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986 May 10;1(8489):1077-81.
- (214) Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. Br Med J (Clin Res Ed) 1987 July 11;295(6590):83-6.
- (215) Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993 April 10;341(8850):938-41.
- (216) Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. J Epidemiol Community Health 1992 February;46(1):8-11.
- (217) Moreno J.M, Dalamau J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo:¿algo más que una hipótesis? Acta Pediatrica Española 2001;59:573-81.
- (218) 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.
- (219) PEDERSEN J. Course of diabetes during pregnancy. Acta Endocrinol (Copenh) 1952 April;9(4):342-64.
- (220) 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.

- (221) 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.
- (222) 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.
- (223) Armitage JA, Poston L, Taylor PD. Developmental origins of obesity and the metabolic syndrome: the role of maternal obesity. *Front Horm Res* 2008;36:73-84.
- (224) Barker DJ. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 April;99(4):275-6.
- (225) Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005 January;81(1):51-9.
- (226) 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.
- (227) Liang C, Oest ME, Prater MR. Intrauterine exposure to high saturated fat diet elevates risk of adult-onset chronic diseases in C57BL/6 mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009 October;86(5):377-84.
- (228) Tamashiro KL, Terrillion CE, Hyun J, Koenig JI, Moran TH. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes* 2009 May;58(5):1116-25.
- (229) Yan X, Zhu MJ, Xu W, Tong JF, Ford SP, Nathanielsz PW, Du M. Up-regulation of Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB signaling is associated with enhanced adipogenesis and insulin resistance in fetal skeletal muscle of obese sheep at late gestation. *Endocrinology* 2010 January;151(1):380-7.

- (230) Bayol SA, Farrington SJ, Stickland NC. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. *Br J Nutr* 2007 October;98(4):843-51.
- (231) Minge CE, Bennett BD, Norman RJ, Robker RL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality. *Endocrinology* 2008 May;149(5):2646-56.
- (232) Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM. Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 February;294(2):R528-R538.
- (233) Bayol SA, Simbi BH, Stickland NC. A maternal cafeteria diet during gestation and lactation promotes adiposity and impairs skeletal muscle development and metabolism in rat offspring at weaning. *J Physiol* 2005 September 15;567(Pt 3):951-61.
- (234) Bayol SA, Macharia R, Farrington SJ, Simbi BH, Stickland NC. Evidence that a maternal "junk food" diet during pregnancy and lactation can reduce muscle force in offspring. *Eur J Nutr* 2009 February;48(1):62-5.
- (235) Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004 October;104(4):720-6.
- (236) Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006 April 5;295(13):1549-55.
- (237) Kim J, Peterson KE, Scanlon KS, Fitzmaurice GM, Must A, Oken E, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Trends in overweight from 1980 through 2001 among preschool-aged children enrolled in a health maintenance organization. *Obesity (Silver Spring)* 2006 July;14(7):1107-12.

- (238) Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction* 2010 September;140(3):387-98.
- (239) Blair NJ, Thompson JM, Black PN, Becroft DM, Clark PM, Han DY, Robinson E, Waldie KE, Wild CJ, Mitchell EA. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child* 2007 October;92(10):866-71.
- (240) Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-De MS. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care* 2009 June;32(6):1076-80.
- (241) Shields BM, Knight BA, Powell RJ, Hattersley AT, Wright DE. Assessing newborn body composition using principal components analysis: differences in the determinants of fat and skeletal size. *BMC Pediatr* 2006;6:24.
- (242) Reynolds RM, Shiell AW, Osmond C, Phillips DIW, Godfrey KM. Maternal influences on offspring obesity in young adulthood: effects of BMI, parity and pregnancy weight gain. *Journal of developmental Origins of Health and Disease* 1 2009;(Supplement S1):S61-S337.
- (243) Tequeanes AL, Gigante DP, Assuncao MC, Chica DA, Horta BL. Maternal anthropometry is associated with the body mass index and waist:height ratio of offspring at 23 years of age. *J Nutr* 2009 April;139(4):750-4.
- (244) Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Biertho L, Simard S, Kral JG, Marceau P. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 November;94(11):4275-83.
- (245) Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Marceau P. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006 December;118(6):e1644-e1649.

-
- (246) Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol* 2007 April;196(4):322-8.
- (247) Olson CM, Strawderman MS, Dennison BA. Maternal weight gain during pregnancy and child weight at age 3 years. *Matern Child Health J* 2009 November;13(6):839-46.
- (248) Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol* 2008 November;112(5):999-1006.
- (249) Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, Williams G, Najman J, Lawlor DA. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation* 2009 April 7;119(13):1720-7.
- (250) Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1464-70.
- (251) Koupil I, Toivanen P. Social and early-life determinants of overweight and obesity in 18-year-old Swedish men. *Int J Obes (Lond)* 2008 January;32(1):73-81.
- (252) 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.
- (253) 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.

- (254) Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980 December;29(12):1023-35.
- (255) 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.
- (256) 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.
- (257) 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.
- (258) 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.
- (259) 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.
- (260) Cho NH, Silverman BL, Rizzo TA, Metzger BE. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000 May;136(5):587-92.
- (261) 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.
- (262) Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Buhner C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005 July;28(7):1745-50.

- (263) Godfrey KM, Inskip HM, Hanson MA. The long-term effects of prenatal development on growth and metabolism. *Semin Reprod Med* 2011 May;29(3):257-65.
- (264) Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* 2011 May;60(5):1528-34.
- (265) Adamo KB, Ferraro ZM, Brett KE. Can we modify the intrauterine environment to halt the intergenerational cycle of obesity? *Int J Environ Res Public Health* 2012 April;9(4):1263-307.
- (266) Entringer S, Buss C, Swanson JM, Cooper DM, Wing DA, Waffarn F, Wadhwa PD. Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab* 2012;2012:632548.
- (267) Bouret SG. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 March;48 Suppl 1:S31-S38.
- (268) Freeman DJ. Effects of maternal obesity on fetal growth and body composition: implications for programming and future health. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 April;15(2):113-8.
- (269) Kirk SL, Samuelsson AM, Argenton M, Dhonye H, Kalamatianos T, Poston L, Taylor PD, Coen CW. Maternal obesity induced by diet in rats permanently influences central processes regulating food intake in offspring. *PLoS One* 2009;4(6):e5870.
- (270) Martin RJ, Hausman GJ, Hausman DB. Regulation of adipose cell development in utero. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998 December;219(3):200-10.
- (271) Muhlhausler BS, Adam CL, Findlay PA, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition alters development of the appetite-regulating network in the brain. *FASEB J* 2006 June;20(8):1257-9.

- (272) Muhlhausler BS, Duffield JA, McMillen IC. Increased maternal nutrition stimulates peroxisome proliferator activated receptor-gamma, adiponectin, and leptin messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue before birth. *Endocrinology* 2007 February;148(2):878-85.
- (273) Ford SP, Zhang L, Zhu M, Miller MM, Smith DT, Hess BW, Moss GE, Nathanielsz PW, Nijland MJ. Maternal obesity accelerates fetal pancreatic beta-cell but not alpha-cell development in sheep: prenatal consequences. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009 September;297(3):R835-R843.
- (274) Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci (Lond)* 2010 August;119(3):123-9.
- (275) Ogden J, Flanagan Z. Beliefs about the causes and solutions to obesity: a comparison of GPs and lay people. *Patient Educ Couns* 2008 April;71(1):72-8.
- (276) Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, Lane RH. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol* 2008 August;41(2):91-102.
- (277) Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 November 4;105(44):17046-9.
- (278) IADPSG Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups(IADPSG) recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
- (279) Catalano PM, Kirwan JP. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Curr Diab Rep* 2001 August;1(1):71-7.

- (280) 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.
- (281) Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr* 2010 August 21;30:237-55.
- (282) 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.
- (283) 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.
- (284) Rizzo TA, Silverman BL, Metzger BE, Cho NH. Behavioral adjustment in children of diabetic mothers. *Acta Paediatr* 1997 September;86(9):969-74.
- (285) 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.
- (286) 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.
- (287) 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.

- (288) Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984 February;150(2):535-40.
- (289) Altman DG, Chitty LS. Charts of fetal size: 1. Methodology. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 January;101(1):29-34.
- (290) Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 4. Femur length. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 February;101(2):132-5.
- (291) Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 February;101(2):125-31.
- (292) Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 January;101(1):35-43.
- (293) Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979 April 15;133(8):915-22.
- (294) Schaffer H, Staudach A. Doppler-Referenzkurven.Frauenklinik LKA Salzburg. 1997.

Ref Type: Personal Communication

- (295) Carrascosa A, Fernandez JM, Fernandez C, Ferrandez A, Lopez-Siguero JP, Sanchez E, Sobradillo B, Yeste D. Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol Nutr* 2008 December;55(10):484-506.
- (296) 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.
- (297) 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.
- (298) 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.
- (299) 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.
- (300) Stoffel W, Chu F, Ahrens EH. Analysis of long-chain fatty-acids by gas liquid chromatography. *ANALYTICAL CHEMISTRY* 1959;31 (2):307-8.
- (301) Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011 January;34 Suppl 1:S11-S61.
- (302) Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Koebnick C, Roberts CK, Davis JN, Toledo-Corral CM, Shaibi GQ, Goran MI. Parental history and risk of type 2 diabetes in overweight Latino adolescents: a longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2007 October;30(10):2700-5.
- (303) Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995 May;172(5):1459-63.
- (304) 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.
- (305) McIntyre HD, Chang AM, Callaway LK, Cowley DM, Dyer AR, Radaelli T, Farrell KA, Huston-Presley L, Amini SB, Kirwan JP, Catalano PM. Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes Care* 2010 February;33(2):356-60.

- (306) Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care* 2010 March;33(3):577-9.
- (307) 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.
- (308) Hull HR, Thornton JC, Ji Y, Paley C, Rosenn B, Mathews P, Navder K, Yu A, Dorsey K, Gallagher D. Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *Am J Obstet Gynecol* 2011 September;205(3):211-7.
- (309) Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010 September 18;376(9745):984-90.
- (310) 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.
- (311) Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 December;21(6):521-6.
- (312) Higgins MF, Russell NM, Mulcahy CH, Coffey M, Foley ME, McAuliffe FM. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 September;140(1):43-7.
- (313) Kayem G, Grange G, Breart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 November;34(5):566-71.

-
- (314) Scioscia M, Scioscia F, Vimercati A, Caradonna F, Nardelli C, Pinto LR, Selvaggi LE. Estimation of fetal weight by measurement of fetal thigh soft-tissue thickness in the late third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 March;31(3):314-20.
- (315) 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.
- (316) 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.
- (317) Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhner C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004 February;27(2):297-302.
- (318) Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63. London, March 2008. *Diabet Med* 2008 September;25(9):1025-7.
- (319) Patel RR, Peters TJ, Murphy DJ. Prenatal risk factors for Caesarean section. Analyses of the ALSPAC cohort of 12,944 women in England. *Int J Epidemiol* 2005 April;34(2):353-67.
- (320) Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004 September;191(3):969-74.
- (321) Kaiser PS, Kirby RS. Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2001 January;97(1):39-43.

- (322) Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, Smith WC, Bhattacharya S. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women--systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev* 2009 January;10(1):28-35.
- (323) Gauster M, Desoye G, Totsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012 February;12(1):16-23.
- (324) 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* 2012 August;25(8):1348-53.
- (325) 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.
- (326) Kucuk M, Doymaz F. Placental weight and placental weight-to-birth weight ratio are increased in diet- and exercise-treated gestational diabetes mellitus subjects but not in subjects with one abnormal value on 100-g oral glucose tolerance test. *J Diabetes Complications* 2009 January;23(1):25-31.
- (327) Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis MS, Cetin I. Foetal and placental weights in relation to maternal characteristics in gestational diabetes. *Placenta* 2003 April;24(4):343-7.
- (328) 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.
- (329) Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G, Dessole S. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2001 April;46(4):365-70.

- (330) Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Dubiel M, Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2006;34(2):108-10.
- (331) 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.
- (332) Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(11):1-161.
- (333) 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.
- (334) Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003 August;189(2):507-12.
- (335) Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, La TP, Mello G. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001 August;24(8):1319-23.
- (336) Biendicho J, Perez-Gonzalez J, Fabre E. [Intrauterine growth in gestational diabetes]. *An Esp Pediatr* 1988 July;29(1):26-30.
- (337) 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.
- (338) 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.
- (339) 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.
- (340) Valuk J. Factors influencing birth weight in infants of diabetic mothers. *Diabetes* 1986;35:96A.
- (341) Wyse LJ, Jones M, Mandel F. Relationship of glycosylated hemoglobin, fetal macrosomia, and birthweight macrosomia. *Am J Perinatol* 1994 July;11(4):260-2.
- (342) 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.
- (343) Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 December;93(2):185-92.
- (344) Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 December;165(6 Pt 1):1667-72.
- (345) Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999 April;180(4):903-16.

- (346) Yogev Y, Metzger BE, Hod M. Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus: Impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 April;14(2):94-100.
- (347) 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.
- (348) 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.
- (349) Palinski W. Maternal-fetal cholesterol transport in the placenta: good, bad, and target for modulation. *Circ Res* 2009 March 13;104(5):569-71.
- (350) Napoli C, Ambrosio G, Palumbo G, Elia PP, Chiariello M. [Human low-density lipoproteins are peroxidized by free radicals via chain reactions triggered by the superoxide radical]. *Cardiologia* 1991 July;36(7):527-32.
- (351) 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.
- (352) 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.
- (353) 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.

- (354) Gordon MC. Fisiología Materna En el Embarazo. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. OBSTETRICIA. 1ª ed. MarbanGabbe,S.G.; Niebyl,J,R.; Simpson,J,L.; 2004. p. 63-91.
- (355) Ezimokhai M, Davison JM, Philips PR, Dunlop W. Non-postural serial changes in renal function during the third trimester of normal human pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1981 May;88(5):465-71.
- (356) Carter J. Liver function in normal pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1990 November;30(4):296-302.
- (357) Briese V, Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U. Morbid obesity: pregnancy risks, birth risks and status of the newborn. Homo 2010 February;61(1):64-72.
- (358) Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol 2012 July;158(1):3-15.
- (359) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Koyama T, Akaishi R, Ishikawa S, Takeda M, Nishida R, Araki N, Minakami H. Antithrombin activity, platelet count, hemoglobin concentration and hematocrit value determined immediately before vaginal delivery among healthy women. Hokkaido Igaku Zasshi 2012 August;87(4-5):141-6.
- (360) Lim W. Using low molecular weight heparin in special patient populations. J Thromb Thrombolysis 2010 February;29(2):233-40.
- (361) Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. Diabetes Care 2003 August;26(8):2244-9.
- (362) Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, Chung YF, Jong SB, Su JH. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. Acta Obstet Gynecol Scand 2004 February;83(2):165-9.

- (363) Kajantie E, Hytinantti T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 August;89(8):4031-6.
- (364) Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 October;61(4):418-23.
- (365) Mantzoros C, Petridou E, Alexe DM, Skalkidou A, Dessypris N, Papatoma E, Salvanos H, Shetty G, Gavrilu A, Kedikoglou S, Chrousos G, Trichopoulos D. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol* 2004 December;151(6):741-6.
- (366) Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, Kanety H. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 December;88(12):5656-60.
- (367) Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 1998;50(5):276-83.
- (368) Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 May;178(5):1010-5.
- (369) Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999 August;16(8):656-62.
- (370) McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2006 March;22(2):131-8.

- (371) Simmons D, Breier BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinular axis in offspring. *Diabetes Care* 2002 September;25(9):1539-44.
- (372) Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* 2008 April 20;121(8):701-5.
- (373) Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2004 March;103(3):519-25.
- (374) Christou H, Serdy S, Mantzoros CS. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. *Semin Reprod Med* 2002 May;20(2):123-30.
- (375) Smith JT, Waddell BJ. Leptin distribution and metabolism in the pregnant rat: transplacental leptin passage increases in late gestation but is reduced by excess glucocorticoids. *Endocrinology* 2003 July;144(7):3024-30.
- (376) Wyrwoll CS, Mark PJ, Waddell BJ. Directional secretion and transport of leptin and expression of leptin receptor isoforms in human placental BeWo cells. *Mol Cell Endocrinol* 2005 September 28;241(1-2):73-9.
- (377) Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006 February;74(2):218-29.
- (378) Hoggard N, Haggarty P, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans* 2001 May;29(Pt 2):57-63.
- (379) Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 March;88(3):1394-7.

- (380) Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, Pineles BL, Friel LA, Espinoza J, Goncalves L, Santolaya J, Gomez R, Hong JS, Edwin S, Soto E, Richani K, Mazor M, Hassan SS. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2007;35(6):513-21.
- (381) Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2009 April;25(4):258-63.
- (382) Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabate M, Broch M, Fernandez-Real JM, Simon I. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol* 2008 February;158(2):173-8.
- (383) Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005 September;186(3):457-65.
- (384) Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000 June 8;67(3):291-300.
- (385) Mukaida N, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF/MCP-1), chemokines essentially involved in inflammatory and immune reactions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998 March;9(1):9-23.
- (386) Blackburn S. Cytokines in the perinatal and neonatal periods: selected aspects. *J Perinat Neonatal Nurs* 2008 July;22(3):187-90.
- (387) Blackburn S. Cytokines in the perinatal and neonatal periods: selected aspects. *J Perinat Neonatal Nurs* 2008 July;22(3):187-90.

- (388) Saito S. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol* 2000 July;47(2):87-103.
- (389) Erlebacher A, Zhang D, Parlow AF, Glimcher LH. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss induced by activation of the innate immune system. *J Clin Invest* 2004 July;114(1):39-48.
- (390) Farina L, Winkelmann C. A review of the role of proinflammatory cytokines in labor and noninfectious preterm labor. *Biol Res Nurs* 2005 January;6(3):230-8.
- (391) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 February 26;365(9461):785-99.
- (392) Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol* 2008 October;79(1):50-7.
- (393) De Jongh RF, Bosmans EP, Puylaert MJ, Ombelet WU, Vandeput HJ, Berghmans RA. The influence of anaesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 August;41(7):853-60.
- (394) Vassiliadis S, Ranella A, Papadimitriou L, Makrygiannakis A, Athanassakis I. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators Inflamm* 1998;7(2):69-72.
- (395) Garcia-Rodriguez CE, Olza J, Aguilera CM, Mesa MD, Miles EA, Noakes PS, Vlachava M, Kremmyda LS, Diaper ND, Godfrey KM, Calder PC, Gil A. Plasma inflammatory and vascular homeostasis biomarkers increase during human pregnancy but are not affected by oily fish intake. *J Nutr* 2012 July;142(7):1191-6.
- (396) Makhseed M, Raghupathy R, El-Shazly S, Azizieh F, Al-Harmi JA, Al-Azemi MM. Pro-inflammatory maternal cytokine profile in preterm delivery. *Am J Reprod Immunol* 2003 May;49(5):308-18.

- (397) Mondestin-Sorrentino M, Smulian JC, Vintzileos AM, Sorrentino D, Ananth CV, Sharma S, Hanna NN. Variations in cervical IL-10 and IL-8 concentrations throughout gestation in normal pregnancies. *Am J Reprod Immunol* 2007 June;57(6):482-7.
- (398) Lopez-Tinoco C, Roca M, Fernandez-Deudero A, Garcia-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, Bartha JL. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine* 2012 April;58(1):14-9.
- (399) Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta* 2003 April;24 Suppl A:S33-S46.
- (400) Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth--a review. *Placenta* 2002 April;23 Suppl A:S28-S38.
- (401) Ghebremeskel K, Min Y, Crawford MA, Nam JH, Kim A, Koo JN, Suzuki H. Blood fatty acid composition of pregnant and nonpregnant Korean women: red cells may act as a reservoir of arachidonic acid and docosahexaenoic acid for utilization by the developing fetus. *Lipids* 2000 May;35(5):567-74.
- (402) Bitsanis D, Crawford MA, Moodley T, Holmsen H, Ghebremeskel K, Djahanbakhch O. Arachidonic acid predominates in the membrane phosphoglycerides of the early and term human placenta. *J Nutr* 2005 November;135(11):2566-71.
- (403) Muhlhausler BS, Ailhaud GP. Omega-6 polyunsaturated fatty acids and the early origins of obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013 February;20(1):56-61.
- (404) Gil-Sanchez A, Larque E, Demmelmair H, Acien MI, Faber FL, Parrilla JJ, Koletzko B. Maternal-fetal in vivo transfer of [¹³C]docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutr* 2010 July;92(1):115-22.

- (405) Haggarty P, Ashton J, Joynson M, Abramovich DR, Page K. Effect of maternal polyunsaturated fatty acid concentration on transport by the human placenta. *Biol Neonate* 1999;75(6):350-9.
- (406) Larque E, Demmelmair H, Berger B, Hasbargen U, Koletzko B. In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. *J Lipid Res* 2003 January;44(1):49-55.
- (407) Campbell FM, Clohessy AM, Gordon MJ, Page KR, Dutta-Roy AK. Uptake of long chain fatty acids by human placental choriocarcinoma (BeWo) cells: role of plasma membrane fatty acid-binding protein. *J Lipid Res* 1997 December;38(12):2558-68.
- (408) van Houwelingen AC, Puls J, Hornstra G. Essential fatty acid status during early human development. *Early Hum Dev* 1992 December;31(2):97-111.
- (409) Dobbing J, Sands J. Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 1979 March;3(1):79-83.
- (410) Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980 June;4(2):121-9.
- (411) Clandinin MT, Chappell JE, Heim T, Swyer PR, Chance GW. Fatty acid utilization in perinatal de novo synthesis of tissues. *Early Hum Dev* 1981 September;5(4):355-66.
- (412) Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994 August;60(2):189-94.
- (413) Al MD, Badart-Smook A, von Houwelingen AC, Hasaart TH, Hornstra G. Fat intake of women during normal pregnancy: relationship with maternal and neonatal essential fatty acid status. *J Am Coll Nutr* 1996 February;15(1):49-55.

- (414) Larque E, Demmelmair H, Berger B, Hasbargen U, Koletzko B. In vivo investigation of the placental transfer of (13)C-labeled fatty acids in humans. *J Lipid Res* 2003 January;44(1):49-55.
- (415) Montgomery C, Speake BK, Cameron A, Sattar N, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation and fetal accretion. *Br J Nutr* 2003 July;90(1):135-45.
- (416) Sanjurjo P, Ruiz-Sanz JI, Jimeno P, Aldamiz-Echevarria L, Aquino L, Matorras R, Esteban J, Banque M. Supplementation with docosahexaenoic acid in the last trimester of pregnancy: maternal-fetal biochemical findings. *J Perinat Med* 2004;32(2):132-6.
- (417) Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003 March;101(3):469-79.
- (418) 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.
- (419) Miles EA, Noakes PS, Kremmyda LS, Vlachava M, Diaper ND, Rosenlund G, Urwin H, Yaqoob P, Rossary A, Farges MC, Vasson MP, Liaset B, Froyland L, Helmersson J, Basu S, Garcia E, Olza J, Mesa MD, Aguilera CM, Gil A, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Calder PC. The Salmon in Pregnancy Study: study design, subject characteristics, maternal fish and marine n-3 fatty acid intake, and marine n-3 fatty acid status in maternal and umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr* 2011 December;94(6 Suppl):1986S-92S.
- (420) Otto SJ, van Houwelingen AC, Hornstra G. The effect of supplementation with docosahexaenoic and arachidonic acid derived from single cell oils on plasma and erythrocyte fatty acids of pregnant women in the second trimester. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000 November;63(5):323-8.

- (421) van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, Simonis MM, Boris J, Olsen SF, Secher NJ. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr* 1995 November;74(5):723-31.
- (422) Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, Georgieff MK, Markley LA, Kerling EH, Shaddy DJ. DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013 April;97(4):808-15.
- (423) 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.
- (424) Rogers LK, Valentine CJ, Keim SA. DHA supplementation: Current implications in pregnancy and childhood. *Pharmacol Res* 2013 April;70(1):13-9.
- (425) Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007 November;98(5):873-7.

ANEXOS

ANEXO I

Índice de Tablas

Tabla 1	Diagnóstico de DMG utilizando la prueba de tolerancia con 100 g de glucosa oral.	16
Tabla 2	Clasificación de Obesidad.	18
Tabla 3	Principales acciones de la insulina en el metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas.	22
Tabla 4	Adipoquinas en obesidad materna comparada con delgadas no embarazadas.	48
Tabla 5	Riesgo de resultados gestacionales adversos en gestantes con diferentes tipos de diabetes, obesidad y sobrepeso versus embarazos normales.	50
Tabla 6	Datos clínicos de la madre.	85
Tabla 7	Ecografía reclutamiento y parto (biometría fetal, doppler uterino, placentario y fetal).	92
Tabla 8	Otras determinaciones bioquímicas maternas en suero materno (reclutamiento y parto) y del recién nacido (sangre de cordón-vena umbilical).	111
Tabla 9	Hemograma de la madre en el momento del reclutamiento y parto.	113
Tabla 10	Coagulación de la madre en el momento del reclutamiento y parto.	114
Tabla 11	Marcadores de daño endotelial en suero materno (reclutamiento y parto) y del recién nacido (sangre de cordón-vena umbilical).	118
Tabla 12	Porcentaje de ácidos grasos en los lípidos totales del plasma materno en el momento del reclutamiento.	119-20
Tabla 13	Porcentaje de ácidos grasos en los lípidos totales del plasma materno en el momento del parto, del tejido placentario y del plasma de la vena umbilical.	127-28

Índice de Figuras

Figura 1	Prevalencia de la diabetes gestacional en Europa.	15
Figura 2	Tasas de sobrepeso y obesidad en países de la OCDE 2012.	18
Figura 3	Vías metabólicas intracelulares de la glucosa.	20
Figura 4	Representación esquemática del receptor de insulina.	21
Figura 5	Representación esquemática de un islote de Langerhans.	23
Figura 6	Adaptaciones del metabolismo materno durante el embarazo.	24
Figura 7	Distribución placentaria de los transportadores GLUT.	28
Figura 8	Representación de la relación entre la actividad lipolítica del tejido graso con el metabolismo lipoproteico al final de la gestación.	30
Figura 9	Composición relativa de ácidos grasos (% del total de ácidos grasos) de la fracción fosfolipídica del plasma venoso materno a lo largo de la gestación, (M) materno, (U) plasma venoso umbilical en el parto, y plasma venoso materno 6 meses tras el parto.	34
Figura 10	Captación placentaria de ácidos grasos.	38
Figura 11	Modelo teórico de captación de ácidos grasos.	41
Figura 12	Rutas metabólicas del ácido linoleico (18:2n-6) y α -linolénico (18:3n-3)	43
Figura 13	Teoría de la programación: Hipótesis de Barker.	53
Figura 14	Factores que influyen en la programación de la obesidad.	58
Figura 15	Peso de la madre en el reclutamiento y parto.	86
Figura 16	Índice de masa corporal (IMC) maternos en el reclutamiento y parto.	87
Figura 17	Incremento del peso de la madre durante la gestación.	87
Figura 18	Medida de la cintura de la madre entre reclutamiento y parto.	88
Figura 19	Medida de la cadera de la madre entre reclutamiento y parto.	89
Figura 20	Tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) de la madre en el reclutamiento y parto.	89
Figura 21	Formas de finalización de la gestación.	90
Figura 22	Z-score de diámetro biparietal fetal (DBP) en la ecografía del reclutamiento y previa al parto.	93
Figura 23	Z-score de la circunferencia cefálica (CC) en la ecografía del reclutamiento y previa al parto.	93
Figura 24	Z-score de la Circunferencia abdominal fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto.	94

Figura 25	Z-score de la Longitud del fémur fetal en la ecografía del reclutamiento y previa al parto.	94
Figura 26	Medida ecográfica de la columna máxima de líquido amniótico (pocket) en la ecografía realizada al reclutamiento y previa al parto).	95
Figura 27	Signos de fetopatía diabética.	96
Figura 28	Edad gestacional al nacimiento (semanas de gestación en el momento del parto).	96
Figura 29	Peso del recién nacido.	97
Figura 30	Z-score peso del recién nacido.	97
Figura 31	Índice de masa corporal (Kg/m ²) del recién nacido.	98
Figura 32	Z-score del índice de masa corporal del recién nacido.	98
Figura 33	Longitud (cm) del recién nacido.	99
Figura 34	Z-score de la longitud del recién nacido.	99
Figura 35	Índice nutricional del recién nacido.	100
Figura 36	Índice cintura/cadera del recién nacido.	100
Figura 37	Medida ecográfica del grosor placentario (mm) en el reclutamiento y previa al parto.	101
Figura 38	Peso de la placenta (gr).	102
Figura 39	Relación Peso recién nacido/Peso placenta.	102
Figura 40	Glucosa en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	103
Figura 41	Hemoglobina glicosilada en sangre materna (%) en el reclutamiento y parto.	104
Figura 42	Insulina (μUI/ml) en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	105
Figura 43	Índice HOMA en madres (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	106
Figura 44	Colesterol total en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	107
Figura 45	LDL-Colesterol en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	108

Figura 46	HDL-Colesterol en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	108
Figura 47	Triglicéridos en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	109
Figura 48	Adiponectina en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	115
Figura 49	Leptina en suero materno (reclutamiento y parto) y en sangre de cordón-vena umbilical.	116
Figura 50	Resistina en suero materno (reclutamiento y parto) y sangre de cordón-vena umbilical.	116
Figura 51	Concentración de ácidos grasos totales en suero materno (reclutamiento y parto), en sangre de cordón-vena umbilical. y placenta.	121
Figura 52	Porcentajes de ácidos grasos saturados en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical .	122
Figura 53	Porcentajes de ácidos grasos monoinsaturados en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	122
Figura 54	Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	123
Figura 55	Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-6 en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	123
Figura 56	Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados de la familia n-3 en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	124
Figura 57	Porcentajes de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	125
Figura 58	Porcentajes de ácido graso esencial C18:2 n-6 (ácido linoleico) en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	125
Figura 59	Porcentajes de ácido graso esencial C18:3 n-3 (ácido α -linolénico) en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	126
Figura 60	Porcentajes de ácido dosahexaenoico (DHA) en suero materno, placenta y en sangre de cordón-vena umbilical.	126

ANEXO II

DIETA 2000 Kcal

DESAYUNO

- 200 cc de leche desnatada o dos yogures desnatados.
- 50 gr de pan acompañados de uno de los siguientes alimentos:
 - 20 gr de margarina.
 - 30 gr de jamón de York.
 - 50 gr de jamón serrano magro.
- 2 raciones de fruta.

MEDIA MAÑANA

- 1 ración de fruta o un yogur desnatado.

COMIDA

- Un primer plato a elegir entre:
 - 400 gr de verdura cocida (excepto habas y guisantes).
 - 200 gr de verdura cocida y 100 gr de patata (pesada en crudo).
 - 200 gr de patatas pesadas en crudo (≈ 200 gr cocidas).
 - 50 gr de legumbres pesadas en seco (≈ 125 gr cocidas).
 - 50 gr de arroz pesado en seco (≈ 175 gr cocido).
 - 25 gr de legumbres y 25 gr de arroz.
- Un segundo plato a elegir entre:
 - 2 raciones de carne.
 - 2 y media raciones de pescado.
 - Un huevo y 100 gr de requesón.
- Ensalada con 150 gr de lechuga y 150 gr de tomate.
- Una ración y media de fruta.
- 35 gr de pan.
- Una cucharada y media de aceite (si se precisa).

MERIENDA

- 1 ración de fruta o un yogur desnatado o un vaso de leche desnatada.

CENA

- Un plato a elegir entre:
 - 200 gr de verdura cocida (excepto habas y guisantes) y un huevo duro.
 - 200 gr de patatas pesadas en crudo.
 - Una sopa hecha con caldo poco graso con 30 gr de pasta pesada en seco.
 - Ensalada murciana: 150 gr de tomate, cebolla, medio huevo duro, 20 gr de atún en aceite y 20 gr de aceitunas.
- Un plato a elegir entre:
 - 1 ración y media de carne.
 - 2 raciones de pescado.
 - Una tortilla francesa con 2 claras y 1 yema y 50 gr de jamón serrano magro.
- Una ración y media de fruta.
- 35 gr de pan.
- Una cucharada y media de aceite (si se precisa).

EQUIVALENCIAS

Ración de carne

- 100 gr de pollo.
- 80 gr de ternera, conejo, pavo, lomo de cerdo o jamón serrano sin tocino.
- 50 gr de cordero o del resto del cerdo o embutido.

Ración de pescado

- 150 gr de pescado blanco, sepia, calamar o pulpo.
- 100 gr de pescado azul.

Ración de fruta

- 150 gr de melón, sandía, pomelo.
- 100 gr de manzana, pera, naranja, mandarina, melocotón, albaricoque, ciruela, fresquillas, fresas, kiwi, piña natural, limón.
- 50 gr de plátano, uva, cerezas, higos frescos, chirimoya, nísperos.

OBSERVACIONES:

- 1 Los pesos de los alimentos son de la parte comestible y en crudo, excepto si se especifica otra cosa.
- 2 Sal y agua: permitidos en cantidad normal, si no hay contraindicación médica.
- 3 Se puede tomar libremente: café (con moderación), té, café descafeinado, otras infusiones, zumo de limón y vinagre.
- 4 Bebidas: agua. Bebidas gaseosas: se puede tomar gaseosa natural o bebidas bajas en calorías, pero no son muy aconsejables.
- 5 Se puede utilizar cualquier especia (con moderación).
- 6 Azúcar: Prohibido. Pueden usarse edulcorantes tipo sacarina (con moderación).
- 7 Puede intercambiar la fruta por yogur o leche (un yogur = medio vaso de leche).

ANEXO III

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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	tsp.	_____
Manteca	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	tsp.	_____
Aceite de palma o de coco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____
Aceite de girasol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____
Aceite de oliva	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____
Mayonesa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tbsp.	_____
Otros:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	tsp.	_____
Margarina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	tsp.	_____
Foiegras o paté	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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	por día	por	por	por	por mes	consumo
día		semana	semana	semana		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<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, Lenguado, 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		
Pescado Blanco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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
Pescado medio graso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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
Pescado graso	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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	1-3		
Pistachos, Nueces, Avellanas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 Puñado = 10g	_____
Almendras, Anacardos, Nueces de Macadamia, Castañas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 pieza = 1,5g	_____
Cacahuetes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 Puñado = 10g	_____
Pipas de girasol, semillas de calabaza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<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	0	0	0	0	0	0	0	_____
Filetes de Pollo	0	0	0	0	0	0	0	Pieza = 100g
Pollo asado	0	0	0	0	0	0	0	Pieza = 100g
Pechuga de pavo	0	0	0	0	0	0	0	Rodaja = 30g

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