

DIABETES

GESTACIONAL

Abel Agustín Estrada Paneque
María Gabriela Calle Ortiz
Edgar Alexander Delgado Maldonado
Sindi Gabriela Uyaguari Matute
Cristina Elizabeth Cumbe Martínez
Paulina Maricela Quishpe Llumiquinga



Diseño de carátula: D.I. Yunisley Bruno Díaz
Dirección editorial: PhD. Jorge Luis León González

Sobre la presente edición:
© Editorial EXCED, 2022

ISBN: 978-9942-7055-2-5

Podrá reproducirse, de forma parcial o total el contenido de esta obra, siempre que se haga de forma literal y se mencione la fuente.



Editorial EXCED
Dr. Kennedy Nueva. 2do Callejón 11 A. Manzana 42, Número 26. Guayaquil, Ecuador.
E-mail: editorial@excedinter.com



DIABETES GESTACIONAL

Abel Agustín Estrada Paneque
María Gabriela Calle Ortiz
Edgar Alexander Delgado Maldonado
Sindi Gabriela Uyaguari Matute
Cristina Elizabeth Cumbe Martínez
Paulina Maricela Quishpe Llumiquinga



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN007

CAPÍTULO I.

Diabetes Mellitus gestacional en el ámbito social y de la salud

01

| | |
|--|-----|
| 1.1. Análisis histórico de la Diabetes Mellitus gestacional | 009 |
| 1.2. Diabetes mellitus gestacional | 014 |
| 1.2.1. Etiología | 014 |
| 1.2.2. Fisiopatología | 014 |
| 1.3. Razones fisiopatológicas que favorecen la insulinoresistencia | 016 |
| 1.3.1. Manifestaciones clínicas | 018 |
| 1.3.2. Factores de riesgos | 018 |
| 1.4. Clasificación de la Diabetes gestacional | 019 |

CAPÍTULO II.

Diabetes - SARS COV-1 y SARS COV-2

02

| | |
|---|-----|
| 2.1. Diabetes Mellitus y síndromes respiratorios | 025 |
| 2.2. Diabetes, metformina y SARS-CoV2 | 026 |
| 2.3. Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios mediados por metformina y SARS-CoV-2 | 027 |
| 2.4. Diabetes, SARS CoV-2 y metformina en la microbiota intestinal..... | 029 |

CAPÍTULO III.

Marcadores bioquímicos en el diagnóstico de la diabetes gestacional

03

| | |
|---|-----|
| 3.1. Marcadores bioquímicos en la diabetes gestacional..... | 031 |
| 3.2. Marcadores de resistencia a la insulina en el diagnóstico de la diabetes gestacional | 034 |

| | |
|---|-----|
| 3.3. Marcadores glicémicos en el diagnóstico de la diabetes gestacional | 036 |
| 3.4. Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (β hCG) | 038 |

CAPÍTULO IV.

Tratamiento y nutrición durante el embarazo

04

| | |
|---|-----|
| 4. 1. Nutrición durante el embarazo. Suplementos nutricionales | 043 |
| 4.2. Guías de peso durante la gestación (GPG). Sus antecedentes históricos | 048 |
| 4.3. Recomendaciones respecto a la ganancia de peso total de acuerdo al IMC pre gestacional | 050 |
| 4.4. Tratamiento farmacológico | 052 |
| 4.4.1. Monitoreo del tratamiento | 061 |
| 4.5. Manejo durante el parto | 062 |
| 4.6. Diagnóstico diferencial | 064 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS065

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado donde la mujer en edad fértil experimenta variaciones fisiológicas, psicológicas y físicas que podrían afectar su salud, donde la gestante requiere durante ese tiempo, una atención médica y apoyo emocional (Cavalcante & Bessa, 2020). La Diabetes Mellitus es una patología crónica no transmisible que se caracteriza por la existencia de niveles de glucosa séricos altos (hiperglucemia), producto a un descenso o usencia en la producción de insulina (Pereira dos Santos, 2020). Cerca de 425 millones de adultos son dañados por la Diabetes Mellitus, siendo la causa de alrededor del 80% de las muertes en territorios de bajos y medianos ingresos (Gomes de Morais et al., 2020).

La Diabetes Gestacional (DG) es una patología que se presenta durante el embarazo, identificada principalmente durante el segundo o tercer trimestre del embarazo; momento donde la gonadotropina coriónica humana liberada a nivel placentario tiene una función significativa en el metabolismo de la glucosa (Muche, et al., 2019).

La prevalencia de esta entidad a nivel mundial ha ido en aumento de manera significativa, donde el 14% de los embarazos se ve perjudicado por la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Entre los componentes de riesgos más frecuentes para desarrollar una Diabetes Gestacional están: obesidad, edad materna avanzada, antecedentes de diabetes gestacional en embarazos anteriores, historia familiar en primer grado de diabetes mellitus, antecedentes obstétricos adversos dados por (mortinatos, peso

fetal mayor o igual a 4000 gramos); entre otros (Dias et al., 2018).

Además de presentarse complicaciones maternas y fetales (Padrón et al., 2019). Su examen diagnóstico se realiza entre las 24 y 28 semanas de embarazo, brindando de esta manera la posibilidad de prevenir la enfermedad durante la gestación (Dias et al., 2018); aunque las pruebas diagnósticas para esta patología siguen siendo controversiales, brindando pautas de detección alternativas como el examen de O´Sullivan o como la prueba de tolerancia de la glucosa oral (PTG).

Según la organización Mundial de la Salud (OMS) con 75 gramos de glucosa (Feig et al., 2018). Este examen tiene una sensibilidad del 68%, especificidad de 95% (Font-López, et al., 2018; Párraga-Moreira, et al., 2021).

La actividad física y una estrategia alimenticia correcta a lo largo de la gestación como la alta ingesta de vegetales, frutas, legumbres, entre otros, reduciría considerablemente el riesgo de esta patología con elevada morbilidad perinatal, así como de las complicaciones maternas y fetales (Assaf-Balut et al., 2019). Tener un régimen alimenticio de grasas saturadas y bajo consumo de vegetales, frutas y demás alimentos saludables, originaría en la paciente ser más propensa a sufrir de DG u otras complicaciones en el embarazo, como afecciones en el aparato cardiovascular y obesidad (Assaf-Balut et al., 2018).

Ferreira et al. (2020), manifiestan que “la Diabetes Mellitus Gestacional vaticina un problema de control de la micción o incontinencia urinaria, hasta dos años subsiguiente al parto, inclusive en caso

de cesárea en donde no ocurre una distensión a nivel vaginal o hiperlaxitud ocasionada por la patología muscular diabética gestacional. La incontinencia urinaria reduce extremadamente la calidad de vida de las pacientes, donde secundariamente escenificaría una sobrecarga desde el punto de vista económico destacable para las pacientes como las instituciones hospitalarias. La hiperglucemia y la reducción de la señalización de la insulina son nocivas para el metabolismo de las células musculoesqueléticas y, por cierto, podrían realizar un papel importante en la degeneración y atrofia del músculo pélvico relacionadas a la Diabetes Gestacional”. (pp. 1-2).

CAPÍTULO I.

Diabetes Mellitus gestacional en el ámbito social y de la salud

1.1. Análisis histórico de la Diabetes Mellitus gestacional

Sanchez (2007), refiere en su investigación historia de la diabetes que “en el siglo XV a.C, en los manuscritos se describían las características de la Diabetes Mellitus (DM). La primera alusión escrita que habitualmente se acepta, correspondería al papiro encontrado por el arqueólogo alemán George Ebers en el año 1873, alrededor de las ruinas de Luxor, fechado en el noveno año del reinado de Amenofis I (aprox. 1535 a. C.) previo a la época cristiana. Este papiro se mantiene en la actualidad en la biblioteca de la Universidad de Leipzig (Alemania); en él, está escrito, todo lo que se conocía o se creía saber sobre la medicina.

Es atribuido a un eminente doctor y sacerdote del templo de Imhotep, en él se cuenta la realidad de enfermos que adelgazan, los cuales poseen apetito constante, que orinan en copiosamente y se sienten atormentados por una gran sed; aconsejando como procedimiento terapéutico grasa de ternera, cerveza, hojas de menta y sangre de hipopótamo, ofrendas y sacrificios a los dioses. Hasta que en el año 1679 Tomás Willis hizo una especificación magistral de la diabetes.

A partir de entonces permaneció distinguida por su sintomatología como entidad clínica, al referirse del sabor dulce de la orina (sabor a miel). También en las civilizaciones orientales, muchísimo más avanzadas que las europeas, específicamente en la India es encontrada otra narración, en la obra de Ayur Veda Susruta (Veda: ciencia), donde se explica acerca de una extraña patología, propia de los individuos pudientes, obesos, que ingieren abundante dulce y arroz y su característica más peculiar se apoya en tener la orina pegajosa, con sabor a miel y que agradando poderosamente a las hormigas, por lo cual la llamaron “madhumeha” (orina de miel).

Tal Susruta, el papá de la medicina hindú, explicó la diabetes mellitus, denominándola “enfermedad de los ricos”, llegando inclusive a distinguir una diabetes que se daba en los adolescentes que

conducía al deceso (muerte) y otra que se daba en personas de una determinada edad. Además, explica que esta patología usualmente perjudicaba a diversos miembros en una misma familia. Ha sido Areteo de Capadocia quien durante el siglo II de la época cristiana le otorgó a esta afección el nombre de diabetes, que significa sifón en griego, en referencia a uno de sus signos más llamativos: la velocidad con la que las personas afectadas por esta patología orinaban lo que bebían, sin que el líquido permaneciera un largo tiempo en su organismo.

En la misma etapa Galeno además se refirió a la diabetes, donde creía que era una patología bastante rara, usando términos alternativos como diarrea urinosa y "dypsacus" este último término para enfatizar la extrema sed vinculada a la patología. Ya en el año 1775 Dopson identificó la existencia de glucosa en la orina y el inglés Rollo logró mejoras notables con un sistema rico en proteínas y grasas reducido en hidratos de carbono". (p.1-5).

La DM es considerada una patología tan vieja como nuestra civilización y cultura, los hitos de su historia son considerables y varios de trascendencia importante para la ciencia. Esta indagación histórica tiene como fin, dar una síntesis sobre los primordiales hechos y situaciones por los que ha atravesado la Diabetes Mellitus en el lapso de su historia (Tabla 1).

Tabla 1. Cronología de los estudios más relevantes acerca de la diabetes gestacional.

| AÑO | ESTUDIO | BIBLIOGRAFÍA |
|------|--|---|
| 1824 | Bennewitz (1824), en Berlín, Alemania describió el caso de una mujer con sed intensa y glucosuria recurrente en tres embarazos sucesivos. Uno de sus recién nacidos pesó más de cinco kilogramos. Se emplea por primera vez el término "Diabetes Mellitus Gestacional" por Carrington, Shuman y Reardon. | Bennewitz, H. G. (1824). <i>De Diabete Mellito, Graviditatis Symptomate: Dissertatio Inauguralis Medica</i> . Starck. Carrington, E. R., Shuman, C. R., & Reardon, H. S. (1957). Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. <i>Obstetrics & Gynecology</i> , 9(6), 664-669. |
| 1923 | Reveno WS en USA y Graham G en Inglaterra utilizaron por primera vez la administración de insulina en gestantes diabéticas. | Reveno, W. S. (1923). Insulin in diabetic coma, complicating pregnancy. <i>Journal of the American Medical Association</i> , 81(25), 2101-2102. Graham, G. (1924). A case of diabetes mellitus complicated by pregnancy, treated with insulin |
| 1964 | Se establecen criterios para la interpretación de la Curva de Tolerancia Glucosada Oral (CTGO) en el embarazo por O'Sullivan y Mahan (1964). Las cifras establecidas por O'Sullivan y Mahan fueron: Ayunas 90 mg/dl, 1 hora 165 mg/dl, 2 horas 145 mg/dl y 3 horas 125 mg/dl. Su interpretación fue la siguiente: Dos o más valores iguales o mayores que estas cifras es criterio para diagnosticar Diabetes Gestacional. | O'Sullivan, J. B., & Mahan, C. M. (1964). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. <i>Diabetes</i> , 13, 278-285. |

| | | |
|------|---|---|
| 1973 | El American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG) recomienda usar los criterios de O'Sullivan (1973) o los de Mestman. | O'Sullivan, J. B., Mahan, C. M., Charles, D., & Dandrow, R. V. (1973). Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> , 116(7), 895-900. Gabbe, S. G., Mestman, J. H., Freeman, R. K., Anderson, G. V., & Lowensohn, R. I. (1977). Management and outcome of class A diabetes mellitus. <i>American journal of obstetrics and gynecology</i> , 127(5), 465-469. |
| 1979 | Coetzee & Jackson (1979), en Sudáfrica administraron por primera vez la metformina en la Diabetes Gestacional. El National Diabetes Data Group (1979) define la Diabetes Gestacional enmarcada dentro de una clasificación de la Diabetes Mellitus en general. "Esta clase la restringe a embarazadas en quienes el inicio o el reconocimiento de la diabetes o la intolerancia a la glucosa que se genera durante el embarazo". | Gabbe, S. G., Mestman, J. H., Freeman, R. K., Anderson, G. V., & Lowensohn, R. I. (1977). Management and outcome of class A diabetes mellitus. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> , 127(5), 465-469. National Diabetes Data Group. (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. <i>diabetes</i> , 28(12), 1039-1M057. Harris, M. I., Boyko, E. J., Cowie, C. C., Dorman, J. S., Everhart, J. E., Herman, W. H., ... & Stern, M. P. (1979). National Diabetes Data Group. <i>Diabetes</i> , 28, 1039-1057. |
| 1985 | En el segundo Taller Internacional sobre Diabetes Gestacional, se recomienda la pesquisa de esta con 50 gramos de glucosa. | Langer, O., Brustman, L., Anyaegbunam, A., & Mazze, R. (1987). The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> , 157(3), 758-763. Langer, O., Brustman, L., Anyaegbunam, A., & Mazze, R. (1988). The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. <i>International Journal of Gynecology & Obstetrics</i> , 27(2), 316-316. |
| 1987 | La American Diabetes Association (ADA), recomienda la pesquisa de Diabetes Gestacional en las gestantes con 30 años o más, como también en aquellas con una edad menor, pero con presencia de factores de riesgo. | Langer, O., Brustman, L., Anyaegbunam, A., & Mazze, R. (1987). The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> , 157(3), 758-763. Langer, O., Brustman, L., Anyaegbunam, A., & Mazze, R. (1988). The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. <i>International Journal of Gynecology & Obstetrics</i> , 27(2), 316-316. |
| 2000 | Langer, et al. (2000), utilizan la glibenclamida como terapéutica por primera ocasión a pacientes con Diabetes Mellitus Gestacional. | Langer, O., Conway, D. L., Berkus, M. D., Xenakis, E. M. J., & Gonzales, O. (2000). A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. <i>New England Journal of Medicine</i> , 343(16), 1134-1138. |

Otras investigaciones destacadas sobre Diabetes Gestacional:

Estudio HAPO: como el principal objetivo del diagnóstico y tratamiento de la DG es la prevención de morbilidad perinatal, se diseñó el Estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome). Su primera publicación constató, que la relación de los niveles de glucemia materna (basal) tras una sobrecarga oral de glucosa con la morbilidad neonatal es continua. El estudio HAPO se diseñó para evaluar la relación entre la curva de tolerancia glucosada y los eventos adversos del embarazo (HAPO Study Cooperative Research Group, 2002, 2009; Metzger & Lowe 2008).

Este estudio observacional realizado en cinco años, se investigaron aproximadamente 25.000 gestantes entre el segundo y tercer trimestre del embarazo (24 - 32 semanas) en diferentes partes del mundo (nueve países). Tanto la macrosomía como la hiperinsulinemia fetal, la hipoglucemia neonatal y la tasa de operación cesárea, se relacionaron con las tres medidas de glucemia plasmática (ayunas, 1 hora y 2 horas), usando 75 gramos de glucosa oral en ayunas. Los desenlaces secundarios tales como preeclampsia, grasa corporal neonatal, admisión a la unidad de terapia intensiva neonatal y nacimientos pretérmino, también se relacionaron con los niveles de glucemia (Blumer et al., 2013; Lash, 2018).

Australian Carbohydrate Intolerance in Pregnant Women (ACHOIP) y Materno- Fetal Medicine Unit (MFMU): el IADPSG (International Association Diabetes Study Group), integrado por un extenso conjunto de profesionales expertos en el tema de todo el mundo, consideraron la utilización de los puntos de vista de corte para los "odds ratios" de 1,5 – 1,75 o 2 (comparados con el valor promedio) para el riesgo de macrosomía fetal, hiperinsulinemia fetal y la adiposidad neonatal. Se concluyó que estos valores (descritos anteriormente) de la prueba de tolerancia,

contribuían independientemente a la predicción de los desenlaces adversos (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010).

El odd: es la probabilidad de que suceda un evento dividido por la probabilidad de que no suceda. No hay una traducción clara al español, así que usamos el término odd. Los odds se interpretan como ratios, es decir, la cantidad de veces que algo pueda suceder sobre que no pueda suceder. El odds ratio (OR) expresa si la probabilidad de ocurrencia de un evento o enfermedad (Chen, et al., 2010; Cerda, et al., 2013; Domínguez-Lara, 2016).

El IADPSG adoptó la utilización de la carga de tolerancia a la glucosa oral de 75 gramos y a las dos horas, a un odd ratio de 1.75 estableciéndose los siguientes valores: ayunas 92 mg/dl, 1 hora 180 mg/dl, 2 horas 153 mg/dl. El diagnóstico de DG se hace con un solo valor igual o superior a estas cifras (Coustan et al., 2010). Se realizaron también recomendaciones con el propósito de identificar diabetes mellitus preexistente a la gestación durante las primeras semanas de la gestación: una glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, o una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, o una HbA1c $\geq 6.5\%$, elementos que podrían ser la base para este diagnóstico. La IADPSG además instituye el diagnóstico de DG una vez que en la primera visita prenatal (alrededor de 13 semanas) la glucemia plasmática en ayunas es ≥ 92 mg/dl y menor de 126 mg/dl. (Crowther, 2005; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, 2010).

Enigma atávico

Previamente al hallazgo de la insulina por Banting y Best en el año 1921, o sea a la era preinsulínica la mayoría de las féminas en edades fértiles con diabetes presentaban alteraciones en su ciclo menstrual, sin poder concebir un embarazo, con un historial de infertilidad, generalmente de por ciclos anovulatorios, condicionado por el descontrol metabólico glucémico (Gabbe, 1992).

Más del 50% que lograban el embarazo tenían complicaciones como: abortos espontáneos vinculados a un mal control de la glucemia y malformaciones congénitas, e incluso algunas de estas pacientes fallecían a lo largo de la gestación. Por su lado, el fundamento u origen primordial de la mortalidad materna era consecuencia de una de sus complicaciones agudas: la cetoacidosis diabética, que acontecía comúnmente durante la gestación. (Hadden, 2008).

En esa era, la terapéutica en las embarazadas portadoras de diabetes gestacional consistía en el tratamiento higiénico-dietético, con dietas bastante limitadas y restringentes, ocasionando en varios casos mayor peligro que beneficios, existiendo consecuencias nocivas, incluso hasta nefastas debido a que ocasionaban caquexia materna y cetosis de ayuno, repercutiendo en un correcto crecimiento y el desarrollo fetal, con altísima frecuencia de fetos con RCIU, partos pretérminos y muertes fetales previas, durante el parto tenía una frecuencia entre el 50 y el 80 %, incluso algunos fallecían a los pocos días posteriores al parto (Kalter, 2011).

La mortalidad materna en las gestantes con DM era de 8 a 12 veces superior respecto de las féminas que no tenían esta patología, una de las razones más comunes era la macrosomía fetal, asociada de manera directa con el mal control glucémico, malformaciones congénitas (Kitzmilller et al., 1991), y además como consecuencias de las hemorragias y los traumas, de igual manera aumentaba también la mortalidad perinatal, secundaria a los traumas obstétricos y a la hipoglucemia neonatal derivada de la misma macrosomía (Hadden, 2008).

Con el uso de drogas hipoglucemiantes como la insulina este panorama ha cambiado extremadamente, contribuyendo a reducir considerablemente la morbimortalidad tanto materna como perinatal (Gabbe, 1992).

En la actualidad

Definitivamente desde el advenimiento de la insulina como terapéutica en pacientes con diabetes, los resultados maternos y perinatales mejoraron sin lugar a dudas, aunque se evidenciaban aún deficiencias congénitas en algunos neonatos de pacientes portadoras de esta patología metabólica, superior en aquellas que iniciaban un embarazo con un mal control glucémico, donde se duplica y hasta se triplica en la descendencia de las gestantes diabéticas (Wahabi, et al., 2012; Tieu et al., 2017).

Aunque es poco recurrente que las féminas con DG presenten complicaciones desde el punto de vista metabólico como la cetoacidosis diabética o el estado hiperosmolar no cetósico, las obstétricas si son frecuentes, como: los trastornos hipertensivos en el embarazo, los partos distócicos y la hemorragia postparto, muestrándose indistintamente en gestantes previamente diabéticas (diabetes pregestacional) y en aquellas que debutan en el embarazo (DG), entre las que se destacan: hiperbilirrubinemia, hipoglucemias, la macrosomía fetal, labilidad cardiopulmonar, miocardiopatía diabética, muerte perinatal, parto pretérmino, policitemia y el síndrome de la membrana hialina (Simmons, 2011; Farren et al., 2015).

Otro de los inconvenientes análogos con la diabetes y el embarazo es el que involucra al sobrepeso materno al principio del embarazo, condición clínica concurrente en las gestantes con una DG y en las que tienen antecedentes de una Diabetes tipo 2, así como el inconveniente científico conectado y asociado con la diabetes y embarazo dado por la consecuencia a largo plazo que esta tiene esta entidad clínica para el binomio madre/feto, con repercusiones posnatales de patologías cardio metabólicas como: hipertensión arterial, síndrome metabólico, cardiopatía isquémica y diabetes mellitus (Barker, 1997; Van Assche, et al., 2001). Distintas controversias desde el punto de vista científico

originan en la actualidad aspectos de la DG, como son: la manera de pesquisa, la necesidad de una prueba de tamizaje previa a la diagnóstica prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y los criterios en su diagnóstico, sobre los cuales no existe todavía un consenso (Sacks et al., 2018).

1.2. Diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como una enfermedad no trasmisible, representada por una baja tolerancia a los carbohidratos (Medrano et al., 2018), también puede ser definida como cualquier nivel de intolerancia a la glucosa que inicia o se reconoce por primera ocasión durante el embarazo (Rodríguez & Mahdy, 2019).

Las gestantes portadoras de diabetes gestacional requieren una vigilancia médica de carácter integrador, con el objetivo de mantener dentro de los rangos normales sus niveles de glucemia sérica (Sales et al., 2018), para de esta manera mitigar complicaciones en el producto de la concepción como: macrosomía fetal, obesidad, partos pretérminos, Diabetes Mellitus tipo 2, entre otros (El Sawy, et al., 2018).

1.2.1. Etiología

La etiología de la diabetes gestacional (Rodríguez & Mahdy 2019) está relacionada con:

- Una disfunción de las células beta pancreáticas o la respuesta tardía de las células beta a los niveles de glucosa.
- Evidente RI derivada de la liberación hormonal placentaria. El lactógeno placentario humano es la hormona primordial que se encuentra vinculada con el incremento de la RI en la diabetes gestacional. Otras hormonas en relación con el desarrollo de esta patología son: hormona del crecimiento (GH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), prolactina (PRL) y la progesterona. Todas estas hormonas contribuyen en la estimulación de la RI, y por ende a una hiperglicemia durante el embarazo.

1.2.2. Fisiopatología

Es viable que una adaptación inusual de las células β a la RI, puede contemplarse como mecanismo fisiopatológico a la baja tolerancia de la glucosa y los altos niveles séricos de glucemia (Guarino et al., 2018).

Plows et al. (2018), plantean que “en un embarazo sano, el organismo atraviesa un periodo de modificaciones fisiológicas para satisfacer las necesidades fetales. Estas comprometen al sistema hematológico, respiratorio, cardiovascular, renal, y metabólico. Durante la gestación los requerimientos hormonales locales y a nivel placentario abarcan los estrógenos, progesterona, leptina, cortisol, lactógeno placentario y la hormona del crecimiento placentario, ocasionando estas en términos generales una resistencia a la insulina, además es fundamental ya que las hormonas placentarias promueven que la sensibilidad de la insulina materna retorne a sus valores previos al embarazo”. (p. 5)

El lactógeno placentario humano es una hormona liberada por la placenta a lo largo del embarazo y, quien está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina, la cual incita cambios metabólicos relevantes durante la gestación para el sostenimiento en el mantenimiento del estado nutricional en el feto. Otra de sus funciones es su capacidad de ocasionar trastornos y variaciones en los receptores de insulina (Rodríguez & Mahdy, 2019). Las variaciones moleculares que mencionamos ulteriormente tienen vínculos con el descenso de la captación de glucosa a nivel de los tejidos periféricos: primeramente, la variación molecular del receptor de insulina de la subunidad beta, por otra parte, una disminución de la fosforilación de la tirosina quinasa, y por último las remodelaciones en el sustrato del receptor de insulina-1 y fosfatidilinositol 3- quinasa.

Los elevados concentraciones de glucosa materna cruzan la placenta y generan hiperglicemia fetal; por lo que se produce un estímulo secundario en

el páncreas fetal en respuesta a esa hiperglicemia antes mencionada. Las características anabólicas que caracteriza a la insulina inducen a los tejidos fetales a crecer a un ritmo más acelerado (Spaight et al., 2016). En múltiples investigaciones científicas se ha evidenciado que un elevado índice de masa corporal (IMC) y la obesidad ocasionan una inflamación de bajo nivel a nivel tisular, inflamación crónica que induciría la síntesis de ácido xanturénico, asociado con el desarrollo de prediabetes y diabetes mellitus gestacional (Figura 1) (Law & Zhang, 2017).

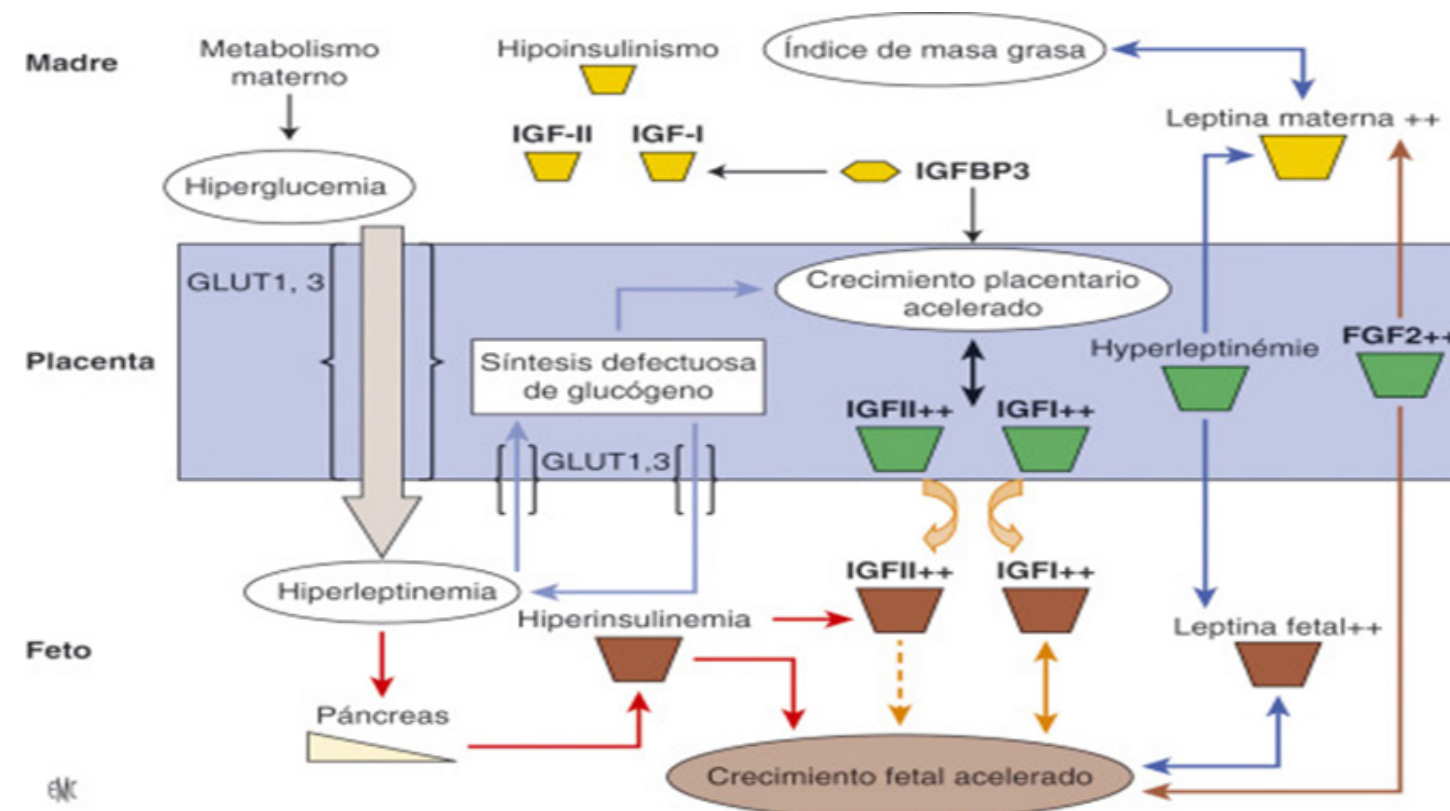


Figura 1. Fisiopatología de la diabetes gestacional.

Fuente: Bougherara et al. (2018).

Gonçalves, et al. (2019), aseguran que “las manifestaciones fisiopatológicas de la DG permanecen en relación con las adaptaciones que ocurren a lo largo del embarazo, además del constante requerimiento de glucosa y aminoácidos, así como de las necesidades de ácidos grasos, colesterol y los cambios hormonales determinados por: estrógenos, progesterona, glucagón, glucocorticoides y somatomotropina coriónica. Durante las primeras doce semanas, las modificaciones secundarias a las hormonas placentarias, como la gonadotropina coriónica, poseen poco efecto directo sobre el metabolismo de los carbohidratos. Paralelamente con el incremento placentario, se produce mayor cantidad de hormonas que antagonizan la acción de la insulina, primordialmente los estrógenos, progesterona y somatotropina coriónica humana. Por esto, durante el segundo y tercer trimestre es característico que haya un incremento de la RI. En la paciente embarazada la proporción de glucosa plasmática durante el ayuno, no se mantiene constante, esto se explica porque el feto utiliza una mayor cantidad de glucosa, y a nivel hepático existe una baja producción de glucosa, vía glucogénesis, resultante de una disponibilidad disminuida del aminoácido alanina, que es un glucógeno precursor”. (p.7)

Torres et al. (2018), manifiestan que “a lo largo de la gestación se generan modificaciones relevantes en el metabolismo materno, de forma que se beneficia una reserva nutricional inicialmente durante el embarazo y de esta manera satisfacer el crecimiento de las solicitudes materno fetales en los periodos más avanzados del embarazo, así como en la etapa de lactancia. El embarazo normalmente se caracteriza por ser un estado “diabetogénico”, secundario al incremento progresivo de los niveles de glucosa posprandiales y la respuesta a la insulina en los periodos tardíos de la gestación. Independientemente de lo antes expuesto, durante la primera etapa las gestantes se exponen un estado anabólico en su metabolismo, caracterizado por: considerable almacenamiento de grasa materna, descenso en la concentración de ácidos grasos libres y un importante decrecimiento en las necesidades de insulina. Esta reducción se debería a que, al existir una mejor sensibilidad a la insulina en tejidos diana y un decremento en los alimentos accesibles, secundario a las náuseas, actividad fetal y la supresión de glucosa o secreción materna de insulina. No obstante, ya a fines del primer trimestre se presenta una significativa y progresiva variación en todos los puntos del metabolismo de la glucosa. El eje central de la fisiopatología de la DG es que en el embarazo común existe una resistencia insulínica, la cual se contrarresta en condiciones habituales incrementando la secreción de insulina; sin embargo, si esto no sucede y no se vence la insulinoresistencia surge la diabetes gestacional”. (pp.93-94)

1.3. Razones fisiopatológicas que favorecen la insulinoresistencia

Primeramente, la gestación involucra la producción y secreción de varias hormonas elementales para un efectivo desarrollo, en las cuales algunas poseen como acción general e indirecta, actuar como antagonistas insulínicos, entre estas se hallan:

- **Lactógeno placentario:** reducen la sensibilidad a la insulina en los adipositos y células del músculo esquelético (Ryan & Enns, 1988; Leturque et al., 1989) y estimulan la replicación de las células beta, la transcripción del gen de la insulina, y la secreción de insulina dependiente de glucosa en los islotes pancreáticos (Brelje et al., 1993), diabetogénica, con efecto catabólico para la madre y anabólica para el feto, alcanzando su máximo efecto a las 26 semanas de gestación (Florez et al., 2020). Esta hormona es sintetizada por las células del sincitotrofoblasto, se detecta por primera ocasión a las cinco semanas de embarazo y continúa aumentando sus concentraciones a lo largo de la edad gestacional, manteniendo una interacción constante entre el nivel hormonal y el peso de la placenta; obteniéndose de esta forma las concentraciones más altas durante el tercer trimestre. Esta antagoniza la acción insulínica, induciendo intolerancia materna a la glucosa, la lipólisis y proteólisis, todo lo cual es responsable de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulina presente en la gestación avanzada (Brelje & Sorenson, 1991; Fleenor et al., 2000).
- **El cortisol:** el cortisol es una hormona esteroidea o glucocorticoide, producida por la capa fascicular de la corteza de la glándula suprarrenal.1 liberándose en respuesta a un estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides sérico. Este incrementa la glucemia a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos. Se caracteriza por su intensa y eficaz acción antiinsulínica e incrementa el metabolismo de los hidratos de carbono (Madrid & Soledispa, 2020). También es diabetogénica, alcanza su máximo efecto en la semana 26 (Florez et al., 2020).
- **La prolactina:** la prolactina, una hormona multifuncional, participa en la regulación de

la sensibilidad a la insulina y la estabilidad de la glucosa en sangre, relacionada con promover el decrecimiento de la secreción insulínica. Ayuda a regular el crecimiento de células productoras de insulina en el páncreas, y también participa en la lactancia, la reproducción, el metabolismo, la regulación inmunológica y el balance hídrico u osmorregulación (De Castro & Dos Santos, 2022).

- **Los estrógenos:** poseen una acción competitiva con la insulina. Estos disminuyen la resistencia a la insulina (RI) y la producción de glucosa, reducen además la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2, por lo que una deficiencia de estrógenos se asocia con RI y la regulación defectuosa de la homeostasis metabólica, lo que contribuye al desarrollo de la diabetes tipo 2 (Cahua, et al., 2016). Dentro de sus funciones están: regular la composición corporal, el balance energético, regular la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (Guthrie et al., 2004).
- **La progesterona:** presenta diversos efectos biológicos que, desde el punto de vista metabólico, la progesterona incrementa los niveles de insulina basal, ascendiendo esta posterior a la ingestión de carbohidratos, aunque regularmente no altera la tolerancia a la glucosa (Brunton Chabner & Knollmann, 2019). Como hormona antiinsulínica, ejerce su máximo de acción a las 32 semanas de embarazo (Florez et al., 2020).
- **Insulinasas placentarias:** la placenta produce hormonas como: estrógenos, lactógeno placentario, Insulinasas y hormona de crecimiento para aumentar su disponibilidad de sustratos, produciendo en la gestante resistencia a la insulina, hipoglicemia de ayuno, hipertrigliceridemia e hipoaminoacidemia. De igual manera el feto produce estas insulinasas placentarias que destruyen a la insulina, explicándose así la gran tolerancia de esta

hormona que se presenta durante el embarazo (Bustos, 2015).

Por lo expuesto anteriormente, es evidente que el periodo entre las semanas gestacionales 26 y 32 son de trascendencia desde el punto de vista metabólico. (Rojas et al., 2020).

En segundo sitio, se plantean los cambios metabólicos maternos derivados del embarazo, correspondientes a los próximos (Scucces, 2011):

- Los islotes pancreáticos se hiperplasian e hipertrofian por acción de la más grande producción de insulina, frente a una ingesta en estado común, sin embargo, en varias pacientes la reserva pancreática de células beta para los aumentados requerimientos no será suficiente, lo cual se traduce como una ineficacia en la secreción de insulina.
- La producción de glucosa hepática se incrementa en un 30% acorde se incrementa la edad gestacional.
- Hay un crecimiento del 30% en la producción de glucosa a nivel hepático en ayunas, a medida que avanza el embarazo.
- Muestra un crecimiento significativo del tejido adiposo (específicamente en aquellas que superan los valores normales de ganancia de peso o en las que ya contaban con un índice de masa corporal superior o igual al 30%) lo cual trae como consecuencia un incremento en las necesidades de insulina.
- En las células de los tejidos diana (músculo-esquelético y hepático fundamentalmente) se han descrito deficiencias post receptor en la cascada de señales desencadenada por la insulina, lo cual beneficia la intolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. Se ha descrito otro proceso fisiopatológico referente al desarrollo de la DG, y es que, en embarazadas, que poseen una condición de obesidad principalmente, van a desarrollar una respuesta inflamatoria constante a efecto

de las citoquinas inflamatorias, como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) e Interleucina 6 (IL6) que paralelamente inducen resistencia insulínica. Estas son segregadas por el tejido adiposo, y se mantienen en concentraciones plasmáticas altas y constantes.

1.3.1. Manifestaciones clínicas

Dentro de las manifestaciones clínicas sobresalientes tenemos una excreción abundante de orina, polidipsia y un aumento patológico de la necesidad de ingerir alimento como síntomas característicos de esta patología, considerando la hiperglicemia en la circulación sanguínea (Chimirri de Limas Martins et al., 2018).

Otros síntomas:

- Diarreas.
- Infecciones urinarias.
- Malos hábitos alimenticios (Chimirri de Limas Martins et al., 2018).
- Náuseas.
- Pérdida de peso.
- Presencia de cetonas en orina (Álvarez-Guisasola et al., 2019).
- Vómitos.

1.3.2. Factores de riesgos

La prevalencia de DG se ha ido en aumento debido a la cantidad de gestantes con un gran número de factores de riesgo predisponentes, como, por ejemplo (Ricart et al., 2005; Egbe et al., 2018; García-de Lucas, 2019; Giannakou et al., 2019).

- Abortos de repetición.
- Antecedentes cardiovasculares.
- Diabetes gestacional en embarazos previos (incrementa el riesgo entre un 33 y 50%).
- Dislipidemias.

- **Edad avanzada materna:** a partir de los 40 años aumenta la probabilidad de padecer diabetes durante el embarazo (Macías Villa et al., 2018).
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedades autoinmunes.
- Glucemia basal alterada (cifras superiores a 92 mg/dl).
- **Historia familiar de diabetes mellitus:** la existencia de antecedentes patológicos de diabetes tipo 2 en familiares de primer orden están asociados como un componente de riesgo independiente para desarrollo de diabetes gestacional (Lim & Mahmood, 2015).
- **Acantosis nigricans:** la acantosis nigricans es un signo médico que se caracteriza por una hiperpigmentación aterciopelada de la piel de color marrón a negro, mal definida. Por lo general, se encuentra en los pliegues del cuerpo, como los pliegues posteriores y laterales del cuello, las axilas, la ingle, el ombligo, la frente y otras áreas (James et al., 2019). Se asocia con disfunción endocrina, especialmente resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, como se observa en la diabetes mellitus. Esto activa los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina, lo que conduce a la proliferación de queratinocitos, fibroblastos y otras células en la piel (Merriam-Webster, 2022).
- Macrosomía fetal previa (pesos mayores o iguales a 4000 gramos).
- **Malformaciones congénitas fetales y muertes fetales inexplicables:** la diabetes gestacional provoca afectación en los diferentes sistemas de órganos fetales, el escaso monitoreo glucémico desde el inicio de la gestación afecta la organogénesis y el control tardío la composición corporal, que incluye a la macrosomía fetal, y dificultad respiratoria (Schwartz & Teramo, 2000; Hosseini, et al., 2018). Los factores teratogénicos vinculados

con la embriopatía diabética son diversos: la hiperglucemia, cuerpos cetónicos, insulina, alteraciones de la glicólisis, déficit de ácido araquidónico, inhibición de la somatomedina (Uvena-Celebrezze & Catalano, 2000; Schaefer-Graf et al., 2002) Esta entidad sistémica constituye una de las causas de muerte fetal tardía (Rodríguez et al., 2022). La DG aumenta el riesgo de anomalías congénitas en el aparato musculoesquelético, cardiovascular, sistema nervioso central, digestivo y renal como: el síndrome de regresión caudal, anomalías espinales, siringomielia, ductus arterioso amplio, comunicación auriculoventricular, hidrocefalias, anencefalia, hidronefrosis, agenesia renal, quistes renales, atresia duodenal y rectal (Hod et al., 1992; Nold & Georgieff, 2004; Villota-Burbano et al., 2019).

- Multiparidad.
 - **Etnia:** diferentes grupos étnicos con mayor incidencia de diabetes gestacional se han identificado, como: los grupos asiáticos, negros, latinos, nativos americanos, donde la raza caucásica constituye el de menor incidencia (Kalra Kachhwaha & Singh, 2013; Caughey & Turrentine, 2018).
- La guía del National Institute of Health and Care Excellence (2020), identifica como grupos étnicos de alta prevalencia a aquellos que proceden del sudeste asiático (específicamente India, Pakistán y Bangladesh), Caribe y Oriente Medio, específicamente Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Iraq, Jordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Líbano y Egipto.
- Polihidramnios anteriores o actual.
 - Presencia de glucosuria en la mañana.
 - **Síndrome de ovario poliquístico (SOP):** las pacientes con este síndrome presentan un incremento de la RI, y al afrontar a la resistencia desde el punto de vista fisiológico que existe durante la gestación, donde incluso conllevaría hasta triplicar el riesgo de debutar

con una diabetes gestacional comparado con el resto poblacional 38, inclusive 3 veces más que en la población general 39; constituyendo la comorbilidad más recurrente durante la gestación de estas pacientes (Wei, et al., 2014; Carranza et al., 2022, Gutiérrez & Santizo, 2022).

- Síndrome de resistencia a la insulina.
- **Sobrepeso u obesidad previa al embarazo (IMC > 25):** puede ocasionar modificaciones considerables en el metabolismo materno, donde las condiciones se ligan con el incremento de la RI, dislipidemias, y bajos niveles plasmáticos de adiponectina o AdipoQ, quien ejerce un papel central en esta patología (Lee et al., 2018; Giannakou et al., 2019).
- Trastornos hipertensivos del embarazo.

1.4. Clasificación de la Diabetes gestacional

- Diabetes gestacional que responde a terapia nutricional o dieta (A1DG).
- Diabetes gestacional manejada con medicación (A2DG):
 - Insulinodependiente.
 - No insulinodependiente o tratada con hipoglicemiantes orales.

Resultados normales para la diabetes gestacional (Eyth, et al., 2020).

- Nivel de glucosa en ayunas inferior a 90 mg/dL
- Nivel de glucosa de una hora inferior a 130 a 140 mg/dL
- Nivel de glucosa a las dos horas inferior a 120 mg/dL

Resultados anormales de diabetes gestacional (Eyth, et al., 2020).

- Nivel de glucosa en ayunas superior a 95 mg/dL

- Nivel de glucosa de una hora superior a 140 mg/dL
- Nivel de glucosa a las dos horas superior a 120 mg/dL

Consecuencias para la madre y el feto

Según Plows et al. (2018), plantean que dentro de las consecuencias para la madre y el producto de la concepción se encuentran “la fatiga que crea la gestación, se vincula con el decaimiento a lo largo del embarazo. Esta patología desencadena además diversas secuelas complementarias, entre ellos: el parto pretermino, trastornos hipertensivos dependientes del embarazo, así como en la mayor parte de los embarazos, depresión prenatal y parto por cesárea. Alrededor del 60% de las gestantes con historia de DG aumentan sus posibilidades de exponer la Diabetes Mellitus tipo 2, inclusive varios años posteriores al parto.

La disposición de los vasos sanguíneos en las féminas con DG se modifica irremediablemente, donde son propensas a enfermedades cardiovasculares, considerada la primordial causa de muerte en nuestro planeta y en el producto de la concepción, el traslado placentario elevado de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos induce la producción fetal a nivel interno de insulina y componentes de aumento similares a la insulina, que al mezclarse estos desencadena un incremento fetal anormal, y como consecuencia una macrosomía fetal. Además, de existir una fatiga en la productividad de células pancreáticas, ocasionando la degradación y una resistencia a la insulina.

Gracias a los niveles altos de glucemia materna, los recién nacidos tienen la posibilidad de exponer niveles bajos de glicemia secundario a la dependencia desarrollada por la hiperglucemia de la progenitora, predisponiéndolo a una lesión cerebral si no se trata correcta y oportunamente. Existen evidencias científicas que la DG puede ocasionar muerte fetal, patologías

cardiovasculares enfermedades metabólicas, obesidad, Diabetes tipo 2 e ictericia al nacer”. (pp. 4-5)

- **Retinopatía diabética:** el daño de los vasos sanguíneos que aportan la sangre a la retina, es capaz de resultar en una filtración de fluido o hemática. Si este evoluciona se generarían nuevos vasos sanguíneos, aumentando de esta manera el tejido fibroso retineal, y como consecuencia que la visión se descomponga, transmitiendo una señal al cerebro de una imagen borrosa (Rodríguez Martínez et al., 2020).
- Mayor índice de cesáreas.
- **Hidramnios:** es un trastorno del líquido amniótico (LA) denominado también polihidramnios, afecta alrededor del 16% de las gestantes diabéticas, probablemente se muestra por la presión osmótica y diuresis secundaria a hiperglucemia fetal. La existencia de esta alteración de LA, podría significar problemas fetales como: anomalías congénitas y obstrucciones en el aparato digestivo (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).
- **Preeclampsia** (cifras de tensión arterial elevadas, acompañada de proteinuria): El embarazo normalmente se acompaña de una resistencia a la insulina de carácter progresivo que inicia alrededor de la mitad de la gestación. Tanto en la diabetes, como en los trastornos hipertensivos del embarazo, los fenómenos fisiopatológicos involucran: estrés oxidativo, liberación de componentes proinflamatorios, y una disfunción del endotelio vascular; postulándose de esta manera que, el impacto hipertensor de esta hiperinsulinemia se debería al aumento del peso, una expansión del volumen del líquido extracelular y el incremento de la actividad simpática gracias a la insulina (Phoswa & Khaliq, 2021). Esta insulinoresistencia que surge durante el segundo trimestre del embarazo está asociada

con el desarrollo de enfermedad hipertensiva. (McElwain et al., 2020).

- **Eclampsia:** se relaciona de manera directa con la preeclampsia, siendo la etapa más grave de ésta. Se caracteriza por la aparición de convulsiones tónico-clónicas durante el embarazo o puerperio, causada por una hiperperfusión encefálica.
- **Infecciones urinarias:** estas infecciones están en relación con la glucosuria y la proteinuria, descompensación metabólica, y cetoacidosis diabética.
- **Distocias:** secundarias a la macrosomía.
- **Hemorragia posparto (HPP):** generalmente ocasionada por una atonía uterina, secundaria a la sobre distensión uterina complicándose aún más en partos de recién nacidos macrosómicos (Jolly et al., 2003; Said & Manji, 2016).
- **Trauma perineal de diversos grados:** asociado también a macrosomía fetal, por ende, podría surgir una prolongación del trabajo de parto durante su segunda fase, también en los partos vaginales instrumentados.

Efectos sobre el feto

Complicaciones fetales (Bianco & Josefson, 2019).

En general, no se manifestará una embriopatía diabética debido a que la hiperglicemia se muestra después de la etapa de organogénesis. No obstante, existe la probabilidad que la gestante fuese diabética previamente y no ha sido diagnosticada hasta el mismo.

- **Macrosomía:** fetos con peso de 4000 o 4500 gramos y más. El incremento de la glucemia materna está asociado con una hiperinsulinemia e hiperglucemia fetal, por ende, conduciría a la sobreutilización de glucosa por parte del feto y, por lo tanto, al aumento anormal de su crecimiento. Estas altas concentraciones de glucosa pasan al feto por medio de la

placenta, lo que genera una modificación en el medio intrauterino por lo cual, el páncreas es estimulado, liberando una exuberante cantidad de insulina. Este ambiente de hiperinsulinismo se vincula de una manera estrecha crecimiento fetal acelerado, (Akanmode & Mahdy, 2022), una mayor probabilidad de diabetes mellitus y de obesidad en los neonatos de madres diabéticas descompensadas, por disfunción en la célula beta y en los adipocitos quienes estarían sometidos durante las primeras semanas de gestación a un medio metabólico disfuncional (Menticoglou, 2018).

En estos fetos, el trabajo de parto suele estar prolongado, contribuyendo a que se desencadenen complicaciones como: la hemorragia posparto, partos distócicos por cesárea, partos instrumentados y distocias de hombros (Beta et al., 2019; Barth & Jackson, 2019).

- **Distocia de hombro:** asociado a la macrosomía fetal, incluso pueden aparecer lesiones claviculares y el plexo braquial (Figura 2) (Menticoglou, 2018; Beta et al., 2019).

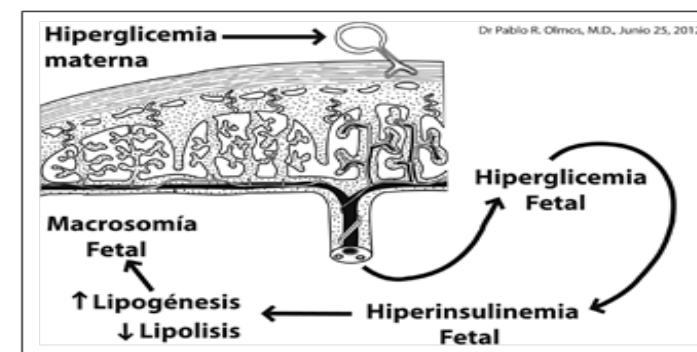


Figura 2. Hipótesis de Jordan Pederson donde la hiperglucemia materna está asociada a la macrosomía fetal.

Fuente: Fuente: Olmos et al. (2013).

Abortos y muerte fetal intrauterina: diversas investigaciones evidencian una incidencia de abortos espontáneos en mujeres con diabetes mellitus, en una proporción de dos a tres veces superior a la de la población en general. Incluso en aquellas pacientes diabéticas con descontrol

metabólico existe un riesgo mucho mayor de abortos y muerte fetales, donde estas últimas serán más recurrentes en pacientes embarazadas que tengan mal control metabólico, riesgo de pérdida de confort fetal anteparto e intraparto (Sempowski & Houlden, 2003; Kelly, et al., 2005; Conway, 2007).

Los óbitos fetales ocurren por un incremento de la acidemia fetal, produciéndose un aumento de la oxidación de glucosa y del consumo de oxígeno. Los fetos de gestantes con DMG, al tener un suministro limitado de enzimas con fosforilación oxidativa, en particular, la enzima piruvato deshidrogenasa, son incapaces de maximizar el uso de oxígeno (O₂). En este estado de hiperinsulinemia se va incrementado el metabolismo anaeróbico, que independientemente de su reserva de oxígeno, incrementa a su vez un estado de acidosis fetal (Bhorat, et al., 2021).

- **Malformaciones congénitas:** estas se duplican y hasta cuadriplican si se comparan con gestantes que cursan embarazos normales, asociado además en aquellas gestantes con descontrol metabólico durante el primer trimestre del embarazo con cifras de hemoglobina glicosilada que superen el 8% (Carpenter, 2007). Dentro de las más comunes se incluyen: cardiopatías congénitas, síndrome de regresión caudal, síndrome de colon izquierdo pequeño y espina bífida (Carpenter, 2007; Buchanan et al., 2007; Hollander Paarlberg & Huisjes, 2007).
- **Hipoglucemia:** muy recurrente en los recién nacidos de madres diabéticas, llegando incluso hasta en el 50% de los casos, secundaria al hiperinsulinismo secundario a la hiperplasia de la célula beta pancreática, producida paralelamente, por la transferencia pasiva de concentraciones muy elevadas de glucosa a través de la placenta (Kaaaja & Greer, 2005; Volpe et al., 2007).

- **Distress respiratorio:** el aumento de la insulina fetal implicado en el origen y desarrollo de la macrosomía, produce una supresión en la síntesis de fosfatidilglicerol, componente de grandes proporciones del surfactante, imprescindible para la expansión pulmonar del feto (Kaaaja & Greer, 2005).

Según Avila (2016), *“este surfactante pulmonar, producido en los neumocitos tipo 2, es un compuesto de fosfolípidos alrededor del 80% (fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol), se dispone en la interfaz aire-liquido en el área interior alveolar, disminuyendo así la presión superficial, lo cual previene el colapso del alveolo finalmente durante la espiración. La maduración completa de este sistema principalmente se produce al final del tercer trimestre, no obstante, algunas patologías lo acelerarían, como: la rotura prematura de membranas (RPM), la hipertensión arterial materna, el retardo de incremento intrauterino (RCIU) y la administración de corticoides, mientras tanto que la diabetes melitus materna, el hidrops y la eritroblastosis fetal, la retrasan.*

Un alveolo con insuficiente proporción de surfactante, es desequilibrado y colapsaría, donde los neonatos desarrollarían atelectasias, disminución en su capacidad de distensión pulmonar, shunt intrapulmonar, variación en la ventilación/perfusión e hipertensión pulmonar, lo cual conduce a una hipoxemia y acidosis. A lo largo de la respiración ya sea de manera espontánea o asistida se genera un daño alveolar y de los bronquiolos terminales debido a una reapertura repetitiva de alveolos colapsados y una distensión exagerada de alveolos abiertos, incrementándose de esta manera la permeabilidad vascular trayendo consigo una aglomeración de detritos proteicos y fibrina en las vía aéreas (membranas hialinas) deteriorando aún más la capacidad de la pequeña proporción de surfactante presente desencadenándose una falla respiratoria e inclusive la muerte fetal”. (pp. 2-3)

- **Hipocalcemia:** las alteraciones en el metabolismo mineral son comunes en la diabetes, y parece que existente interacción entre la severidad de estas alteraciones y el control metabólico materno. También se asocia a desequilibrios metabólicos y electrolíticos como, por ejemplo: hipomagnesemia, hiperinsulinemia, hipoglucemia (Schaefer-Graf & Kleinwechter, 2006; Metzger et al., 2007).
- **Policitemia e hiperbilirrubinemia:** la glicosilación de la hemoglobina, hemoproteína de la sangre que transporta el dioxígeno u oxígeno (O₂), desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, y el dióxido de carbono (CO₂), desde los tejidos hasta los pulmones y que también participa en la regulación de pH de la sangre reduce la vida media de los hematíes, donde los niveles de eritropoyetina estarán aumentados, fomentando así la policitemia e hiperbilirrubinemia neonatal (Bottalico, 2007; Hollander Paarlberg & Huisjes, 2007).
- **Miocardopatía hipertrófica:** secundario a malformaciones cardíacas, que son más comunes en los recién nacidos de madres diabéticas.

CAPÍTULO II.

Diabetes - SARS COV-1 y SARS COV-2



2.1. Diabetes Mellitus y síndromes respiratorios

La existencia de diabetes ha sido un componente sin dependencia asociado con malos resultados a lo largo de las pasadas infecciones por los SARS, como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-1 (SARS-CoV-1) durante el año 2003 (Yang et al., 2006) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el 2012 (Alraddadi et al., 2016). Curiosamente, la diabetes aguda se manifestó habitualmente a lo largo del SARS-COV-1 en pacientes sin antecedentes patológicos personales de diabetes y sin la administración glucocorticoides, considerado un predictor sin dependencia de mortalidad (Yang et al., 2006).

La hiperglucemia aguda se vinculó con la alianza del SARS-COV-1 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE₂) presente en los islotes pancreáticos con el mal resultante en los islotes (Yang et al., 2010). La Sociedad De Estados Unidos de Diabetes conceptualizó la hiperglucemia de inicio reciente sin diabetes una vez que las concentraciones de glucosa a nivel plasmático en ayuno se encuentran entre 100–125 mg/dL (5,6 y 6,9 mmol/L) y/o la HbA1c entre 5,7 y 6,4 %, en ausencia de disglucemia previa. De igual manera, en presencia de 2 muestras anómalos, donde la glucosa en ayunas sea ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o HbA1c $\geq 6,5$ % o una cifra de glucosa aleatoria ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) (Goyal et al., 2020).

Ya que es poco factible que una respuesta de estrés ante una infección aguda de tipo viral como el coronavirus logre alterar la HbA1c. Sin embargo, logra incrementar la glucosa plasmática. Ceriello, et al. (2020); y Apicella et al. (2020), han evaluado un viable mecanismo patogénico de la hiperglucemia de nueva aparición en pacientes con coronavirus. Los autores han postulado que la resistencia a la insulina y probablemente las deficiencias en la secreción de insulina podrían estar en relación para precipitar la glucemia en pacientes con coronavirus, inclusive en ausencia

de diabetes preexistente. La diabetes es una de las comorbilidades más comunes en pacientes infectados con coronavirus. Estas personas con SARS-CoV-2 poseen una tasa más elevada de admisiones hospitalarias, neumonías más severas y una mortalidad muy elevada. La hiperglucemia crónica compromete la inmunidad innata y la humoral (Yang et al., 2020).

Además, la DM se asocia con un estado inflamatorio crónico que beneficia el desarrollo de una respuesta inflamatoria de manera exagerada y, por consiguiente, la aparición de distrés respiratorio. Además, quedó demostrado que el SARS-CoV-2 es capaz de generar un deterioro directo a nivel pancreático, que agrava la hiperglucemia e inclusive induce la aparición de diabetes en pacientes que no eran diabéticos previamente. (Guan et al., 2020). Diversas investigaciones han demostrado que virus como: enterovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y de la varicela zóster, han sido involucrados en el desarrollo de la diabetes. La evidencia científica, pone de manifiesto en pruebas serológicas la infección y aislamiento de virus a nivel pancreático en pacientes con diabetes de inicio reciente, por lo cual es viable considerar que ciertos virus logren actuar como agentes diabetogénicos. (Jaeckel, et al., 2002).

Actualmente, se confirmó que la expresión de la ECA2 en las células de los islotes el páncreas es inclusive mayor que a nivel pulmonar, por lo cual el SARS-CoV-2 lograría unirse a este receptor y de esta manera ingresar a las células β de los islotes de Langerhans del páncreas provocando una disfunción a nivel celular con la consiguiente hiperglicemia aguda (Liu et al., 2020).

2.2. Diabetes, metformina y SARS-CoV2

Diversos agentes reductores de glucosa, como la insulina y la metformina, se administran con regularidad en pacientes con diabetes para el control de glucemia en pacientes con coronavirus (SARS-CoV-2). La metformina, pertenece a los fármacos más indicados para el control de la

diabetes tipo 2 (Samuel et al., 2017; Triggle & Ding, 2017). Su efecto hipoglucemiante se atribuye al incremento de la captación de glucosa a nivel muscular, el descenso glucogenólisis y la gluconeogénesis y la disminución de la absorción de glucosa en el intestino, tiene además efectos cardioprotectores, vasculoprotectores, antioxidantes y antitumorales (Samuel et al., 2017; Varghese et al., 2019).

Sus efectos antiinflamatorios se distinguen en el pronóstico satisfactorio del SARS-CoV-2. Los instrumentos moleculares de la metformina revelan su contribución en las vías que controlan el proceso inflamatorio, el metabolismo de la glucosa, la funcionalidad de la musculatura lisa vascular y en la patogénesis viral., demostrándose así los múltiples efectos de carácter: antiviral, antiinflamatorio, inmunomodulador, cardioprotector y vasculoprotector (Scheen, 2020; Samuel Varghese & Büsselberg, 2021).

La infección por la COVID-19 altera e impacta en los órganos y sistemas de órganos, y esto se correlaciona proporcionalmente con el modelo de expresión y disposición de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en diversos órganos. Investigaciones emergentes respaldaron tropismo viral (la especificidad de un virus para infectar a un determinado tipo de célula o tejido) hacia las células exocrinas y endocrinas pancreáticas y evidenciaron la variación y transformación desde el punto de vista morfológico y funcional del páncreas, perjudicándose así la secreción de insulina (Yang et al., 2020; Müller et al., 2021).

Un nivel elevado de glucosa en sangre también está relacionado con una respuesta inflamatoria exacerbada, como se ve en COVID-19. Dada la importancia del papel de los monocitos y macrófagos en la respuesta inmune y la predilección del virus por infectar estas células, esto podría explicar el empeoramiento del pronóstico en la COVID-19. Elevadas concentraciones séricas de glucosa estarían

conectadas con una respuesta exacerbada de tipo inflamatorio, como se refleja y se constata en pacientes con la COVID-19 (Elbadawi et al., 2021).

Otras de las viables razones de la inflamación desmesurada en estos pacientes con COVID-19 sería el enriquecimiento de la vía de la glucólisis, vinculada con una gran actividad de SARS-Cov-2 (Zuo et al., 2021). En las infecciones de tanto de tipo virales como bacterianas, en especial a lo largo de la polarización de macrófagos y activación de células dendríticas, el primordial mecanismo de metabolismo energético cambia de lípidos a glucólisis para producir ATP (Yiu, et al., 2017).

Por la significación del rol de monocitos y macrófagos en la respuesta de tipo inmunológica y la predilección de este virus por infectar estas células, podría justificarse el empeoramiento del pronóstico en la COVID-19. Otra particularidad de este coronavirus que incrementa el riesgo de diabetes mellitus de los pacientes es la disfunción endotelial vinculada a esta patología, caracterizándose por una hipercoagulación, con una incidencia elevada de fenómenos trombóticos con complicaciones microvasculares (Tang et al., 2020).

Diversas investigaciones demuestran que el SARS-CoV-2 puede ingresar a las células endoteliales por medio de los receptores ACE2 de la superficie de estas células (Varga et al., 2020; Singh & Khunti, 2020), donde los pacientes

presentan niveles más elevados del factor de von Willebrand (VWF), actividad del factor VIII, dímero D, manifestándose tromboembolismos venosos y trombosis pulmonares microvasculares (Ribes et al., 2020; Tang et al., 2020), además la composición de la microbiota intestinal se correlacionó con un incremento en los marcadores de inflamación, incluida la interleucina (IL)-10, el factor de necrosis tumoral- α y la proteína C reactiva en pacientes con COVID-19 (Gupta et al., 2020).

2.3. Efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios mediados por metformina y SARS-CoV-2

Los pacientes con coronavirus, la alianza del SARS-CoV-2 a su receptor ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) y el descenso en la disponibilidad de ACE2 origina un desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo cual deriva en la hiperactivación del eje AngII/AT1R (receptor de la membrana tipo 1 de angiotensina) y desatando un fenómeno inflamatorio mediado por la activación de NF- κ B (factor nuclear kappa B), antiguo factor de transcripción de proteínas, considerado un regulador de la inmunidad innata (Banu et al., 2020); así como de síntesis y secreción de citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-1 e IL-1 β), lo cual, en cierta forma, explica las manifestaciones agravantes de esta patología, fallo multiorgánico y mayor mortalidad en los pacientes diabéticos con coronavirus (Hojyo et al., 2020) (Figura 3).

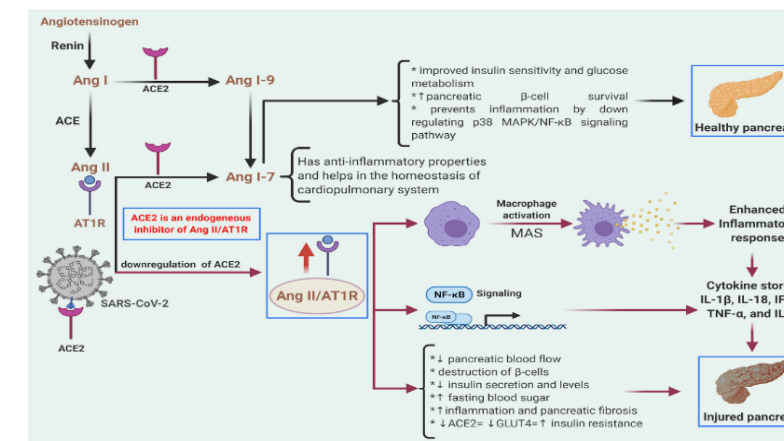


Figura 3. Eje Sistema renina-angiotensina-aldosterona /SARS-CoV-2 en respuesta inmune exagerada y lesión pancreática aguda.

Fuente: Varghese et al. (2021).

Se considera de especial interés es la capacidad del virus SARS-CoV-2 para infectar e influir las células endoteliales ocasionando disfunción endotelial, gracias a la existencia de receptores ACE2 endoteliales (Varga et al., 2020; Goshua et al., 2020). mostrando una gran incidencia de disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, de acontecimientos trombóticos y complicaciones microvasculares (Elbadawi et al., 2021).

Sorprendentemente esta la disfunción endotelial, que se encuentra mediada por el estrés oxidativo inducido por la diabetes mellitus y niveles reducidos de ON (óxido nítrico) y la presencia de un estado protrombótico son propiedades de la diabetes expresada, teniendo la posibilidad de exacerbarse las complicaciones de tipo vasculares en relación con la infección de la COVID-19 (Apicella et al., 2020; Yan et al., 2020). Aunque la metformina tiene diversos fines, la inhibición del complejo 1 de la cadena de transporte de electrones a nivel de las mitocondrias es el mecanismo más decretado e instituido. Esta inhibición suprime además el estrés oxidativo (Soberanes et al., 2019; Menéndez, 2020).

Los efectos inmunomoduladores de esta biguanida con efectos anti hiperglucemiantes, certificados y exhibidos por la inhibición de la distinción entre monocitos y macrófagos, la eliminación de la capacidad proinflamatoria de los macrófagos activados, así como la diferenciación de las células T en células T reguladoras y de memoria permanecen involucrados con la activación vinculada a la administración con metformina del AMP-activated protein kinase (AMPK), que es un regulador central de la homeostasis energética, que coordina las vías metabólicas (Morantes-Caballero et al., 2017) y, por lo tanto, equilibra el suministro de nutrientes con la demanda de energía, la subsiguiente inhibición de mTOR (subunidad catalítica de dos complejos proteicos distintos, mTORC1 y mTORC2, controla la mayoría de los procesos anabólicos y catabólicos en respuesta a los nutrientes y las señales inducidas por nutrientes, como la insulina) y la reducción del estrés oxidativo (Schuiveling et al., 2018).

También inhibe la activación de NF-κB mediada por RAGE (receptores para los compuestos de glicosilación avanzada, que son moléculas ubicadas en la superficie celular transmembrana, interactuando con patrones moleculares tridimensionales, más que con secuencia de aminoácidos, lo que los hace adecuados para unirse a varios ligandos) y la subsiguiente regulación positiva de genes que codifican algunas citocinas proinflamatorias y moléculas de integración celular en células endoteliales vasculares, células de músculo liso y macrófagos, lo cual amortigua la contestación inflamatoria e inmunitaria. y por consiguiente conceder custodia vascular (Isoda et al., 2006; Adeshara et al., 2020).

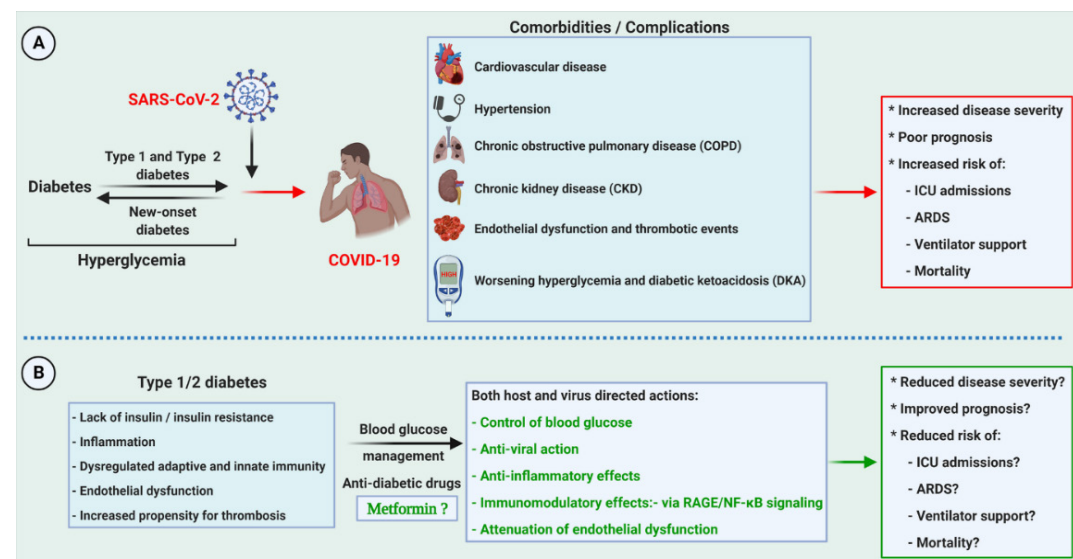


Figura 4. Diabetes y SARS-CoV-2: mecanismo molecular de la intervención con metformina y base científica de la reutilización de fármacos.

Fuente: Varghese et al. (2021).

(A). La relación o vínculo entre la COVID-19 y la diabetes tiene dos aristas. coronavirus en diabetes preexistente puede empeorar la patología en presencia de condiciones comórbidas que conducen a un peor pronóstico. Mientras tanto la diabetes de nueva aparición, informada en pacientes con coronavirus sin antecedentes de diabetes, podría ser secundaria a una reacción adversa de carácter inmunitario mediada por la infección del SARS-CoV-2 y el deterioro de las células pancreáticas.

(B). El manejo acertado de la glucosa sérica mitiga las complicaciones vinculadas con el SARS-CoV-2. La metformina tiene diversas actuaciones pleotrópicas, que integran modulación inmunitaria, efectos antivirales y antiinflamatorios que podrían mejorar el pronóstico de la patología en pacientes diabéticos con coronavirus. La reutilización de medicamentos por medio de un enfoque sistemático disminuye la necesidad de pruebas clínicas y evaluación de riesgos y ayuda a detectar los efectos no deseados o las metas recientemente determinadas.

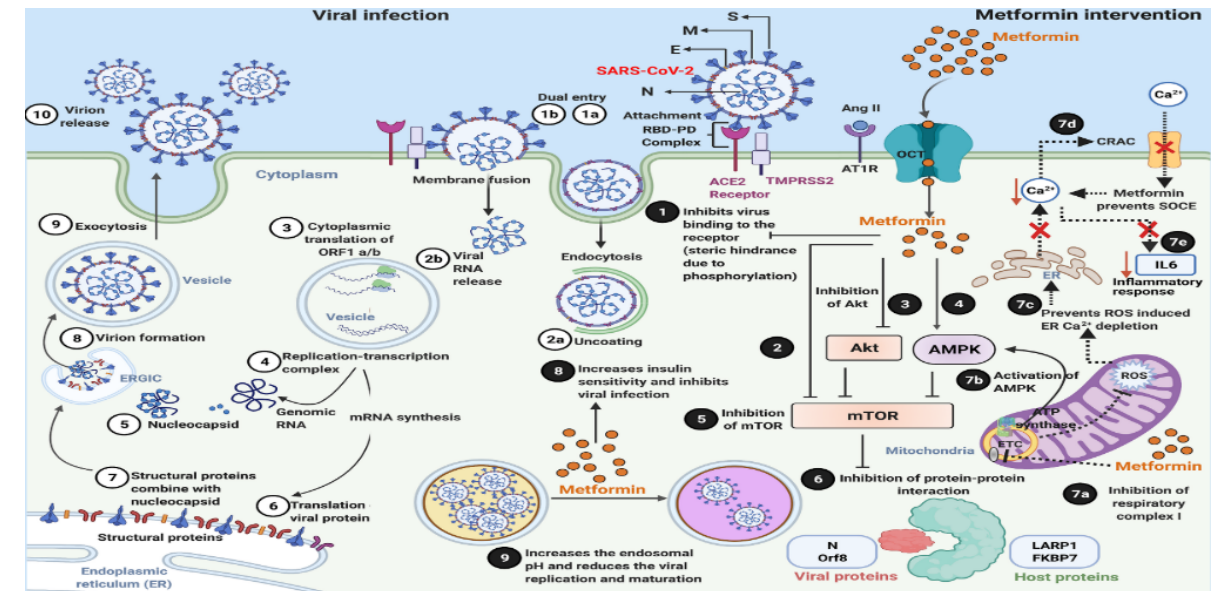


Figura 5. Patogénesis viral e intervenciones dirigidas al huésped y al virus donde la acción de metformina juega un rol en la atenuación del proceso de la enfermedad.

Fuente: Varghese et al.,(2021).

2.4. Diabetes, SARS CoV-2 y metformina en la microbiota intestinal

La diabetes como síndrome metabólico comúnmente se vincula con un intestino permeable e incremento de la infección sistémica (Thaiss et al., 2018). Además de la implicación del sistema respiratorio en la infección de este coronavirus, el tracto digestivo contribuye a manifestaciones como: diarreas, vómitos, dolor abdominal, incluso anorexia a lo largo de la infección por SARS-CoV-2. Evidencias científicas demuestran que la gravedad de esta patología sistémica, según lo indicado por las citoquinas y los marcadores inflamatorios, que la misma está asociada con la estructura del microbiota intestinal que comprende un conjunto de microorganismos comensales que cohabitan en simbiosis con el individuo, donde se resalta el papel inmunomodulador de esta última (Yeoh et al., 2021). La mayor parte de esta microbiota reside a nivel del intestino grueso (colon) (Hooper & Macpherson, 2010), la misma que juega un rol activo en la digestión y fermentación de carbohidratos, producción de vitaminas y el desarrollo y maduración del sistema inmunitario (Collado et al., 2010).

Las alteraciones en la microbioma intestinal durante la infección por COVID-19 (Yu et al., 2020; Zuo, et al., 2020) se distingue por la extenuación de bacterias productoras de butirato, un ácido graso de cadena corta, producto de la fermentación de los glúcidos por bacterias presentes en nuestra microbiota intestinal en el intestino grueso, que constituye uno de los “mensajeros” que conectan la microbiota intestinal con la salud metabólica del huésped, Por consiguiente. Se absorbe y se utiliza en el colon, representando la primordial fuente de energía de las células en la pared intestinal, con efectos convenientes y ventajosos sobre el ecosistema intestinal debido a su papel sobre la permeabilidad intestinal y su impacto antiinflamatorio (Gu et al., 2020).

Microorganismos del intestino como: *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, y algunas especies de bifidobacterias conocidas por sus funcionalidades inmunomoduladores se agotaron en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 (Yeoh et al., 2021). Esta disbiosis se relacionó de manera directa con la gravedad de esta entidad y la infección casi permanente de la COVID-19 a nivel del epitelio intestinal (Vilela et al., 2021). donde investigaciones científicas identificaron reconocieron y establecieron un nexo determinante entre la microbiota intestinal y la salud pulmonar, donde la disbiosis intestinal se asoció con el desarrollo del Síndrome de dificultad respiratoria aguda (Budden et al., 2017; Kyo et al., 2019).

CAPÍTULO III.

Marcadores bioquímicos en la diabetes gestacional



3.1. Marcadores bioquímicos en la diabetes gestacional

Conceptualmente podríamos definir a un biomarcador como una señal o indicativo del estado de cualquier proceso de tipo biológico, los cuales deberían ser medibles y tener la capacidad de distinguir entre el estado normal y el patológico. Se les estiman de gran utilidad y eficacia tanto por la posibilidad en el diagnóstico y pronóstico de una patología, como para realizar un monitoreo de la respuesta a una terapéutica impuesta (Strimbu & Tavel, 2010).

A lo largo del embarazo se crea una variación del perfil inflamatorio, realizando un primordial y adecuado balance entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias para una sucesión apropiada de este. Esta variación en la producción de citoquinas, a la par, con una regulación de la respuesta del sistema inmunológico, evitan el rechazo fetal en el transcurso de la gestación.

La actividad de los linfocitos T-helper (linfocitos T colaboradores o helper que pueden ser tipo 1 (IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, IFN- o interferón-gamma y el *TNF-* o factor de necrosis tumoral y los tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y el factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas (Barañaño, 2011), se modifica, para favorecer y promover un perfil antiinflamatorio por medio de la producción de citoquinas Th₂, las cuales tiene un papel importante en el desarrollo normal de un embarazo; sin embargo, este desarrollo, se ve comprometido por fenómenos que modifican el balance de las citoquinas, como infecciones o procesos inflamatorios (Challis et al., 2009).

Existe evidencia científica de la asociación entre la inflamación crónica, obesidad y diabetes; y que esta agrupación se originaría por una desregulación de la respuesta inmunológica de linfocitos T cooperadores tipos 1 y 2, dirigida hacia un perfil proinflamatorio, con un incremento en la producción de interleucina (IL) 6 y de otras

citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α : citoquina proinflamatoria secretada en el sistema inmunitario por monocitos y macrófagos, por linfocitos T y B, células NK y por leucocitos polimorfonucleares) (Miguel-Soca et al., 2021).

A esto se añade la IL-1- β y el interferón-gamma (IFN- γ , también llamado interferón inmunitario o de tipo II, es un tipo de citocina producida por linfocitos T CD4+ y linfocitos natural killer (NK) cuya función más importante es la activación de los macrófagos, con aumento en la capacidad fagocitaria de estos) (Schroder et al., 2004) demostrándose de esta manera que una desregulación de la respuesta inmune tiene un rol desde el punto de vista fisiopatológico determinante en la obesidad, la patología aterosclerótica (Maravilla Domínguez et al., 2022) y la diabetes mellitus.

En esta entidad metabólica prevalece un perfil proinflamatorio que ocasiona un incremento en la resistencia al accionar de la insulina. Se produce un descenso de las adipoquinas o adipocitoquinas como la adiponectina o IL-4, quienes intervienen en el metabolismo energético y la sensibilidad a la insulina de la paciente durante el embarazo, siendo proteínas sintetizadas en la grasa corporal, ejerciendo función de tipo endocrina, a nivel local y sistémico. También existe un aumento de las citoquinas proinflamatorias como IL-6 o el TN- α (Rodríguez, 2017).

Adipoquinas (Conde et al., 2011; Priest & Tontonoz, 2019; Black et al., 2022).

- **Adiponectina:** la adiponectina es la proteína más exuberante de las sintetizadas sólo por los adipocitos. Entre sus funcionalidades biológicas conocidas se hallan: los incrementos de la sensibilidad a la acción de la insulina, de la oxidación de los ácidos grasos, así como la producción de glucosa hepática. Tiene además función antiinflamatoria y antiaterogénica. (Chandran et al., 2003). Es una proteína específica del adipocito con un rol importante en la homeostasis de la glucosa e insulina, con

propiedades antidiabéticas, antiaterogénica y de sensibilización a la insulina (Crujeiras & Casanueva, 2015). Sus concentraciones están inversamente vinculadas con: hipertensión arterial, resistencia a la insulina (RI), obesidad y lípidos séricos (Kishida Funahashi & Shimomura, 2012) y niveles bajos se han relacionado con un incremento en el riesgo de diabetes tipo 2 (Spranger et al., 2003). Otro porvenir del campo de la adiponectina sería en su uso tanto como tratamiento preventivo, como en el manejo de pacientes con esta entidad, conclusión fundamentada en que terapias probadas en animales obesos mostraron una optimización en la concentración de glucosa e insulina séricas (Ukkola & Santaniemi, 2002). Fuera de sus funciones metabólicas, muestra actividades ateroprotectoras y antiinflamatorias, las cuales afectan principalmente la función vascular endotelial, por lo que el descenso de sus niveles circulantes puede contribuir al incremento de la RI y la disfunción endotelial (Gotoda, 2016) producto de ser un marcador temprano de aterosclerosis (Mordi et al., 2016). La adiponectina es la única adipocina que, a pesar de su producción exclusiva en el tejido graso, es inversamente regulada por la obesidad. Sus niveles se correlacionan negativamente con: la enfermedad cardiovascular, adiposidad, dislipidemia diabética, RI e hiperinsulinemia más que con la obesidad o la grasa corporal (Dyck, 2009; Coles 2016). Además, sus concentraciones plasmáticas disminuidas son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus no insulino dependiente (Kimura et al., 2015).

- **Leptina:** la leptina es una hormona producida por los adipocitos principalmente, aunque no de manera única como la adiponectina, porque también es producida a nivel ovárico y placentario. Interviene en los procesos fisiológicos como la secreción de la insulina

incrementando su sensibilidad, utilización de la glucosa, el metabolismo de los ácidos grasos o a nivel hipotalámico la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas. Durante el embarazo se genera un aumento progresivo de la misma a expensas posiblemente de un crecimiento de su producción a nivel placentario. (Briana & Malamitsi-Puchner, 2009). En gestantes que desarrollan DG tienen concentraciones más elevadas que las que no padecen esta patología. (Kautzky-Willer et al., 2001).

- **Resistina:** la resistina es una hormona expresada o manifestada por los monocitos, macrófagos y los adipocitos, y las concentraciones de esta se incrementa a lo largo del embarazo, posiblemente de manera paralela a la ganancia de peso producida en la gestación (Palik et al., 2007). Algunas investigaciones evidencian la asociación entre niveles elevados de resistina y el desarrollo de DG (Cortelazzi et al., 2007) otras no llegan a la misma conclusión (Lowe et al., 2010; Lobo et al., 2013). La heterogeneidad en los estudios realizados demuestra extensas variaciones en los niveles de resistina tanto en gestantes normoglucémicas como en las portadoras de diabetes mellitus. Por consiguiente, no existe en la actualidad pruebas que apoyen a la resistina como un viable marcador de diabetes.
- **Proteína transportadora del retinol tipo 4:** relacionada con la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, la dislipemia y la obesidad (Baynes & Dominiczak, 2019). La proteína transportadora del retinol tipo 4 (RBP4) es una adipoquina de síntesis hepática principalmente, cuya funcionalidad en la circulación es la de trasladar, en combinación a la prealbúmina, al retinol. Estudios han comprobado niveles altos de RBP4 en: patologías cardiovasculares, obesidad, diabetes e inflamación (Yao-Borengasser et al., 2007). Du et al. (2019), publicaron en su estudio, la asociación considerable entre la

concentración de RBP4 y las pacientes con DG, con una sensibilidad y especificidad del 79,4% y 79,1% respectivamente.

- **Visfastina:** la Visfastina es una adipocina producida por lo general en el tejido adiposo visceral. Promueve la adipogénesis y la producción de citocinas proinflamatorias (Moschen et al., 2007) donde niveles elevados se constatan en estados metabólicos como la obesidad y la DM tipo 2 (Wójcik et al., 2014), sin embargo, durante la gestación su concentración aumenta hasta el segundo y disminuye progresivamente a partir del tercer trimestre (Mazaki-Tovijl, et al., 2009). Esto último podría obedecer a mecanismo fisiológico para mejorar la sensibilidad a la insulina de las gestantes (Briana & Malamitsi-Puchner, 2009). Lewandowski et al. (2007), demostraron que existen resultados contradictorios debido a que estos encontraron concentraciones elevadas como reducidas, por lo que consideran que no es un marcador en gestantes diabéticas gestacionales. Sin embargo, otros estudios evidenciaron a la visfastina como mejor indicador comparado con la PCR, IL-6, adiponectina y leptina (Mastorakos et al., 2007).
- **Proteína de unión de los ácidos grasos al adipocito:** las proteínas transportadoras de ácidos grasos son proteínas de membrana involucradas de manera directa en la translocación de los ácidos grasos por medio de la bicapa lipídica (Stahl et al., 2001). Las proteínas que incorporan ácidos grasos (FABPs) son miembros de una familia multigénica que codifican para la expresión de proteínas citosólicas pequeñas o ancladas a membrana plasmática, cuya funcionalidad es la unión a ácidos grasos (Hotamisligil & Bernlohr, 2015). Por otra parte, en el adipocito también se expresan otras FABPs citosólicas como la FABP4 y FABP5 (Stremmel et al., 2001; Fisher et al., 2002; Storch & McDermott, 2009) y su expresión es inducida por la insulina y los ácidos grasos (Hotamisligil & Bernlohr,

2015). De hecho, la eliminación simultánea de FABP4 y FABP5 demostró ser de enorme trascendencia en el equilibrio energético a nivel sistémico, perfeccionando la señalización de la insulina y la absorción de glucosa en los adipocitos, salvaguardando el organismo frente al desarrollo de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y una extensa variedad de patologías inflamatorias (Glatz et al., 2010; Saavedra et al., 2015). Diversos estudios han demostrado además que las FABPs, especialmente FABP4, se secreta de manera activa por los adipocitos y sus niveles aumentan en la obesidad (Bag, et al., 2015). En humanos, los niveles circulantes de FABP4 se incrementan en la obesidad, así como en la disfunción cardíaca. Atendiendo a dichos datos y a los resultados observados en ratones con deficiencia de ambas FABPs, sugieren que, dichos transportadores podrían constituir una viable y posible diana terapéutica para la terapéutica de patologías metabólicas (Hotamisligil & Bernlohr, 2015; Saavedra, 2015).

Citoquinas (MAGNE, 2022).

- **Interleucina 6 (IL-6)** (Moshapa et al., 2019):

Es una citocina sintetizada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Mediada su liberación por la IL-1 y se incrementa en respuesta al TNF- α (Kristiansen & Mandrup-Poulsen, 2005). Constituye la principal estimulante de la producción de la generalidad de las proteínas de la fase aguda: proteína C-reactiva y la ferritina. Esta es un regulador de la termogénesis corporal, junto con IL-1, TNF- α e interferón gamma (Gabay & Kushner, 1999). Niveles incrementados se asocian a procesos inflamatorios agudos y a la obesidad; donde la concentración plasmática es alrededor de 1 pg/ml en pacientes sanos y en aquellos con diabetes diabéticos tipo 2 podría triplicarse esta cifra (Dandona, et al., 2004).

Su concentración durante el embarazo, se vincula, con el porcentaje de grasa corporal, el IMC, la sensibilidad a la insulina y la concentración de glucosa (Morisset et al., 2011). Aunque no existen investigaciones de carácter prospectivos que relacionen la IL-6 con la DG, uno de caso control, demostró concentraciones significativamente elevadas de estas, ajustadas por el IMC, durante el primer trimestre del embarazo en las que desarrollaron este tipo de patología (Hassiakos et al., 2016).

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-): el TNF- α es una citoquina producida generalmente por los macrófagos y monocitos. Por si misma y mediante la estimulación de la interleucina 1 y 6 generando una actividad proinflamatoria a nivel tisular y celular, favoreciendo su regeneración y propiciando el desplazamiento a la zona dañada de linfocitos y neutrófilos respectivamente (Tagoma et al., 2022). La mayor parte de las investigaciones evidencian altos niveles de TNF- α durante el II y III trimestre de la gestación, específicamente en aquellas que desarrollarán diabetes, niveles que estarán altos si se comparan con gestantes normoglucémicas. Esta diferencia significativa se conservará si se ajustan los resultados por medio del índice de masa corporal (IMC) (Xu et al., 2014).

3.2. Marcadores de resistencia a la insulina en el diagnóstico de la diabetes gestacional

La resistencia a la insulina es el descenso de la respuesta fisiológica que genera una determinada dosis de insulina. La resistencia a la insulina, desarrollada a lo largo del embarazo, tiene como responsabilidad limitar o determinar la utilización de la glucosa materna y, de este modo, proporcionar un abastecimiento conveniente al feto, ya que, para un conveniente desarrollo, requiere que la mayoría de su fuente de energía sea concedida por la glucosa. De esta manera, la RI implantada a lo largo de la gestación

está vinculada a la transmisión de glucosa de la gestante al feto (Catalano, 2010).

En un embarazo de evolución normal, los tejidos diana a la acción de la insulina (hígado, músculo esquelético o tejido adiposo) alcanzan progresivamente una resistencia a su actuación. Este descenso en la sensibilidad a la insulina se incrementa hasta un 60% de su actividad común tanto en gestantes que desarrollan DG como en las que no. (Catalano, 2014).

En gestaciones normales el aumento de la RI se compensa con un incremento en la producción de insulina por las células β pancreáticas, siendo este crecimiento insuficiente en las pacientes con DG, siendo este un indicativo de una deficiencia en la capacidad de las células β , constituyendo la razón de mayor riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2 en los ulteriores años (Kramer et al., 2014).

Globulina transportadora de hormonas sexuales

La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glicoproteína cuya funcionalidad es transportar y regular la fracción activa de las hormonas sexuales. Es considerada un marcador de resistencia a la insulina ya que tanto la insulina como el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) inhiben su secreción. Pugeat et al., 1996).

Shepard (2019), manifiesta que *“las féminas con niveles más elevados de testosterona poseen un mayor riesgo de diabetes tipo 2, sin embargo, en los hombres sucede todo lo contrario; o sea a mayores concentraciones de testosterona, menor riesgo de diabetes. Su mecanismo se explica a través del páncreas, donde esta hormona (solamente en situaciones de glucotoxicidad) preservaría y protegería de la apoptosis de las células de este órgano, al actuar como antagonista del receptor de angiotensina II. Se conoce que la globulina transportadora de hormonas sexuales tiene una mayor afinidad por la testosterona, controlando así la testosterona libre,*

por tal motivo, en aquellas pacientes donde los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales son alto, presentarán un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus” (p. 4)

En varios estudios quedó demostrado que tanto en las pacientes diabéticas tipo 2, como en las diabéticas gestacionales muestran concentraciones bajas de SHBG, comparadas con normoglucémicas (Bartha et al., 2000), y dentro de las pacientes con DG, la concentración de SHBG fue inferior en las gestantes que necesitaron administración de insulina (Kopp et al., 2001). Por lo tanto, podría tener una utilidad añadida en el diagnóstico de DG al poder predecir que pacientes embarazadas necesitarán del tratamiento insulínico. La SHBG puede desempeñar un rol fundamental en el desarrollo de la diabetes tipo 2 a nivel genómico y fenotípico, incluso ser un objetivo sustancial en la estratificación del riesgo de diabetes tipo 2 y la intervención temprana en esos pacientes (El Tarhouny, 2015).

Prolactina

La prolactina es una hormona hipofisaria cuya primordial funcionalidad es la de comenzar y conservar la lactancia materna, participando en el desarrollo mamario femenino. Se estima que el incremento en sus niveles junto con el lactógeno placentario humano ocasiona el aumento de la masa de las células β , primordial por la gran demanda de insulina durante la gestación (Ernst et al., 2011).

Escasas investigaciones han valorado a la prolactina como un marcador diagnóstico de la DG, sin embargo, en un análisis actual, Ekinci et al. encontraron una vinculación entre altas concentraciones de prolactina y la intolerancia a la glucosa de las gestantes a lo largo del tercer trimestre del embarazo (Ekinci et al., 2017).

Además, los niveles de prolactina se vincularon de manera significativa con la concentración de insulina y péptido C. Este péptido C, es

una cadena polipeptídica de 31 aminoácidos que forma parte de la proinsulina: el producto postraducciona l de la célula pancreática (proteína que al ser procesada forma la insulina), es retirado de la molécula para dejar formada la insulina biológicamente activa.

Un páncreas saludable libera proporciones equimoleculares tanto de insulina, como de péptido C (Rodríguez Martínez, 2022). Las concentraciones en la circulación periférica de péptido C son superiores a las de insulina ya que su tiempo de vida media es más extenso (aprox. 35 minutos) y fundamentalmente porque no sufre degradación hepática lo que crea de esta manera menores fluctuaciones séricas que la insulina. Este es degradado a nivel renal, por lo que sus niveles urinarios superan en 20 a 50 veces a las séricas (Leighton et al., 2017).

El péptido C no se emplea para el diagnóstico de esta patología, sin embargo, una vez confirmado el mismo, puede solicitarse para determinar qué cantidad de insulina está produciendo el páncreas del paciente (insulina endógena); esta cantidad de insulina todavía producida por el organismo se evidenciará y manifestará en los niveles de péptido C, por consiguiente, un examen del péptido C puede emplearse para el monitoreo de la actividad y capacidad de las células beta a largo plazo, con el objetivo de apoyar al profesional de la salud a decidir el instante para comenzar la terapéutica con insulina (Landin-Olsson et al., 1990; Hoffman, 1997; Takabe et al., 2012; Jones et al., 2016).

3.3. Marcadores glicémicos en el diagnóstico de la diabetes gestacional

Glucosa (ayunas): Entre las seis y las diez semanas de embarazo, la glucosa en ayunas de las gestantes disminuye ligeramente (aproximadamente 2 mg/dL) comparada con la de la población general (Mills et al., 1998). Por tal motivo es necesario fijar un rango de referencia durante el primer mes de embarazo de las gestantes para que no exista un subdiagnóstico

en estas pacientes con intolerancia a la glucosa (McIntyre et al., 2016).

Glucosa (Post sobrecarga)

Al contrario que la glucosa en ayunas, la glucosa postprandial de las gestantes es mayor a la de la población general, donde esta glucemia postcarga evalúa la respuesta del organismo a una sobrecarga de hidratos de carbono. Durante el período gestacional existen cambios a lo largo de su evolución, desarrollando respuestas glucémicas postprandiales más altas mientras progresa el embarazo (Powe, 2017). Estos niveles elevados de glicemia se desarrollan entre el primer y el tercer trimestre de gestación siendo el incremento de 27 a 43 mg/dL (Forest et al., 1983). Actualmente no se han realizado estudios que valoren su utilidad en un cribado temprano a través de una sobrecarga de glucosa, ni investigaciones prospectivas ni en poblaciones de un bajo riesgo.

Hemoglobina glicosilada (Flores et al., 2020).

La hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) se forma por medio de la unión de glucosa con el residuo N-terminal del aminoácido valina correspondiente a la cadena beta de la hemoglobina. La HbA_{1c} es en la actualidad el examen mayormente utilizado para el control diabético. Alrededor de cuatro meses (120 días) constituye el tiempo de vida media de los glóbulos rojos, por lo tanto, la HbA_{1c} refleja la glucemia media a lo largo de este lapso de tiempo.

Sin embargo, la glucemia media de los últimos treinta días representa el 50% del valor de la HbA_{1c}, y el 50% restante sería, entre los treinta y sesenta días (25%) y entre los sesenta y ciento veinte días el 25% restante (Tahara & Shima, 1995). La proporción media de glicación de la hemoglobina es alrededor de un 0.5% en las gestantes comparadas con las féminas que no lo presentan el estado de gestación (O'Connor et al., 2012).

En un embarazo de curso normal el descenso del porcentaje de glicosilación sucede entre la décima y vigésima semana de gestación, gracias a un aumento en el recambio eritrocitario lográndose un mínimo a lo largo del segundo trimestre (Lurie & Mamet, 2000), sin embargo, se produce un incremento en los porcentajes de glicosilación de la HbA_{1c} en el tercer trimestre, producto al déficit fisiológico de hierro que acontece en ese tiempo de embarazo (Phelps et al., 1983). Esta descenso y subsiguiente crecimiento la hacen prácticamente interpretable como examen diagnóstico o de seguimiento en pacientes DG. Además, como marcador, reflejando la glucemia de los noventa días anteriores aproximadamente, no posee la sensibilidad idónea para un riguroso control glucémico durante el embarazo (Méndez-Míguez et al., 2020).

Fructosamina

La fructosamina es el concepto por el cual se conoce a la alianza formada por la unión de un azúcar (fundamentalmente glucosa) a las proteínas sanguíneas. Esta unión se crea por medio de una reacción no enzimática irreversible denominada glicosilación, semejante a la de la formación de la HbA_{1c}, con la diferencia que, el que aporta el residuo N-terminal es el aminoácido lisina en lugar de la valina.

La fructosamina, al igual que la HbA_{1c}, refleja la concentración media de glucosa, sin embargo, durante menor espacio de tiempo: (últimos catorce a veintiún días), por consiguiente, es más sensible a cambios actuales en el control glucémico. El enorme problema de la fructosamina es sus altas variaciones intraindividuales, lo cual imposibilita valorar las modificaciones en el estado glucémico (Hörber et al., 2020). Actualmente no existen suficientes investigaciones que contemplen a la fructosamina como un marcador en el diagnóstico de la DG. La mayor parte de ellos datan de los años ochenta y noventa, y el primer análisis que vinculó la fructosamina con la DG evidenció una significativa sensibilidad (85%),

en la detección de la DG a lo largo del segundo trimestre del embarazo (Roberts et al., 1983). Sin embargo, estos resultados no se confirmaron en los subsiguientes estudios realizados por Vermes et al. (1989); y Nasrat et al. (1991).

En una publicación en el 2018 realizada por Gingras et estudiaron la efectividad diagnóstica, en el segundo trimestre de gestación, por medio de la utilización de diferentes puntos de vista de corte, concluyendo que la fructosamina plasmática no reveló propiedades o particularidades predictivas apropiadas ni idóneas para determinar intolerancia a la glucosa durante la gestación o para predecir el estado glucémico postparto (Gingras et al., 2018). Hoy día su uso en el diagnóstico de DG parece totalmente descartado.

Albúmina glicosilada (Correa, et al., 2017).

La albúmina es la proteína extracelular más exuberante del plasma (60 al 70% de las proteínas totales). Como la mayoría de las proteínas su síntesis ocurre a nivel hepático y su tiempo de vida media es alrededor de los veinte días. Tiene unas tasas de glicación entre ocho y nueve veces más altas que las de la HbA_{1c}, diferencia radicada a diferencia de la hemoglobina que es una proteína intracelular, en que la albúmina está circulando a nivel plasmático (Rondeau & Bourdon 2011).

Triplizando de esta manera los porcentajes de glicación por encima de la HbA_{1c}, pese a tener una vida media mucho más limitada, que le otorga una sensibilidad mayor para identificar las modificaciones en las concentraciones de la glucosa. (Roohk & Zaidi, 2008).

Un análisis llevado a cabo por la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo concluyó que las gestantes con cifras elevadas de albúmina glicosilada (superiores al 15.8%) finalmente desarrollaron más complicaciones neonatales como hipoglucemia neonatal o trastornos respiratorios, incluso los recién nacidos de madres con albúmina glicosilada mayor a este

punto de corte, presentaban un mayor tamaño para su edad gestacional al instante del parto (Koga, 2014).

Gracias a este análisis y con la intención de prevenir complicaciones perinatales, la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo sugiere su uso, sin embargo, otro extenso análisis, realizado por Zhu et al. donde estudiaron la capacidad diagnóstica de la albúmina glicosilada junto a la HbA_{1c} y la glucosa en ayunas en diferentes semanas de gestación concluyendo que, los resultados no respaldan el uso de este marcador como herramienta de detección para DG, ya que se necesitaría más investigaciones para determinar el valor de la prueba en gestantes y qué factores podrían afectar los resultados de la misma (Zhu et al., 2018).

Existen escasos estudios que estudien a la albúmina glicosilada como un viable marcador diagnóstico de la DG y los que hay son todos desarrollados en población asiática. Pese a haber demostrado su utilidad en el control glucémico de las gestantes, se necesitarían una gran cantidad de investigaciones, desarrollados además en otras etnias, para demostrar su aplicabilidad clínica en el diagnóstico de la DG.

Otros biomarcadores

Vitamina D: la principal función de la vitamina D es la regulación de la concentración de calcio y fosfato. Dentro de sus acciones están: aumentar la absorción de Calcio y fosfato a nivel intestinal y la resorción de calcio a nivel renal, contribuyendo de esta manera al mantenimiento de su homeostasis. Además, contribuye al mantenimiento de la función neuromuscular y del remodelado óseo (Zazo, 2017).

Para realizar estas funciones tiene que sufrir la conversión endógena en el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) que es su forma biológicamente más activa y sus niveles bajos se relacionan con el desarrollo de obesidad, RI y Diabetes tipo 2 (Mousa et al., 2015). La

concentración de 25-(OH)-VD (principal forma circulante de la vitamina D) plasmática a las 16 semanas de gestación fue muy inferior en mujeres que desarrollaron subsecuentemente DG (Pent et al., 2019). Su rango de referencia del nivel de 25 (OH) D total es de 25 a 80 ng/mL (Pagana et al., 2019). Su deficiencia es bastante común durante la gestación, existiendo una relación entre estos niveles bajos en la primera etapa del embarazo y un mayor riesgo de desarrollar DG (Arnold et al., 2015).

No obstante, existe controversia en esta afirmación debido a que otros estudios como el de Lacroix et al. (2014), confirman estos resultados, otros concluyen que es la paratidina (PTH) y no la vitamina D la relacionada con el desarrollo de la DG. El déficit de vitamina D puede promover el inicio de la diabetes por diversos mecanismos: la promoción de incremento de peso y obesidad, menor sensibilidad de los receptores de insulina, inhibición de la secreción de insulina al reducir el ingreso de calcio a las células β del páncreas y por el descenso del factor de crecimiento insulinoliforme. (Bikle, 2014; González & Egido, 2014; Triunfo, et al., 2017).

Pese a ello, actualmente no existe un acuerdo en la bibliografía mundial para considerarla elemento de riesgo (Aghajafari et al., 2013; Zhang et al., 2018). PENT et al. demostraron en su investigación que la concentración de 25-(OH)-VD en plasma a las 16 semanas de gestación fue muy inferior en mujeres que desarrollaron subsecuentemente DG (Pent, et al., 2019).

3.4. Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (β hCG)

La PAPP-A es una glicoproteína secretada inicialmente por las células de la capa más externa que envuelven al embrión (trofoblasto) y posteriormente por la placenta. En gestaciones sin aneuploidías, se ha relacionado valores bajos de PAPP-A y β hCG con mayor riesgo

de: aborto espontáneo, bajo peso al nacer, diabetes gestacional, hipertensión gestacional, parto pretermino, preeclampsia, recién nacidos pequeños para edad gestacional y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (Lakhi et al., 2012; López et al., 2016; Rodríguez-Zurita et al., 2022), es considerada una enzima fijadora de zinc que pertenece a la familia de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (Palacios et al., 2020).

Lawrence et al. (1999), demuestran el papel de la PAPP-A interactuando con los factores de crecimiento insulínico (IGF). Esta proteína produce la proteólisis del IGFBP (insulin-like growth factor binding protein), liberándose así el factor de crecimiento insulínico (IGF) (Lawrence et al., 1999). Además, sus niveles están inversamente vinculados con el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y, por tanto, los niveles de PAPP-A podrían reflejar la disminución de la tolerancia a la glucosa (Gurram et al., 2014).

Ferritina

La ferritina es una proteína cuya primordial funcionalidad es la de almacenamiento de hierro. Se expresa primordialmente en los hepatocitos, macrófagos y eritroblastos. Su concentración fue relacionada de manera positiva con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como la patología cardiovascular o la Diabetes tipo 2 (Ramakrishnan, et al., 2002; Sharifi & Sazandeh, 2004). Niveles altos de ferritina durante primer trimestre del embarazo fueron observados en las gestantes que desarrollaron DG comparadas con las gestantes que no desarrollaron intolerancia a la glucosa (Khambalia et al., 2016), donde estas diferencias se reducen, aunque siguen siendo significativas una vez que se ajustan con un indicador de inflamación como la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) (Bowers et al., 2016).

Osteocalcina

Participa de forma local en la mineralización del hueso, aunque se ha descrito también que actúa como una hormona endocrina conectando el

metabolismo óseo con el metabolismo energético, interviene en la homeostasis de la glucosa, en el funcionamiento del músculo esquelético, en el desarrollo cerebral, la fertilidad masculina, la esteatosis hepática y la calcificación arterial (Ye et al., 2022). Es una proteína no colágena más abundante en la matriz ósea y sintetizada por los osteoblastos (Bulló et al., 2012; Song et al., 2021). Su forma no carboxilada parece asociarse con la homeostasis de glucosa al aumentar la proliferación de células β , tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, lo que también se relaciona con un descenso en la concentración de glucosa en ayunas (Figura 6).

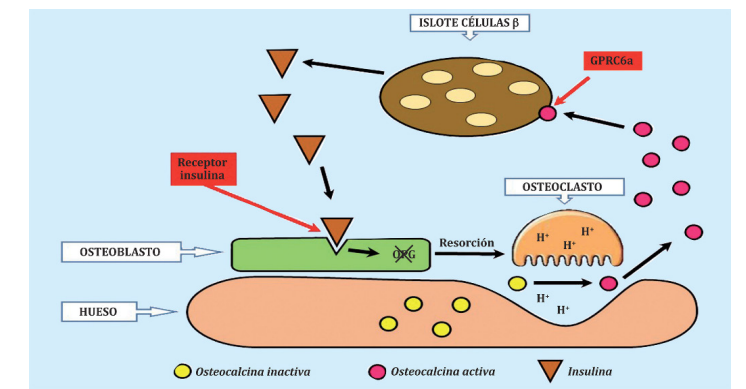


Figura 6. Ciclo osteocalcina-insulina.

Fuente: Rubert & De la Piedra (2020).

La osteocalcina descarboxilada, en su forma activa, se une al receptor GPRC6a de las células β pancreáticas, ocasionando la liberación de insulina, donde esta última se acopla al receptor de la insulina en el osteoblasto, originando un descenso de la síntesis de osteoprotegerina y un incremento de la resorción ósea. En el medio ácido del osteoclasto, la osteocalcina inactiva, gamma carboxilada, se convierte en activa, no carboxilada. La osteocalcina activa vuelve a empezar el ciclo uniéndose a las células β de los islotes pancreáticos.

La irisina

Es una mioquina que está regulada por PGC1, un importante regulador del metabolismo energético. Juega un papel importante en

la regulación del tejido adiposo blanco y su transformación en grasa parda, la que es altamente termogénica, por medio del aumento de la expresión de la proteína de desacoplamiento mitocondrial (Shan et al., 2013; Zhi et al., 2022), especialmente en relación con el entrenamiento físico y el ejercicio aeróbico (Boström et al., 2012). En investigaciones recientes mostraron que, existía una relación entre los niveles disminuidos de irisina circulante en aquellas gestantes que desarrollan diabetes mellitus gestacional. (Zhang et al., 2016; Usluoğullari et al., 2017; Zhao et al., 2017).

Marcadores moleculares de la DG

Se ha evidenciado la existencia de una predisposición genética para desarrollar DG, (Wu et al., 2016) donde la exposición a componentes del medio ambiente la especificación de las variaciones en la prevalencia de esta patología en una misma población (Pheiffer et al., 2018). La búsqueda de marcadores moleculares de la DG se ha centrado en el análisis de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, de sus siglas en inglés) y sus mecanismos epigenéticos más extendidos, la metilación del ADN y los microARN (miRNAs, de sus siglas en inglés).

Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)

Los SNPs hacen alusión a modificaciones de sola una base de la sucesión de un individuo, siendo la variación genética la más recurrente. Por lo general son alteraciones silentes que no poseen consecuencia sobre la expresión del gen en las que permanecen implicadas. Varios estudios han demostrado la vinculación de los SNPs con la predisposición a desarrollar obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o patología cardiovascular (Pheiffer et al., 2018). De la misma forma, se ha encontrado relación en los SNPs de los genes implicados en los cambios metabólicos de la gestante, con el desarrollo de DG (Dias et al., 2018).

De este modo, se puede dividir los estudios de las variantes implicadas en el desarrollo de la DG en:

1. SNPs relacionadas con la secreción de insulina

Transcription factor 7-like 2, TCF7L2 (rs7903146). Este gen está implicado en la expresión del GLP1 (glucagon-like-peptide), donde la activación de este último estimula la secreción insulínica. Investigaciones científicas evidencian un vínculo entre la variante rs7903146 y el desarrollo de diabetes tipo 2, se postula que esta variante involucra una subexpresión de TCF7L2 y por consiguiente una menor secreción de insulina. La mayor parte de los estudios en esta variante muestran una asociación entre esta y el desarrollo de la DG (Dias et al., 2018). Otras versiones del mismo gen en las se investigó su sociedad con la DG son: rs4506565, rs7901695 y rs12255372.

Melatonin receptor 1B, MTNR1B (rs10830963). Este gen codifica un receptor de la melatonina. Esta hormona tiene características antioxidantes y antiinflamatorias y está involucrada en diversos procesos biológicos como la regulación del ciclo circadiano, el incremento a la sensibilidad a la insulina o la regulación del metabolismo de la glucosa. Esta variante rs10830963 fue relacionada con un riesgo incrementado de desarrollar Diabetes tipo 2 (Sparsø et al., 2009).

2. SNPs relacionadas con la resistencia a la insulina

Adiponectina (ADIPOQ) es una adipocitocina que estimula la oxidación de ácidos grasos, disminuye los triglicéridos e incrementa la sensibilidad a la insulina, estados en los cuales se generó un crecimiento a la resistencia a la insulina, como la obesidad o la diabetes tipo 2, y fueron involucrados con una reducción de los valores de adiponectina plasmática. La SNPs rs2241766 del alelo G se asoció con un riesgo aumentado de padecer DG (Palomer Pérez & Blanco-Vaca, 2005).

3. SNPs relacionadas con la inflamación

El Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), es una citoquina que genera una respuesta proinflamatoria por su propio accionar y por la regulación de otras citoquinas (IL-1 y IL-6). El polimorfismo rs1800629 del gen que codifica al TNF- α está vinculado con el desarrollo de la Diabetes tipo 2. (Liu et al., 2013). Sin embargo, los estudios realizados no se han encontrado relación con la DG.

MicroRNAs

Los miRNAs son secuencias cortas y enormemente conservadas de RNA cuya funcionalidad es la regulación de la expresión de los genes por medio de un mecanismo postranscripcional que previene la traducción de los miRNAs y, por consiguiente, reprime la expresión del gen. Los miRNAs regulan varios fenómenos biológicos como el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la capacidad de las células beta pancreáticas o la inflamación.

Alteraciones en la regulación por los miRNAs fueron vinculados a desordenes metabólicos como la obesidad o la DM2 (Iacomino & Siani 2017; He et al., 2017). El análisis del genoma evidenció que a nivel placentario existen más de 600 miRNAs, (Chen & Wang, 2013), los cuales tienen la posibilidad de identificarse en sangre materna y posteriormente, se evidenció, que en las pacientes con DG poseen una regulación alterada por parte de los miRNAs placentarios (Poirier et al., 2017).

Wander et al. (2017); Tagoma et al. (2018), en sus investigaciones relacionaron tres miRNAs (miR-132, miR-29a y miR-222) con el desarrollo de DG. Dichos miRNAs juegan un rol fundamental en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, al estudiar este vínculo en otras poblaciones se obtuvieron resultados contradictorios. En la actualidad, es evidente que ninguno de estos marcadores antes expuestos,

constituyen un marcador perfecto para su uso en el diagnóstico de la Diabetes Gestacional.

CAPÍTULO IV.

Tratamiento y nutrición durante el embarazo



4.1. Nutrición durante el embarazo. Suplementos nutricionales

La prevención de los niveles séricos elevados de glucosa durante la gestación, consigue reducir las complicaciones desfavorables a corto y largo plazo. En medio de las estrategias de los procedimientos preventivos de diabetes mellitus gestacional para las pacientes en riesgo de sufrir esta enfermedad permanecen: las modificaciones de su forma de vida, disminución del sobrepeso, adecuado control nutricional, incremento de su actividad física y terapéutica farmacológica (Arias et al., 2019).

La terapéutica con fármacos que más se utiliza para la diabetes gestacional es la gestión controlada de insulina; tomando en cuenta, los medicamentos hipoglucemiantes orales, como la metformina (Hernández, et al., 2022). que actúa reduciendo la RI y perfeccionando la acción de esta, asimismo se administra para la vigilancia glucémica de las gestantes con sobrepeso u obesidad que tienen una DG.

Brugnara & Gutiérrez (s/f), hacen referencia que “en las gestantes con obesidad, la colaboración nutricional y su modificación en su rutina diaria o estilo de vida disminuyen de manera considerable las secuelas elaboradas por la DG, incluyendo los ejercicios físicos **que especialmente resultan eficaces para un buen control metabólico en las gestantes con DG**, consiguiendo que los niveles de glucemia y el índice de masa corporal (IMC) se reduzcan considerablemente, al igual que la tensión arterial. Lo recomendado es un entrenamiento aeróbico de treinta minutos al diarios o de 60 a 150 minutos en la semana, aunque generalmente debe adaptarse a las necesidades de la gestación y particularizar a las necesidades de cada paciente embarazada”. (p. 2)

Educación

La enseñanza podría ser personal en el lapso de la consulta, o a lo largo de su internación hospitalaria. Resulta fundamental que se usen procedimientos

y técnicas de colaboración activa que superen la plática informativa en un ambiente placentero y recreativo. Las exposiciones de enseñanza terapéutica en las gestantes son un apoyo para así descubrir y aprender competencias simples para el autocuidado de esta patología. Deben entender qué es la DG, así como, su repercusión, gravedad, complicaciones maternas y fetales; y en aquellos casos que se administran insulina, conocer su impacto, dosificación, aplicación y conservación de manera correcta (Salzberg, et al., 2016).

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como la diabetes que se origina o diagnostica por primera vez durante el embarazo, y que precisamente no es una diabetes manifiesta (American Diabetes Association, 2020). Esta patología constituye la condición metabólica más recurrente durante la gestación, con repercusiones maternas y perinatales a corto, mediano y largo plazo. Durante el año 2019 alrededor del 16% de los nacimientos a nivel mundial presentaron cualquier tipo de diabetes durante la gestación, y el 83 % de estos, fueron DMG (Franzago et al., 2019; Burlina, et al., 2019).

El mecanismo fisiopatológico primordial que condiciona el desarrollo de esta patología, es el deterioro de las células en un entorno crónico de resistencia a la insulina (RI) a nivel tisular de las gestantes, con un incremento fundamentalmente de esta RI a lo largo del segundo semestre del embarazo, como consecuencia al aumento de hormonas locales y placentarias, como por ejemplo: elemento de necrosis tumoral alfa, estrógenos, progesterona, lactógeno placentario, hormona del crecimiento placentario, cortisol y leptina (Agha-Jaffar et al., 2016).

La mayor parte de los componentes de riesgo para desarrollar esta patología poseen en común denominador, el aumento en la RI; postulándose recientemente un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² de superficie corporal, más uno de siguientes factores: sedentarismo, familiar

en primer nivel con antecedentes patológicos de diabetes mellitus, conjunto étnico con alta prevalencia de diabetes (latinos, afroamericanos, asiáticos), macrosomía fetal, hipertensión arterial, colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad < 35 mg/dl, hipertrigliceridemia (triglicéridos > 250 mg/dl), síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), hemoglobina glucosilada \geq 5.7% o prediabetes, acantosis nigricans y patología cardiovascular (Webber, et al., 2015; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, 2018).

Diferentes guías a nivel mundial abogan por un diagnóstico y procedimiento acertado para la DG (Diabetes Gestacional), con el fin de reducir el riesgo de complicaciones materno fetales, entre las que se destacan: la preeclampsia, un mayor índice de cesáreas, macrosomía fetal, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia neonatal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

Es importante destacar que, en el entorno de una epidemia de obesidad que existe prácticamente en todos los países, la mayor parte de las pacientes durante la gestación poseen por lo menos un componente de riesgo para diabetes gestacional donde antes del embarazo no hay tácticas de prevención efectivas, y la magnitud poblacional objetiva es muy cuantiosa (Egan & Simmons, 2019).

Existen investigaciones científicas que han evaluado el impacto y efectos de las intervenciones dietéticas asociados a ejercicios físicos para prevenir la DMG, demostrándose una disminución significativa del riesgo de esta entidad comparada con pacientes que no llevaron este régimen asociado. Durante los últimos diez años ha existido un progresivo interés por valorar intervenciones preventivas a fin de disminuir la DG. Los suplementos nutricionales serían un plan seguro, accesible y positivo para su prevención; entre los suplementos nutricionales que han sido

valorados se encuentran: mioinositol, probióticos y vitamina D (Plows et al., 2019).

Uno de los nutrientes esenciales y presente en cereales, carnes y leguminosas, que interviene en la regulación de la insulina, además de ser utilizado en la formación de la membrana celular es el mioinositol (Croze & Soulage, 2013; Reyes-Muñoz et al., 2019).

Diversos estudios demuestran su impacto en la sensibilización a la insulina (Corrado et al., 2011; Croze, et al., 2015), y por consiguiente una disminución en la RI. Múltiples investigadores han demostrado el papel de este nutriente durante la gestación por su accionar en la reducción de hiperglucemia y, por ende, en la prevención de DG. (Santamaria et al., 2018; Vitagliano et al., 2019).

A lo largo del embarazo, un desequilibrio en la flora intestinal beneficia una disfunción metabólica con incremento de inflamación, y disminución de la sensibilidad a la insulina (DiGiulio et al., 2015). La administración de probióticos reduce las concentraciones de marcadores inflamatorios, integrado por el elemento de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6, e incrementan las del péptido semejante al glucagón tipo 1 (GLP-1), aumentando así la sensibilidad a la insulina en pacientes gestantes; demostrándose el impacto beneficioso de los probióticos sobre el perfil metabólico en la gestante (Han et al., 2019).

Como es de conocimiento, los probióticos son microorganismos que afectan de manera beneficiosa al hospedero (Davidson et al., 2021), perfeccionando la microbiota intestinal para un mejor desempeño, y aunque no se conocen con exactitud sus mecanismos, se han postulado algunos de ellos (Tang, et al., 2010): eliminación del crecimiento y de invasión de bacterias consideradas patógenas. Mejora de la funcionabilidad de la barrera intestinal. Modulación del sistema inmune, induciendo citoquinas de defensa (IL-10, TGF-beta) y la

supresión de citoquinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF).

Myryam Karamali et al., evaluaron la administración de probióticos en gestantes con DMG a lo largo de seis semanas y colecalciferol (vitamina D3), donde se evidenció una disminución significativa de varias complicaciones de la diabetes gestacional, como la incidencia de cesárea y la macrosomía fetal (Rojas et al., 2020); así como efectos positivos sobre el control glucémico, triglicéridos y colesterol. Además, evitó el incremento de las cifras de tensión arterial sistólica y disminución de la diastólica. (Hajifaraji et al., 2017). El GLP-1, es una hormona con un extenso potencial farmacológico con varios efectos desde el punto de vista metabólico: estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, disminución del vaciamiento gástrico, inhibir la alimentación, el incremento de la natriuresis y diuresis, tiene efectos cardioprotector y neuroprotector, reduce la inflamación y la apoptosis, repercute de manera directa en el aprendizaje y memoria. Los agonistas del receptor de GLP-1 poseen un uso clínico en la diabetes tipo 2 (Müller et al., 2019).

Del mismo modo, la administración de la vitamina D: vitamina liposoluble que emana fundamentalmente de la exposición al sol, está en forma natural en pocos alimentos como aceites de hígado de pescado, champiñones, yemas de huevo e hígado. Dentro de sus acciones se destacan, la regulación de los niveles de glucemia, por medio de la unión y activación del receptor de vitamina D en las células beta pancreáticas, regularizando la descarga de insulina en respuesta a las concentraciones de glucosa sérica circulante (Holick, 2009; Naderi et al., 2021). Una de las grandes ventajas de utilizar mioinositol y probióticos en la prevención de DG es la ausencia de efectos adversos para el binomio madre-feto, así como altas tasas de adherencia (Palacios, et al., 2019; Vitagliano et al., 2019).

Koletzko et al. (2019), manifiestan que “las gestantes tienen que integrar a su ingesta de alimentos una dieta variada según las recomendaciones dietéticas poblacional general. El consumo de macronutrientes no debería cambiar a lo largo del embarazo, la dieta debería contar con más alimentos que aporten nutrientes a la paciente. Para féminas con un índice de masa corporal normal (menor a 25 kg/m²), solo hace falta un incremento en la ingesta de energía. Para saciar las solicitudes metabólicas requeridas por la embarazada y las necesidades energéticas fetales en crecimiento, la ingesta energética será de 85 kcal diarios durante el primer trimestre, 285 kcal por día en el segundo trimestre y 475 kcal diarios en el tercer trimestre. En el último trimestre al verse reducida la actividad física, la ingesta de alimentos no debería incrementarse en más de un 10%.

La ingesta de pescado y omega-3 disminuye el riesgo del parto antes de las 34 semanas, sin embargo, debe evitarse el atún porque contienen dentro altos niveles de sustancias tóxicas. En aquellas pacientes donde la ingesta de alimentos ricos en macronutrientes sea baja, deben incorporar suplementos dietéticos ricos en hierro, vitaminas y administrárseles 400µg de ácido fólico a lo largo del primer trimestre de la gestación. Una administración de vitamina B12 favorece al crecimiento fetal y al desarrollo cerebral, la vitamina D ayuda a conservar la homeostasis del calcio materno, así como el desarrollo fetal óseo. Es necesario conocer que los alimentos crudos o mal cocinados tienen que evitarse durante el embarazo”. (p.97)

Del 20% al 30% de las gestantes internacionales sufren de alguna deficiencia vitamínica, evidenciándose en los resultados materno-fetales. La ingesta de proteína es fundamental para roles biológicos y funcionales. De la misma manera se debe tener en cuenta que la ingesta de arroz, pan blanco, pastas y patatas aumentan los niveles séricos de glucosa. Las dietas ricas en fibra con un índice glucémico

y una carga glicémica baja tienen la posibilidad de fomentar la relajación, reducción de niveles de colesterol y glucosa en sangre, por lo que resultan favorables para el proceso de gestación (Mousa, et al., 2019).

Recomendaciones actuales en la dieta en pacientes con Diabetes Gestacional (DG) (American Diabetes Association, 2021):

- Se sugiere 175 gramos (g) de carbohidratos, 71 gramo de proteína y 28 gramo de fibra como límites inferiores.
- Ingesta de grasas saludables (monoinsaturadas y poliinsaturadas), quienes poseen forma líquida a temperatura ambiente, aunque comienzan a endurecerse a temperaturas frías. Se restringe las grasas saturadas y las trans (no saludables), que son sólidas a temperatura ambiente).
- La cuantía y el tipo de carbohidratos perjudicarán a las concentraciones de glucosa. La ingestión de carbohidratos simples (aquellos que se descomponen rápidamente después de su ingesta) producirían niveles posprandiales muy elevados de glucemia.

Según el Grupo Español de Diabetes (2020) (Codina, et al., 2020):

- **Hidratos de Carbono (HC):** se sugiere distribuirlos entre el desayuno, almuerzo y comida y dos a tres refrigerios o entrantes (uno al acostarse). 175 gramo de HC como aporte mínimo (40-50% de las calorías totales) y una ingesta de 28 gramo de fibra al día.
- **Grasas:** se propone un 30-40% (total de calorías) según un modelo de dieta mediterránea y en aquellas gestantes con obesidad minimizar su contenido. Estimular el consumo de grasas monoinsaturadas (preeminentemente aceite de oliva) y de poliinsaturadas (pescado azul: también denominado pescado graso, que tiene una proporción de grasa inserta entre los músculos que supera al 6 %. La

denominación azul no atiende a criterios biológicos, sino nutricionales). Debe ingerirse dos veces por semana, y frutos secos diariamente.

- **Proteínas:** 70 gramo al día (mínimo).

Según Embarazo Endocrine Society (2013) (Blumer et al., 2013):

- Ingestión de carbohidratos reducida (35-45%) del total de calorías, distribuida en 3 ingestas pequeñas/moderadas y refrigerio o snack (de dos a cuatro). El control de los niveles de glucosa estará influenciado por la restricción dietética y distribución de carbohidratos totales, así como por la elección de índices bajos de glucemia y modelos dietéticos de alta calidad nutricional.
- La reducción calórica moderada de 1600-1800 kcal/día o del 33% de la ingesta calórica total es adecuada en féminas con diabetes gestacional y las que presentan sobrepeso/obesidad.

La dieta mediterránea es distinguida como un modelo dietético sano, con diversos beneficios para la salud y la prevención de distintas enfermedades. Investigaciones observacionales han evidenciado que dietas ricas en vegetales, frutas, bajas en carnes rojas y lácteos se vinculan con un descenso del riesgo de diabetes en personas adultas (Celada et al., 2019).

Modelo o patrón de dieta mediterránea

El estilo de alimentación mediterráneo ha demostrado, con amplia solvencia científica, por asociación o intervención, generar numerosos beneficios en la prevención y tratamiento de diferentes tipos de condiciones de riesgo y/o patologías crónicas. El estilo de ingesta de alimentos (tipo mediterráneo) demostró, con vasta solvencia científica, crear varios beneficios en la prevención y terapéutica de diversos tipos de condiciones de riesgo y/o enfermedades crónicas (Dussailant et al., 2016).

Uno de los modelos dietéticos más interesantes, además en el la terapéutica de la diabetes gestacional, es la dieta mediterránea, caracterizado, fundamentalmente, por la ingesta numerosa de vegetales, frutas, nueces, semillas, legumbres y cereales de grano entero, así como la utilización del aceite de oliva como grasa primordial. Paralelamente, se asocia a la ingestión de proteínas principalmente que proceden de carnes blancas y pescado, así como un consumo reducido de lácteos, carnes rojas y procesadas o azúcares refinados (Estruch et al., 2018).

Este modelo dietético asocia propiedades compatibles con esas dietas de bajo índice glucémico y está configurada por nutrientes de alta calidad, antioxidantes y con un viable impacto antiinflamatorio, además está muy vinculada con una reducción de la patología coronaria cardíaca, el cáncer y la mortalidad de manera general, donde la adhesión a esta, ofrece una protección sostenida contra la diabetes tipo 2 y otros estados de resistencia a la insulina (Mirabelli & Brunetti, 2022), donde incluso esta adherencia se correlaciona de manera negativa con el desarrollo de padecimientos crónicos como enfermedad coronaria, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y neoplasias (Salas-Salvadó et al., 2015; Godos et al., 2017; Dinu et al., 2018) con una frecuencia de adherencia a la DM, entre el 10 al 30% (Schwingshackl et al., 2018; Aljabri et al., 2019; Álvarez-Álvarez et al., 2019).

Este impacto protector se ha atribuido, por lo menos en cierta medida, a su riqueza en antioxidantes (De Lorgeril et al., 1999; Trichopoulou et al., 2003). El aceite de oliva es el primordial elemento graso de esta dieta mediterránea (Trichopoulou et al., 2003); y entre los aceites de oliva, el aceite de oliva virgen tiene el más grande contenido implícito de fenoles antioxidantes comparado con otros aceites de oliva común (Owen et al., 2000). Además, esta dieta contiene frutos secos, que son alimentos tradicionales del Mediterráneo, una fuente rica en nutrientes y fitoquímicos antioxidantes. (Trichopoulou et al., 2003).

4.2. Guías de peso durante la gestación (GPG). Sus antecedentes históricos

Año 1881: primeras referencias sobre el registro y estudio de la GPG fue atribuida a Gassner en el Reino Unido. El peso de los recién nacidos (RN) sería proporcional al peso de la progenitora. Una época donde la mujer difícilmente podría ser vista por el profesional de la salud previo al parto, incluso los obstetras se enfocaban en el peso del recién nacido asociándolo con las probabilidades de supervivencia (Tanner, 1981).

Años 1890 – 1900: a finales del siglo XIX y principios del siglo XX, algunos investigadores plantean la importancia de realizar dieta durante la gestación, para favorecer el trabajo de parto disminuyendo el tamaño fetal, previendo una obstrucción del mismo en pacientes con pelvis límites o estrechas. Aunque no existían evidencias de las mencionadas investigaciones, el realizar esta dieta ganó una popularidad importante durante este periodo (Hyttén & Leitch, 1964; Leitch & Hyttén, 1971).

Año 1916: Zangermeister (1917), en sus investigaciones hizo alusión por primera vez del vínculo entre la ganancia de peso en la gestación y la salud materna, esencialmente en los trastornos hipertensivos en el embarazo (Evans, 1937). Se establece, por primera vez, la significancia del estado nutricional materno basado en la relación entre el peso y la estatura durante el parto, donde vinculan el buen estado nutricional de la gestante a un mayor peso neonatal, además de la existencia de un mal estado nutricional con incremento de la mortalidad perinatal (Smith, 1916). El sostén y fundamento al concepto de hacer una dieta durante la gestación se asoció a la creciente conciencia del aumento significativo de peso corporal como un factor perjudicial para la mortalidad, así como, modificar las normas culturales que comienzan a resaltar la delgadez como un ideal desde el punto de vista físico. (Vigarello & Delogu, 2013).

Década de 1930: los investigadores comienzan a tener un interés sobre la dieta durante el período gestacional. Se ahonda acerca del conocimiento de vitaminas y nutrientes, facilitando a la vez la inclusión de recomendaciones sobre el consumo de frutas, verduras y leche (Sultan, 2010).

Año 1939 al 1945: durante la segunda Guerra mundial se genera un incremento fundamental sobre la atención a la promoción de salud materno- infantil, ampliándose desde ese instante en el Reino Unido un programa denominado “bienestar vitamínico” de los niños a las embarazadas, que consistía en administrarles zumo de naranja, leche y aceite de hígado de bacalao e implementándose un pesaje de manera sistemática de las mismas con la iniciativa de monitorear el estado nutricional, lográndose una reducción sustancial en las tasas de mortalidad materna (Loudon, 2000). Sin embargo, Estados Unidos, carente de dichas restricciones, centra su preocupación en la GPG excesiva que observa en parte de su población (Allen-Walker et al., 2015).

Año 1940: instauración del control prenatal en esta década (Shenassa et al., 2017). Por primera vez se considera primordial tener en cuenta el peso pregestacional como punto de partida para establecer las recomendaciones de ganancia de peso. De esta forma, se estableció la ganancia ponderal media de las seis a las cuarenta semanas de gestación en 13,9 kilogramos (Stander & Pastore, 1940). Las investigaciones acerca de la relación existente entre la ganancia de peso durante el período gestacional y las toxemias fueron comunes durante la primera mitad del siglo XX, incluso algunos, hasta finales de 1960, cuando la comunidad internacional determinó que no existía un vínculo empírico único entre la ganancia de peso gestacional excesiva y la toxemia (Shenassa et al., 2017).

Año 1941: hasta este año, ningún autor se interesa por los efectos negativos de la ganancia de peso insuficiente durante el embarazo. Sin embargo,

Becker y colaboradores, en sus estudios sobre la nutrición materna, alertaron del riesgo de limitar la ingestión materna, porque conllevaría a un riesgo mayor de inducir carencias nutricionales, en la gestante y su descendencia, investigación que constituyó un punto de inflexión conceptual de la ganancia de peso gestacional, desviando el punto de mira de esta como un síntoma de enfermedad, a la necesidad de evaluar la relación existente entre la GPG, nutrición materna y los resultados perinatales (Becker et al., 1941; Leitch & Hyttén 1971).

Año 1945 al 1955: no es hasta el año 1945 que Humphreys realiza los primeros estudios sobre GPG en mujeres sanas, encontrando una asociación positiva entre GPG y el peso de los recién nacidos (Hyttén & Leitch, 1964). Posteriormente en 1955, concluye en sus estudios que una ganancia ponderal de nueve kilogramos en el embarazo se asociaba a la más baja incidencia de irregularidades en el embarazo”. Ya en el período de postguerra aumentan las investigaciones en este sentido, donde las complicaciones del embarazo dejan de ser vistas como entidades clínicas únicas, para verse como el resultado de la complicada y estrecha interrelación entre las disfunciones metabólicas y fisiológicas de la gestante, o simplemente alteraciones nutricionales (Lull & Kimbrough, 1953).

Año 1955: para ello, esta vez se basó en las categorías de IMC definidas por la OMS, determinando así rangos de ganancia ponderal para bajo peso, normo peso, sobrepeso y obesidad, independientemente de la raza, edad, paridad, tabaquismo y etnicidad. Incorporó, además, aspectos que hasta entonces no fueron tenidos en cuenta (Organización Mundial de la Salud, 1995):

- Recomendaciones para embarazos gemelares.
- Modificaciones en las recomendaciones de las pacientes obesas.

- Todas las mujeres deberían tener un IMC normo peso en el momento de la concepción.

En el momento en que se publicó el informe, se enfatizó que había limitaciones asociadas con estas recomendaciones realizadas. Su mayor limitación fue la falta de datos en la literatura publicada para mujeres con un $IMC \geq 35$, o sea, no se realizaron recomendaciones para las gestantes clasificadas según su clase de obesidad (Rasmussen & Yaktine, 2009).

Sin embargo, desde su publicación hay un creciente cuerpo de evidencia científica, que demuestra que los riesgos asociados con la obesidad son mayores en las clases de obesidad más altas (Fryar et al., 2020), lo que sugiere que las pautas del Institute of Medicine también deben estratificarse por clase de obesidad para revelar las diferencias en riesgo, aunque hasta la actualidad no existe consenso en este sentido (Siega-Riz, et al., 2004; Siega-Riz et al., 2020).

Año 1970: la Academia Nacional de las Ciencias de los Estados Unidos de América crea en este año un equipo de trabajo para examinar las evidencias sobre los determinantes de peso al nacimiento, emitiendo el informe denominado “Nutrición Maternal y el Curso del Embarazo” (Food and Nutrition Board’s, 1970).

Década de 1980: la OMS introduce el IMC como el estándar internacional para medir la obesidad. Desde entonces, junto con la ganancia ponderal total en kilogramos, ha sido la medida estándar de la GPG adecuada en los estudios epidemiológicos. A fines de esta década, hay ya un consenso en que las pautas de ganancia ponderal durante la gestación deben estar basadas en el IMC previo al embarazo (Brown, 1988).

Año 1986: Peckham y Christianson (1971), confirmaron la asociación entre el peso pregestacional materno y el peso al nacer utilizando el peso pregestacional ajustado a la talla materna; mientras que un estudio de análisis multivariado en 1986 establece esta misma relación con el IMC pregestacional, versus el peso ajustado a la talla (Abrams & Laros, 1986).

En las décadas siguientes diversos estudios establecieron una relación significativa independiente entre el peso pregestacional materno y el peso al nacer (Peckham & Christianson, 1971; Brown, 1988).

Año 1990: el Institute of Medicine publica las pautas de la GPG fundamentadas en el IMC pregestacional, acordando sus propias categorías para el mismo, ya que ninguno de los esquemas de categorización de peso para la talla fue validado, acordando usar cortes basados en el estándar americano de uso más común, el del Metropolitan Life Insurance Company del año 1959, las cuales consideraban una ganancia ponderal óptima para féminas con IMC pregestacional normal de entre los 11 y 16 kilogramos (Institute of Medicine, 1990).

Año 1992: al incursionar la Primera Guerra Mundial, se implementan estrategias en los programas de salud hacia las pacientes embarazadas, transformándolos con el objetivo de disminuir la mortalidad materna; se implementan estrategias cambiando el foco de los programas de salud pública hacia las madres, en un intento de disminuir la mortalidad materna, como pieza fundamental para la repoblación producto de la mortalidad excesiva secundaria al conflicto bélico (Loudon, 1992).

Año 2009: el Institute of Medicine publica nuevas recomendaciones de ganancia de peso durante la gestación a partir de investigaciones realizadas en las dos décadas de su recomendación inicial con el fin de optimizar desenlaces desde el punto de vista materno y fetal (Rasmussen & Yaktine, 2009).

4.3. Recomendaciones respecto a la ganancia de peso total de acuerdo al IMC pre gestacional

| IMC previo embarazo | Ganancia total (kg) | Ganancia de peso recomendada durante el II y III trimestre(g/semana) |
|--|---------------------|--|
| Bajo peso (<18,5 Kg/m ²) | 12,5-18 | 510 (440-580) |
| Peso normal (18,5-24,9 Kg/m ²) | 11,5-16 | 420 (350-500) |
| Sobrepeso (25,0-29,9 Kg/m ²) | 7-11,5 | 280 (230-330) |
| Obesidad (>30 Kg/m ²) | 5-9 | 220 (170-270) |

Nota: IMC: Índice de Masa Corporal, Kg: Kilogramos, g: gramos.

Fuente: Rasmussen & Yaktine (2009).

La ganancia de peso durante el embarazo constituye un fenómeno biológico exclusivo y complejo, donde se generan en organismo materno transcendentales cambios desde el punto de vista fisiológicos en diferentes sistemas como: endocrino, metabólico, cardiovascular y renal, de una manera dinámica.

Denize et al. en un meta- análisis donde evaluó la literatura científica acerca las discrepancias para alcanzar las sugerencias del Instituto de Medicina (del inglés Institute of Medicine, IOM) en diferentes civilizaciones detectó que, el 69% de las féminas experimentaron discordancias de ganancia de peso gestacionales con estas recomendaciones, independientemente de su cultura (Denize et al., 2018). Las féminas blancas experimentaban una ganancia de peso de manera significativa mente superior en relación a las asiáticas e hispanas, por lo que concluyó que se requerían pautas de ganancia de peso durante la gestación culturalmente distintas para lograr individualizar la atención prenatal y fomentar resultados óptimos de salud desde el punto de vista materno y fetal.

En territorios asiáticos se generaron excelentes resultados al adherirse al índice de masa corporal (IMC) regional. Al respecto, Jiang et al. (2019), en una investigación notificó que era poco probable

que las féminas chinas podrían cumplir con las sugerencias del IOM, por lo que respaldaba la necesidad de implantar reglas concretas fundamentadas en la etnia, propuesta que fue apoyada por otros autores. (Arora & Tamber, 2019; Guo et al., 2019).

En su última guía práctica sobre control prenatal en el embarazo normal, la SEGO en el año 2018, emitió sugerencias de ganancia de peso durante la gestación fundamentadas en el IMC pregestacional basadas en las sugerencias del IOM de 2009, aunque sin implantar intervalo de ganancia de peso para las féminas de bajo peso, recomendando la medición del peso durante cada trimestre. Las sugerencias para las pacientes con embarazos únicos son:

- IMC pregestacional de normo peso: entre 11,5 y 16 kg de peso.
- IMC pregestacional de sobrepeso: entre 7 y 12,5 kg de peso.
- IMC pregestacional de obesidad: entre 5 y 9 kg de peso.

De igual manera la ganancia de peso durante la gestación GPG de ha vinculado al inicio y al desencadenamiento espontáneo del parto, donde la ganancia de peso superior a las recomendaciones provoca en pacientes nulíparas un retraso del desencadenamiento espontáneo del trabajo de parto (TP) frente a las multíparas: un 86,5% y 95,8% respectivamente). Sin embargo, en las multíparas, una ganancia de peso insuficiente desencadena el TP espontáneo, tanto pretérmino como a término, independientemente del IMC pregestacional (Tanaka et al., 2018).

Actividad física

La actividad física principalmente se valora como un comportamiento que promueve la salud, debido a que se asocia con menores riesgos de patologías cardiovasculares y diabetes, además de evitar el incremento en el índice de masa muscular en las gestantes (Rao, et al., 2018). A

pesar del conocimiento y utilización de reglas para incentivar la actividad física a lo largo del embarazo, un enorme conjunto de gestantes no sigue las sugerencias establecidas y están sin realizar esta actividad beneficiosa durante y posterior al embarazo (Dipietro et al., 2019).

Los cambios endocrinos metabólicos estimulados por medio del ejercicio físico a lo largo del embarazo respaldan su indicación beneficiando de esta manera la salud materno y fetal. Luego del ejercicio, la captación de glucosa a nivel muscular es mucho más sensible a la insulina, lo cual permite la resíntesis de las reservas de glucógeno muscular (Davenport et al., 2016). Estas intervenciones contribuyen con la condición de hiperglucemia en la gestación, debido a que favorecen la tolerancia a la glucosa al disminuir la RI, que se inducía en el lapso gestacional, ayudando de esta forma a la gestante a prevenir la DG y mantener el control de su principal riesgo: el crecimiento de peso desmesurado, considerado como un elemento modificable. (Davenport et al., 2018). Por consiguiente, esto sustenta las sugerencias de ACOG 2020 para el ejercicio físico a lo largo del embarazo y asegura que la actividad física en la gestación reduce la resistencia a la insulina y constituye un aporte al minimizar la incidencia de DG. Con el ejercicio físico se aspira conseguir una sensación de confort en la paciente gestante, facilitar su sueño y contribuir a mantener el control del peso, tanto de la madre como del feto. Ayuda a facilitar el parto, incluso con una menor duración en sus diversas fases; así como menores intervenciones (Gilinsky et al., 2015; Ming et al., 2018; Barakat et al., 2019).

Es aconsejable la ejecución de actividad física en las gestantes con DG con el fin de mejorar el control glucémico. La actividad debería ser aeróbica, de magnitud moderada, y una duración aproximada de 30 minutos, al menos cinco días a la semana (Gilinsky et al., 2015; Ming et al., 2018; Barakat et al., 2019).

4.4. Tratamiento farmacológico

Según la ADA el tratamiento farmacológico de elección para el manejo de la DMG es la insulina (Care, 2019). Sin embargo, al no estar aprobadas por la FDA, la metformina y gliburida (hipoglicemiantes orales), se administran en el tratamiento de la DG (American. College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). La sociedad para la medicina materno fetal, en su exposición del año 2018, determinó que en las féminas en las que no se lograra óptimo control con la terapéutica médica nutricional se podría administrar de manera segura la metformina como primera línea de tratamiento, recomendación además que se puede verificar en las guías del National Institute for Health and Care Excellence (Favetto, 2022).

La metformina es una biguanida que actúa inhibiendo la gluconeogénesis hepática, incrementando la captación de glucosa por tejidos periféricos y reduce la absorción gastrointestinal de glucosa (American. College of Obstetricians and Gynecologists, 2018). No obstante, este medicamento cruza la placenta, observándose que las concentraciones fetales son semejantes a las maternas (Langer, 2018). Puede inhibir el crecimiento, generalmente, se considera que su impacto primordial es la inhibición del complejo respiratorio I (NADH: "Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) + hydrogen (H)" ubiquinona oxidoreductasa) que encamina al estrés energético al reducir la síntesis de ATP (Adenosín Trifosfato o Trifosfato de Adenosina, que es la molécula portadora de la energía primaria para todas las formas de vida) por fosforilación oxidativa.

Esta importancia se deriva de las siguientes pruebas circunstanciales: la inhibición de la respiración ligada al NADH a causa de la metformina se ha visto en las mitocondrias, las partículas submitocondriales (Owen, et al., 2000). y el complejo inmunoprecipitado I (Dykens et al., 2008), y la inhibición de este último puede

inhibir el proceso de respiración (Wheaton et al., 2014) y estimular la activación de AMPK en las células (Hawley et al., 2010). Dentro de las funciones del AMPK (AMP-activated protein kinase-proteína cinasa activada por AMP) podemos mencionar que: es una enzima heretotrimérica que cumple un papel clave en la regulación de vías catabólicas durante el estrés celular. Su estimulación es principalmente desencadenada por un incremento en el índice de AMP-ATP, esencialmente un indicador de inanición celular, ello se traduce con la activación de vías catabólicas (aumentando la producción de ATP), a mencionar, el transporte de glucosa, la glucólisis y la -oxidación de los ácidos grasos; en paralelo desactivando o limitando vías anabólicas, como la síntesis de proteínas y la gluconeogénesis (Stapleton et al., 1996). AMP-activated protein kinase —'proteína cinasa activada por AMP', es una enzima heretotrimérica que realiza un rol clave en la regularización de vías catabólicas en el estrés celular. Su estimulación es primordialmente desatada por un aumento en el índice de AMP-ATP, que es en esencia un indicador de inanición celular, por lo que se traduce en la estimulación de vías catabólicas (aumentando la producción de ATP), el transporte de glucosa, la glucólisis y la -oxidación de los ácidos grasos; y equivalentemente inhabilitando vías anabólicas, como: la síntesis de proteínas y la gluconeogénesis (Ortiz-Vilchis, 2017).

Dentro de las otras funciones de la metformina encontramos (Barbour et al., 2018):

- Tiene modificaciones epigenéticas en la expresión génica y variar las respuestas gluconeogénicas posnatales.
- Altera las respuestas gluconeogénicas posnatales.
- Está bajo investigación como un posible agente antineoplásico (Yin et al., 2011; Pollak, 2012; Pernicova & Korbonits, 2014).

- Suprime la respiración mitocondrial: en las mitocondrias se consume la glucosa y otras sustancias energéticas del organismo en un proceso de respiración celular que requiere oxígeno y en el que se genera energía, donde su principal fuente es la glucosa, que se cataboliza en tres procesos: glucólisis, ciclo de Krebs y finalmente, fosforilación oxidativa para producir ATP (Barbour et al., 2018; Díaz et al., 2020).

Estas características plantean cuestiones relevantes sobre la programación del desarrollo de patologías metabólicas en la descendencia (Figura 7).

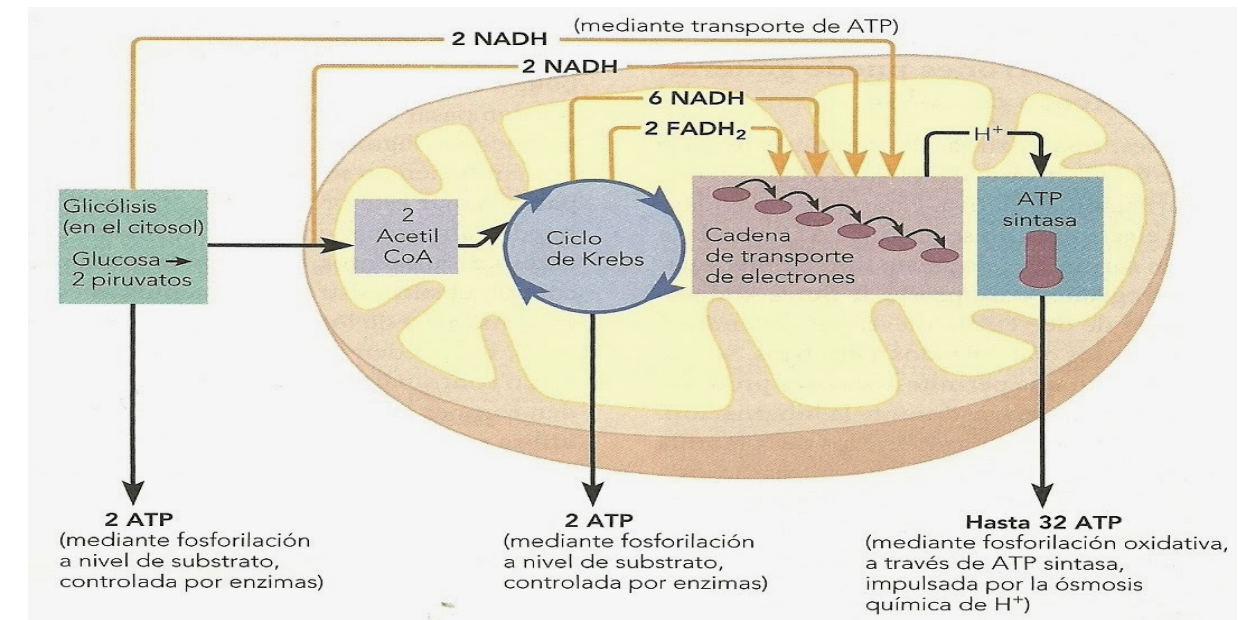


Figura 7. Respiración celular.

Fuente: Galán (s.f).

Actuales experimentaciones clínicas controladas en gestantes con DG y síndrome de ovario poliquístico (SOP) otorgan y dan evidencia que la exposición uterina a este medicamento puede ocasionar un fenotipo metabólico que incrementa el peso infantil o la obesidad, incrementa el riesgo de hígado graso no alcohólico en este grupo de edades, se ha relacionado con menor ganancia de peso materno, menor edad gestacional e hipoglicemia neonatal (Gui, et al., 2013; Barbour et al., 2018).

Estos efectos rivalizan la conclusión de que la metformina es equivalente a la insulina. Tiene efectos antiangiogénicos, lo cual reduciría el riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo (Hod et al., 2015; Langer, 2018). Se ha observado un incremento nacimientos con partos pretérmino al usar metformina. Su dosis inicial es de 500mg en la noche, y en casos que se requiera se podría incrementar a 500mg dos veces al día, con una dosis máxima de 2500 a 3000mg divididos en dos a tres dosis diarias. (American. College of Obstetricians and Gynecologists, 2018).

La utilización de fármacos hipoglucemiantes orales para la DG todavía es controvertido. Actuales sugerencias de la Society for Maternal-Fetal Medicine aseguran que la metformina podría ser una opción segura de primera línea a la insulina para el tratamiento de esta patología metabólica y preferible a la gliburida. Aunque el testimonio de la Society for Maternal-Fetal Medicine respaldó la metformina sobre la gliburida, existen escasas investigaciones que comparen de forma directa

ambos medicamentos y no queda claro que la metformina por sí sola sea superior a la gliburida. A nuestro modo de ver, concordamos con lo expuesto por la Asociación Estadounidense de Diabetes y el Congreso Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, que recomiendan la insulina como el agente de elección, además es prematuro aceptar la superioridad de la metformina como equivalente a la insulina o a la gliburida.

Efectos de la metformina (Crespo, 2009; Barbour et al., 2018):

- Náuseas.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Acidez.
- Epigastralgia.
- Constipación.
- Pérdida de peso.
- Cefalea.
- Sabor metálico desagradable en la boca.
- Acidosis láctica (efecto secundario grave, aunque poco común), dado por: debilidad, dolores musculares inusuales, problemas respiratorios, somnolencia inusual, mareos o desvanecimientos, ritmo cardíaco lento o irregular, cansancio, náuseas y vómitos (Salpeter et al., 2003).
- Disminución los niveles de vitamina B12 (Gilligan, 2002).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción (May & Schindler, 2016; Arocha et al., 2017):

- Alcohol: la intoxicación alcohólica se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

- Medios de contraste yodados: la administración de metformina se debe interrumpir previo a la realización de la prueba y no se debe reanudar hasta que se haya reevaluado la función renal.
- Combinaciones que requieren precauciones de empleo: Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que incrementaría el riesgo de acidosis láctica como: AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II, inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.
- Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca: glucocorticoides y simpaticomiméticos.

Contraindicaciones (Jones, et al., 2003; Hernández et al., 2011; Zalazar et al., 2011).

- Acidosis metabólica aguda o crónica.
- Alcoholismo agudo o crónico.
- Cetoacidosis diabética.
- Estados de deshidratación: gastroenteritis aguda.
- Estados hipoxémicos.
- Hipersensibilidad a la metformina o cualquier componente de la preparación.
- Infecciones graves: neumonía y shock séptico.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal aguda o crónica.
- Intervenciones con anestesia general.
- Investigaciones radiológicas con contraste yodado por la posibilidad de afección renal.

En relación a los efectos a largo plazo, hay varias dudas y tienen que investigarse, en particular

con el peso de los hijos de madres tratadas con metformina, con concentraciones de glucemia, colesterol, hipertensión y, más que nada, con alguna consecuencia en el aparato reproductor, como se ha visto en animales. No obstante, a pesar del desconocimiento de estos tipos de efectos, la metformina está indicada en pacientes con diabetes gestacional por las guías del National Institute of Health and Care Excellence del Reino Unido y el colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (Koning et al., 2016).

Gliburida

La gliburida es una sulfonilurea de segunda generación que actúa primordialmente perfeccionando la secreción de insulina. La gliburida está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La gliburida ha demostrado ser eficaz en el control de la glucemia, sin embargo, en comparación con la metformina y la insulina muestra una tasa mayor de macrosomía, dificultad respiratoria y mayor admisión de la mujer embarazada a la unidad de cuidados intensivos (Elliott et al., 1991; Hirsch, 2005; Hebert et al., 2009; Silva et al., 2012; Balsells et al., 2015; Koning et al., 2016).

La glibenclamida o gliburida tiene una afinidad incrementada por los canales de potasio sensibles al ATP a nivel de la superficie de las células pancreáticas. Su impacto hipoglucemiante está definido por su accionar sobre las células pancreáticas, bloqueando allí la salida de potasio, despolarizando la membrana celular y beneficiando el acceso del calcio y liberación de insulina. Se metaboliza a nivel hepático y es excretada por la bilis y aparato renal, con eliminación inalterada en la orina y heces. Disminuye la gluconeogénesis hepática, intensifica la utilización de glucosa periférica y optimiza la sensibilidad a la insulina (Katzung & Trevor 2017; Brunton, et al., 2018; Ritter et al., 2020).

La glibenclamida ha sido menos efectiva que la insulina y la metformina en el tratamiento de la diabetes gestacional (Jiang et al., 2015; Balsells et al., 2015; Song et al., 2017).

La Sociedad Brasileña de Diabetes no aprueba su administración en gestantes, clasificándola como categoría C para uso en el embarazo; aunque reconoce que en la actualidad es utilizada en otros países (Golbert et al., 2019; De Andrade et al., 2021). La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no desaprueban el uso como droga de tercera línea en esta patología, pero si considera que tiene resultados más negativos que la metformina (Hod et al., 2015; Romero et al., 2017; Golbert et al., 2019).

La gliburida actúa aumentando la secreción insulínica pancreática. Se requieren dosis divididas de 2.5 a 20mg, y en algunos casos podrían ser necesarios 30mg por día. Se necesitan dosis divididas de 2.5 - 20mg, y en ciertos casos serían necesarios 30mg por día (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018).

Insulina (Olivares & Arellano, 2008; Santamaría, 2016).

La insulina tiene una importante función en la regulación del metabolismo, y entre sus efectos tenemos:

- Aumenta el transporte de glucosa en el músculo esquelético y en el tejido adiposo.
- Aumenta la recaptación celular de potasio y aminoácidos.
- Aumenta la retención de sodio a nivel renal.
- Disminuye la liberación de glucosa por el hígado.
- Inhibe la glucogenólisis y promueve la glucogenogénesis
- Inhibe la gluconeogénesis.
- Promueve la glucólisis.

- Favorece la síntesis de triacilgliceroles (triglicéridos).

La glucogenólisis

Es un proceso catabólico y se refiere a la degradación de glucógeno a glucosa o glucosa 6-fosfato. Ocurre una vez que el organismo necesita un incremento de glucosa y, por medio de este proceso, puede liberarse al torrente sanguíneo y conservar su nivel de glucosa.

Ocurre en casi todos los tejidos, sin embargo, de forma particular a nivel muscular y hepático gracias a la más grande trascendencia del glucógeno como combustible de reserva en dichos tejidos (Devlin, 2021). Se lleva a cabo en el citosol, consistiendo en la supresión de un monómero de glucosa de una molécula de glucógeno por medio de desfosforilación para generar glucosa 1 fosfato, que luego se convertirá en glucosa 6-fosfato, intermediario de la glucólisis. Es antagónica la glucogenogénesis, estimulada por el glucagón en el hígado, la epinefrina en el músculo e inhibida por la insulina (Nelson & Cox, 2009).

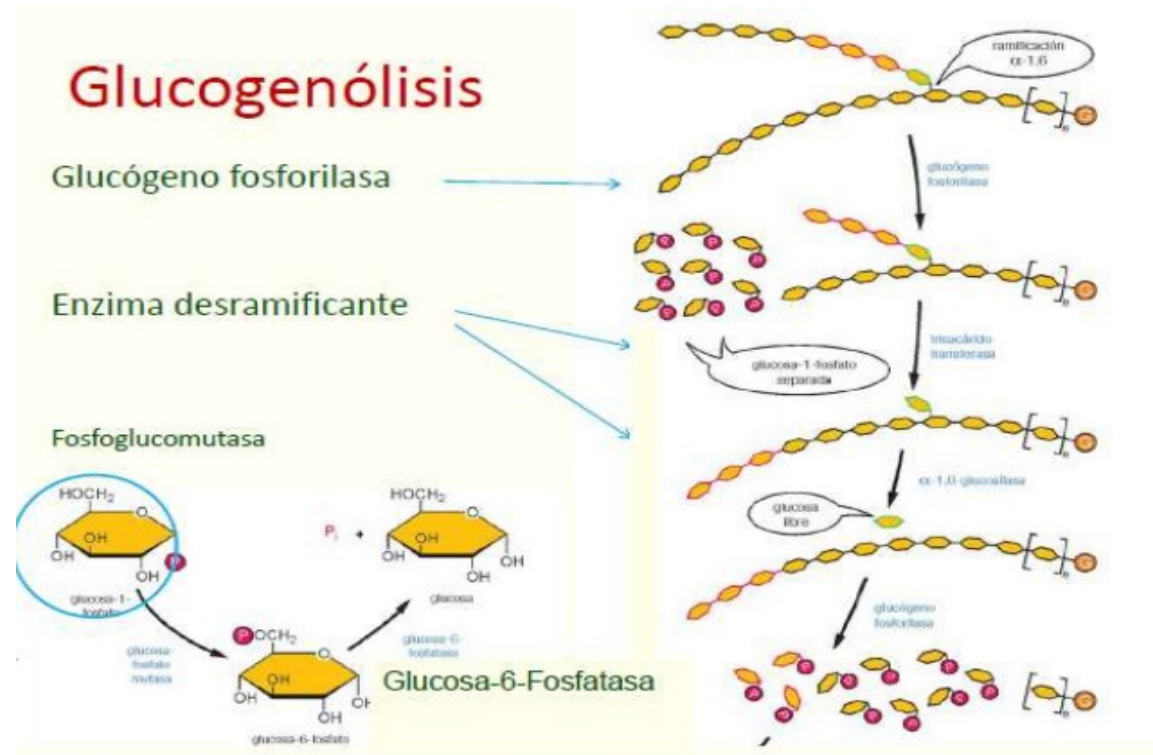


Figura 8. Glucogenólisis.

Fuente: Tapia & Ruiz (2020).

La gluconeogénesis:

Es una ruta metabólica anabólica que posibilita la biosíntesis de glucosa desde precursores no glucídicos. Incluye la implementación de diversos aminoácidos, lactato, piruvato, glicerol y cualquier persona de los intermediarios del periodo de los ácidos tricarbónicos (o ciclo de Krebs) como fuentes de carbono para la vía metabólica.

Todos los aminoácidos, excepto la leucina y la lisina, tienen la posibilidad de proporcionar carbono para la síntesis de glucosa (Hatting et al., 2018). Ciertos tejidos, como el cerebro, los eritrocitos, el

riñón, la córnea del ojo y el músculo, una vez que la persona hace actividad extenuante, necesitan de un aporte constante de glucosa, obteniéndola desde el glucógeno perteneciente del hígado, el cual solo puede saciar estas necesidades a lo largo de diez a dieciocho horas, lo cual tarda en agotarse el glucógeno almacenado a nivel hepático.

Luego comienza la formación de glucosa desde sustratos diferentes al glucógeno. La gluconeogénesis tiene sitio casi exclusivamente en el hígado y solo el 10% a nivel renal (Hatting et al., 2018). Es un proceso clave puesto que posibilita a los organismos obtener glucosa en estados metabólicos como el ayuno (Figura 9).

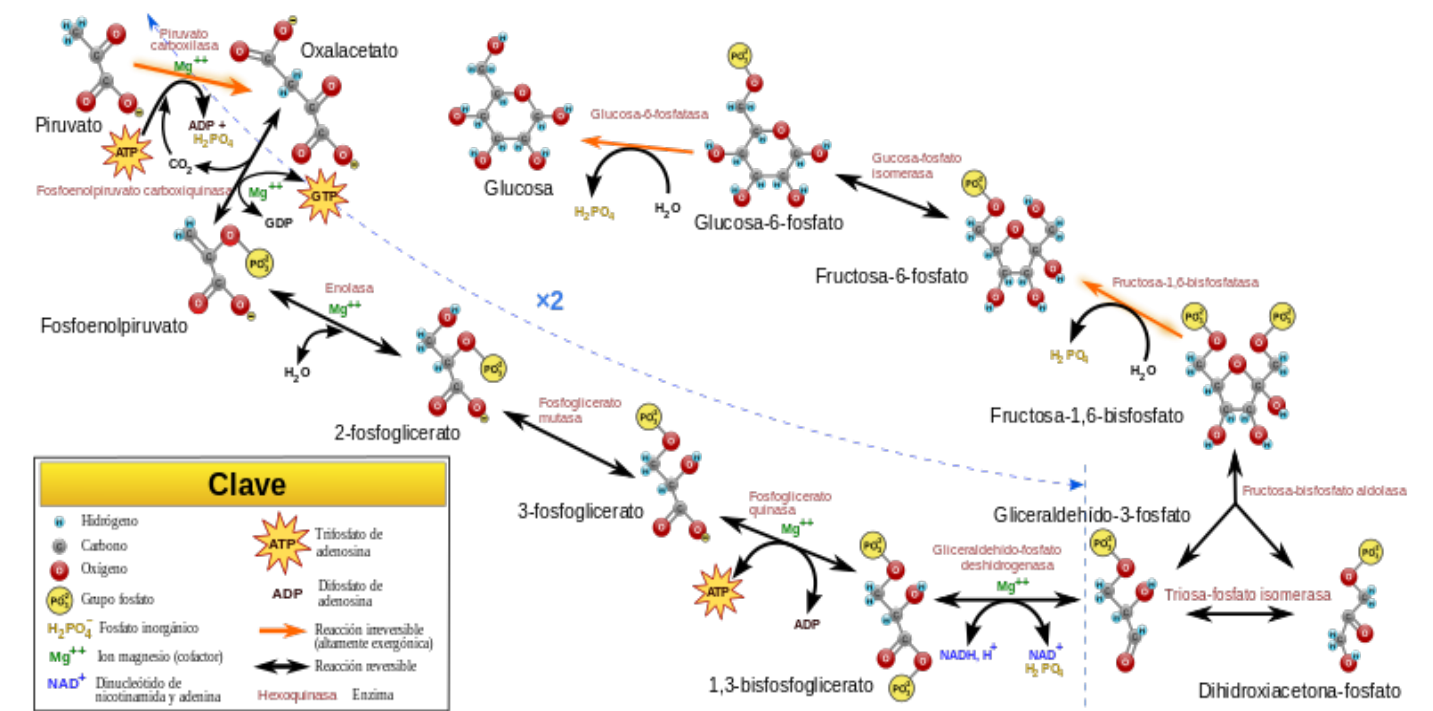


Figura 9. Esquema completo de la gluconeogénesis.

Fuente: Tapia & Ruiz (2020).

La glucólisis: (del griego glycos o glykys, que significa azúcar y lysis, ruptura) es la ruta metabólica delegada de oxidar la glucosa con el fin de obtener energía para la célula. Se apoya en 10 reacciones enzimáticas consecutivas que transforman a la glucosa en dos moléculas de piruvato, el cual es capaz de continuar otras vías metabólicas y de esta forma entregar energía al organismo. Esta ruta se hace tanto en ausencia como presencia de oxígeno, determinado como proceso anaeróbico. (Nelson & Cox, 2008).

No obstante, la glucólisis consiste en la separación de una molécula de glucosa, que contiene seis átomos de carbono. La primordial finalidad de esta separación es la obtención de energía, la cual se almacena en forma de ATP, lograda al romper los enlaces entre los átomos de carbono de la glucosa (Quintas, et al., 2008; Nelson & Cox, 2017). Se necesitan 10 reacciones, que impliquen el mismo número de enzimas, para degradar la glucosa por medio de la vía glucolítica. Cada una de las reacciones en esta vía tienen lugar en el hialoplasma o matriz citoplasmática de la célula (Nelson & Cox, 2017; Lieberman, et al., 2017; Ganapathy-Kanniappan, 2018) (Figura 10).

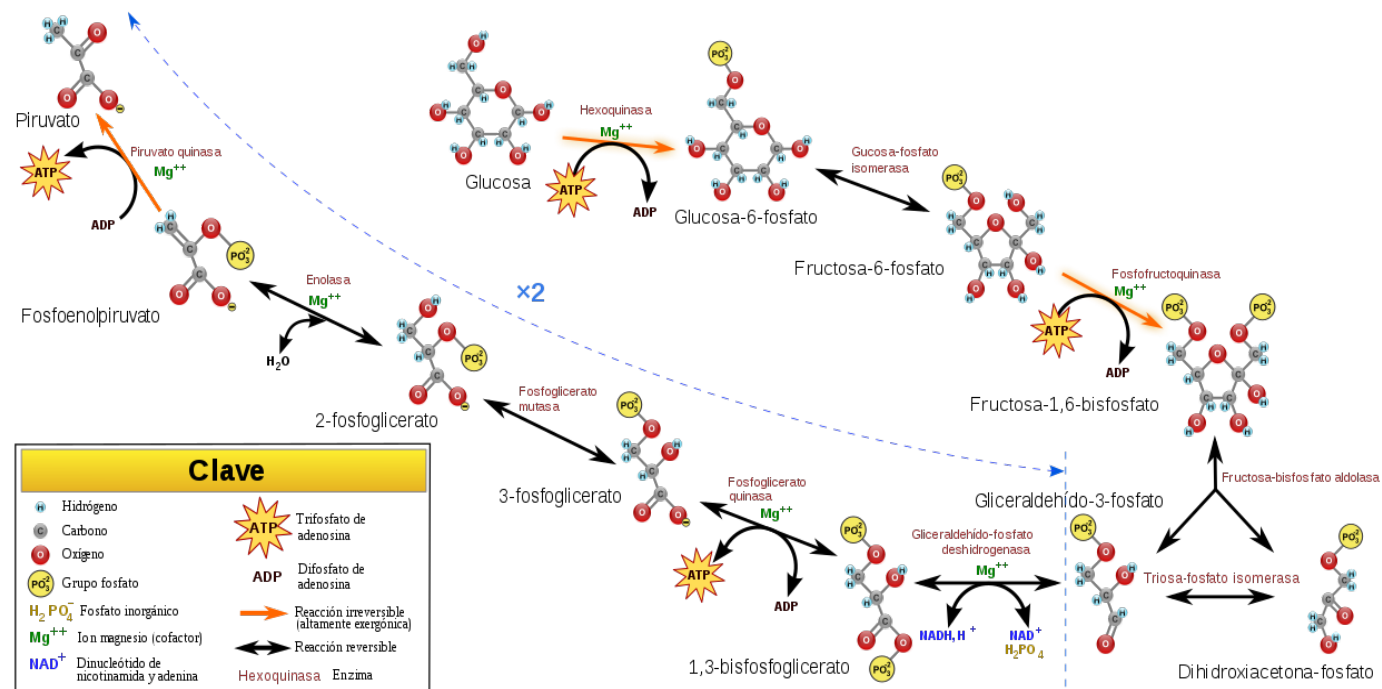


Figura 10. Esquema completo de la glucólisis.

Fuente: Hickss (2000).

Los efectos fisiológicos de acuerdo a su accionar se divide en: acciones rápida, intermedia y tardía.

- Rápida (segundos): mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina.
- Intermedia (min).
- Estimulación de la síntesis de proteínas.
- Inhibición de la desintegración de proteínas.
- Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa.
- Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas.

Tardías (horas): aumento en la concentración de ARNm para las enzimas lipógenas y de otro tipo.

Esta modalidad terapéutica (insulina), no atraviesa la placenta. Dentro de los tipos de insulina hay de acción rápida (insulinas lispro y aspart), acción corta (insulina regular), acción intermedia (NPH) y acción prolongada (insulina glargina y detemir). (Care 2019). Se debe tener en cuenta esta como tratamiento de elección o primera línea en gestantes con diagnóstico de DG previo a la primera mitad del embarazo, necesidad de terapia medicamentosa después de la semana 30 de gestación, cifras de glucemia en ayunas superiores a 110mg/dL, mayores a 140mg/dL a la hora postprandial y ganancia de peso que supere los 12 kg (Hod et al., 2015). La dosis inicial diaria sugerida es de 0.7 a 1 U/kg de peso corporal, dividiéndose la dosis total en consenso a los requerimientos de cada paciente; ya que el tratamiento está orientado y dirigido en evitar estados de hiperglicemias, por lo que se hace necesario registrar diariamente los controles de glucosa de la gestante y, de esta forma, conseguir una orientación correcta y oportuna del tratamiento (Tabla 2 y 3).

La dosis inicial con la insulina basal se ajusta de acuerdo con el peso y la tolerancia: (Avendaño, 2022).

- **Pacientes habituales:** 0.5 – 0.7 U/kg.
- **Pacientes con un riesgo elevado de hipoglucemia:** 0.3 – 0.4 U/kg.
- **Pacientes con resistencia importante a la insulina:** 0.7 – 1.5 U/kg.

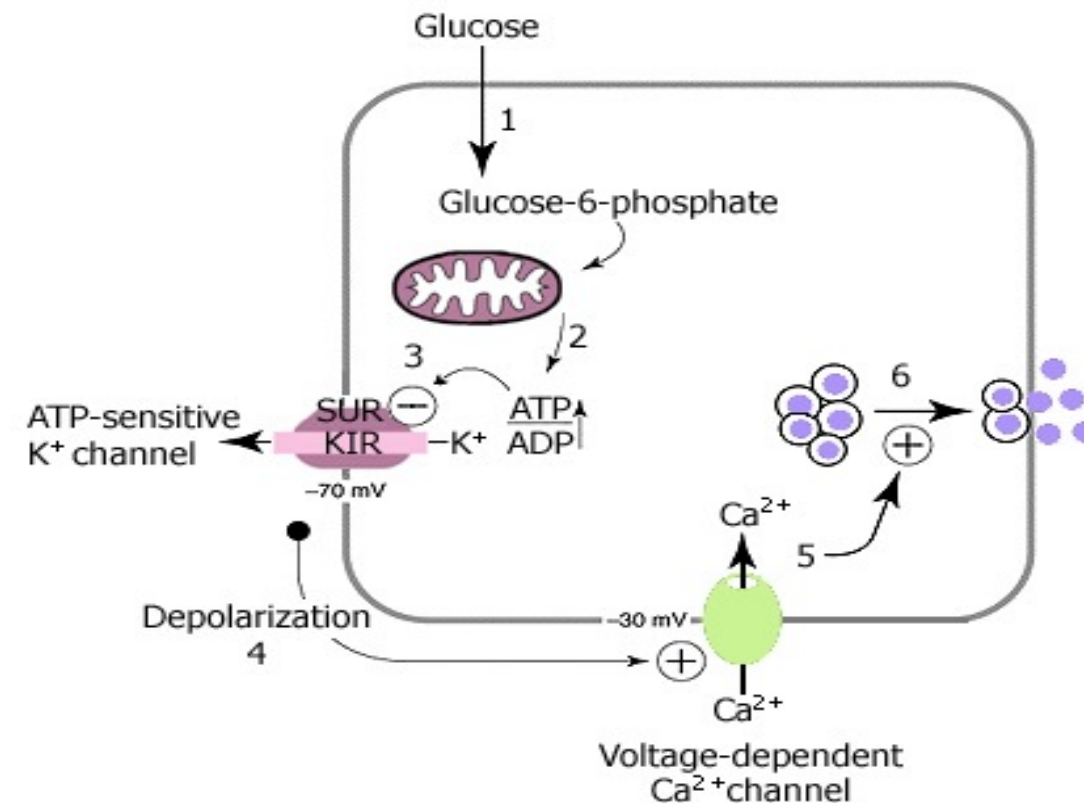


Figura 11. Modelo del mecanismo de liberación de la insulina en la célula β del páncreas.

Fuente: Dean & McEntyre (2004).

Tabla 2. Tipos y uso de insulinas durante la gestación según las diferentes agencias reguladoras.

| Tipo de Insulina | Perfil de acción y características | Categoría según la FDA | Utilidad según la EMA |
|------------------|--|------------------------|-----------------------|
| Insulina regular | <u>Acción rápida:</u> Inmediatamente después de la aplicación se forman hexámeros de la insulina, lo que retarda el paso de la circulación ya que es necesario que se disocien en dímeros y monómeros. La acción farmacéutica se inicia entre 30 y 60 minutos después de la inyección y el máximo efecto se alcanza cerca de las 2 horas y se prolonga durante 6 a 8 horas. Por ello, la insulina regular se debe aplicar media hora antes del alimento tomando en cuenta que es frecuente la aparición de hipoglucemia tardía | B | Se puede utilizar |

| | | | |
|--------------------|--|---|-------------------------|
| Insulina NPH | <u>Acción intermedia:</u> La adición de protamina al disolvente de insulina regular retarda y prolonga la duración del efecto; ésta es la insulina Gagedorn o NPH. La acción se inicia a las 2 horas y el efecto se prolonga durante 10 a 12 horas. Se puede aplicar dos o tres veces al día para proporcionar la "insulina basal", pero tiene el inconveniente de producir frecuentemente hipoglucemia tardía y suele presentar variaciones en la absorción, aun en el mismo paciente. La NPH se puede combinar con una insulina regular para evitar hiperglucemia postprandial y la dosis de la cena cubre toda la noche. Tiene un bajo costo, lo cual es una ventaja. | B | Se puede utilizar |
| Insulina lispro | <u>Acción ultrarrápida:</u> las modificaciones realizadas en la molécula se consigue una más rápida disociación de los hexámeros para su inmediato paso a la circulación. De esta manera se consigue un inicio del efecto menor a quince minutos y el pico a los 45 minutos con una duración entre 2 y 4 horas. La inyección subcutánea se hace al iniciar la comida, así se evita la hiperglucemia postprandial y no aparece hipoglucemia tardía. Aunque es más efectiva que la insulina regular, los análogos aún tienen un costo elevado, aproximadamente 4 veces mayor que la insulina regular. | B | Se puede utilizar |
| Insulina aspart | Acción ultrarrápida: Ídem al anterior | B | Se puede utilizar |
| Insulina glulisina | Acción ultrarrápida: ídem al anterior | C | Sin información clínica |
| Insulina detemir | <u>Acción prolongada o lenta:</u> en su molécula se agrega un ácido graso de 14 carbonos, lo que le confiere una mayor afinidad por albúmina y prolonga la vida media. El efecto tiene una duración de 12 a 18 horas y se incrementa con el uso de dosis mayores. Se administra dos veces al día y la presentación es tanto en forma de vial como pluma; su costo es también elevado. | B | Se puede utilizar |
| Insulina glargina | <u>Acción prolongada o lenta:</u> Mediante el cambio de aminoácidos en la molécula original se consigue retardar la absorción de la Glargina y replicar la secreción basal de insulina. La solución diluyente es ácida y por ello, al inyectarse debajo de la piel, el líquido intersticial neutraliza y precipita a la Glargina, formando una especie de almacén de insulina, que termina prolongando el efecto hasta por 36 horas. El acmé es menor y se reduce el riesgo de hipoglucemia. La Glargina se administra una vez al día, se presenta menos hipoglucemia en comparación con el uso de insulina NPH, pero tienen un costo 3 a 4 veces mayor. | C | Sin información clínica |

| | | | |
|-------------------|---|---|-------------------------|
| Insulina degludec | <u>Acción ultralarga o ultralenta:</u> es una nueva generación de análogos de insulina ultralenta con un mecanismo de absorción único. Tiene un perfil de acción ultralento (mayor a 24 horas), estable y sin picos de actividad. Estas propiedades confieren a la insulina degludec un perfil de seguridad con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, sin que ello afecte al control glucémico, que es similar al obtenido con la insulina glargina. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la insulina degludec podría administrarse en intervalos de dosis de flexibles de 8 a 40 horas. | C | Sin información clínica |
|-------------------|---|---|-------------------------|

FDA: Food and Drug Administration, EMA: European Medicines Agency

Fuente: Elías-López & Ferreira-Hermosillo (2021).

Categoría B* según FDA: los estudios en animales no indican riesgo para el feto y, no existen estudios controlados en humanos o los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero, en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal.

Categoría C* según FDA: los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos, pero, no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres.

Tabla 3. Características de los diferentes tipos de insulinas.

| Tipo de insulina | Inicio | Pico | Duración | Apariencia |
|---------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| ACCIÓN RÁPIDA | | | | |
| Regular / normal | De 30 a 60 minutos. | De 2 a 4 horas. | De 6 a 8 horas. | clara |
| Lyspro/ Aspart/ Glulisina | De 5 a 15 minutos. | De 45 a 75 minutos | De 2 a 4 horas. | clara |
| ACCIÓN INTERMEDIA | | | | |
| NPH | A las 2 horas. | De 4 a 8 horas. | De 10 a 12 horas. | turbia |
| ACCIÓN LENTA | | | | |
| Detemir | 2 horas aproximadamente | - | De 12 a 18 horas. | clara |
| Glargina | 2 horas aproximadamente | - | De 20 a 36 horas. | Clara |
| ACCIÓN ULTRALENTA | | | | |
| Degludec | 2 horas aproximadamente | - | Más de 40 horas | Transparente |

4.4.1. Monitoreo del tratamiento

Posterior al establecimiento de medidas para realizar modificaciones en el estilo de vida, se ofrece un laxo de tiempo entre 7 a 14 días para revalorar la evolución de la gestante y tomar una determinación acerca de su manejo (National Institute of Health and Care Excellence, 2015).

Tanto la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), como la American Diabetes Association (ADA) sugieren valorar a la paciente semanalmente, luego de la administración de la terapéutica medicamentosa. La cifra límite en la concentración de glucosa en ayunas es de 95mg/dL,

valores de 140mg/dL a la hora postprandial y de 120mg/dL a las dos horas. En caso de que estos valores óptimos no puedan lograrse, se ajustará la dosis administrada según el caso; o se incluiría otra modalidad terapéutica (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018).

4.5. Manejo durante el parto

La evidencia científica relacionada a la vigilancia y a la terminación del embarazo en las pacientes con DG es menor que en otros aspectos. Se ha propuesto comenzar con monitoreos fetales semanales a partir de las 34 semanas en las gestantes con pobre control de sus cifras de glucemia, Existe evidencia que el riesgo en la aparición de óbitos fetales se incrementa a partir de las 39 semanas (Feig et al., 2018). Aunque, según la American College of Obstetricians and Gynecologists (2020), en pacientes con un adecuado control, no se justifica la terminación del embarazo previo a las 39 semanas sinó existieran contraindicaciones para ello (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2018).

El manejo respecto al control glucémico durante el trabajo de parto, tiene como principal objetivo prevenir la hiperglicemia e hipoglicemia neonatal sin producir hipoglicemia materna. Es conocido que la demanda de insulina se reduce en el trabajo de parto (Feig et al., 2018). La recomendación en cuanto a la meta glucémica es de 72mg/dL a 126mg/dL, por lo que se tienen que realizar controles capilares cada una hora; sin embargo, en las pacientes que no se pueda lograr estas cifras de glucosa se administrará una infusión de dextrosa e insulina de acuerdo al caso (National Institute of Health and Care Excellence, 2015).

Pruebas de bienestar fetal

Las gestantes que presenten un óptimo control metabólico, así como una curva de crecimiento fetal normal sin la existencia de polihidramnios, se les indicará pruebas del bienestar fetal como:

- **Test de los movimientos fetales (MF):** constituye uno de los signos clínicos de bienestar fetal, donde el mantenimiento de los mismos denota un adecuado desarrollo neuromuscular, y su disminución podría indicar una pérdida de esta vitalidad. dese realizará a partir de las 24 semanas de gestación. La misma consiste en cuantificar los movimientos fetales durante el reposo durante una hora, independiente de la ingesta de comidas, considerándose normal la presencia de 10 o más movimientos fetales en ese período de tiempo (Gómez, et al., 2022).
- Existen algunos elementos que inciden en la disminución de la percepción de estos como: decúbito supino por largos períodos de tiempo, stress materno, ayuno prolongado, administración por parte de la gestante de antidepresivos u otros sedantes, obesidad (Illa et al., 2021). Existen otros signos de alarma de esta prueba como son: la ausencia total de movimientos que dura más de dos horas (nunca esperar un tiempo mayor a 24 horas), una disminución en la percepción habitual de estos MF que se prolonga por más de 12 horas (no esperar más de 24 horas).
- **Cardiotocografía basal (no estresante):** este registro debe indicarse a partir de las 32 semanas.
- **Doppler fetal:** los modelos conformados y normatizados en la cardiotocografía fetal en gestantes con DMG se fundamentan en identificar una insuficiencia placentaria, al estar vinculado con una alteración de tipo metabólica. En los marcadores de hipoxemia que podrían reflejar el estrés intrauterino en las pacientes diabéticas descontroladas, predomina la policitemia, una redistribución de flujo expresada por un índice cerebro placentario (ICP) patológico y una disfunción cardíaca. El ICP no es un predictor relevante para resultados adversos, aunque hay una sólida conexión directa solamente con el

índice de pulsatilidad (IP) de la arteria cerebral media (ACM) (Familiari et al., 2020). El índice de la funcionalidad del músculo cardíaco o miocardio (Fetal Myocardial Performance Index o MPI por sus siglas en inglés) fetal o índice de Tei, es un predictor eficaz de la funcionalidad cardíaca. Se calcula por medio de la suma de “el tiempo de contracción isovolumétrica” y “el tiempo de relajación isovolumétrica”, dividido por el tiempo de eyección. La disfunción del miocardio fetal se traduciría en valores elevados del MPI, preponderantemente por una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica y una disminución del tiempo de eyección (Bhorat et al., 2018).

Terminación del embarazo

La finalización del embarazo en gestantes con DG bien controlada es de la misma manera; sin embargo, en las gestantes con factores de riesgo, asociados, las que requiern tratamiento con insulina, la elección de interrupción del embarazo será de manera individualizada, aunque en la mayoría de los casos no se aconseja extender la gestación más allá de las 39 a 40 semanas (Grupo Español de Diabetes y Embarazo, 2022). En caso de riesgo de pérdida del bienestar fetal, la finalización de la gestación será inmediata.

Vía del parto

La vía de elección del parto será la vaginal. Las indicaciones para la realización de un parto distócico por cesárea son las mismas que en las gestantes no diabéticas, exceptuando el peso fetal (supere los 4.000 gramos). Para que el parto se desarrolle es necesario que ocurran modificaciones en la forma, posición, consistencia del cérvix. Una de las técnicas que con mayor frecuencia se utiliza en la obstetricia moderna es la inducción del parto, procedimiento encaminado a desencadenar las contracciones uterinas en un intento de que el parto tenga lugar por vía vaginal.

Para la inducción del parto se recomienda: maduración cervical previa con prostaglandinas (misoprostol), previa realización del test o índice de Bishop, desarrollado por el Dr. Edward Bishop y publicado en agosto de 1964. Es una puntuación que valora cérvix uterino ayudando al profesional de la salud en predecir quien tendrá una inducción exitosa. También se ha utilizado para evaluar las probabilidades de parto prematuro espontáneo (Bishop, 1964).

En 1964, Bishop ideó una forma de valoración sistemática de las condiciones cervicales. Este sistema valora, mediante el tacto vaginal, las características cervicales (dilatación, longitud, consistencia, posición y plano de Hodge) con una puntuación del 0 a 3 La suma de la puntuación permite predecir el éxito de la inducción del parto que, según la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), se sitúa en:

- Bishop mayor a 7 puntos (tasa de éxito del 95%).
- Bishop 4-6 (tasa de éxito 80-85%).
- Bishop <3 (tasa de éxito del 50%).

La valoración ecográfica se utiliza cada día más para el pronóstico del éxito de una inducción del trabajo de parto. Es un procedimiento sencillo y más objetivo que el Test de Bishop, con evidencia científica de este procedimiento (Del Campo, 2020; Cárdenas et al., 2022).

Las contraindicaciones para la maduración cervical (Tabla 4) son aquellas situaciones contraindicadas para una inducción, como (Casale, 2019):

- Ausencia de bienestar fetal.
- Carcinoma cervical uterino invasor
- Cesárea clásica o con ampliación en T.
- Cirugía uterina previa con entrada en cavidad.
- Desproporción pélvico-cefálica.
- Herpes genital activo (por riesgo de infección fetal).

- Placenta previa oclusiva.
- Situación transversa u oblicua.

Tabla 4. Características del test de Bishop

| Puntuación | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| Dilatación (cm) | 0 | 1 - 2 | 3 - 4 | Más de 4cm |
| Longitud o acortamiento | 3 cm (0 a 30%) | 2cm (40 – 50%) | 1cm (60 – 70%) | Borrado Más de un 70% |
| Consistencia | Dura | Media | Blanda | - |
| Posición | Posterior | Media | Central | - |
| Plano de Hodge | Alto | I - II | III | IV |
| Total | | | | |

Fuente: Ochoa & Pérez (2009).

4.6. Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales existen diversas afecciones que por la similitud de sus síntomas y signos se deben tener en cuenta (Petersmann et al., 2019, Kerner & Brückel 2014):

- Administración de fármacos: corticoides, neurolépticos, pentamidina, etc. (Flores-Rojas & González-Zúñiga 2019; Lara, 2022).
- Aberraciones genéticas en la función de las células beta y la acción de la insulina.
- Síndrome metabólico (síndrome X) (Cepeda et al., 2019).
- Infección
- Acromegalia (Biagetti & Simó, 2021).
- Enfermedad de Cushing. (Roldán-Sarmiento et al., 2021).
- Feocromocitoma.
- Hipotiroidismo (Steffensen et al., 2019).
- Hemocromatosis.
- Afecciones que afectan la parte exocrina del páncreas: pancreatitis y la fibrosis quística (Petrov, 2021; Hart et al., 2021).

La diabetes y la gestación ha constituido una problemática en la salud pública desde el punto de vista social y científico durante los últimos cien años, donde su tendencia y prevalencia ha sido ascendente, por lo cual habrá más pacientes con esta patología en edades fértiles, incluso un gran porcentaje de féminas con antecedentes de Diabetes Mellitus se embarazan aumentando el riesgo de aparición de deficiencias congénitas fetales. “Diabetes y embarazo” se vincula con diversas complicaciones gestacionales y con un pronóstico obstétrico desfavorable, demandando elevados costos de recursos en los sistemas sanitarios públicos y privados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams, B. F., & Laros Jr, R. K. (1986). Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154(3), 503-509.
- Adehara, K. A., Bangar, N. S., Doshi, P. R., Diwan, A., & Tupe, R. S. (2020). Action of metformin therapy against advanced glycation, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes patients: 3 months follow-up study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(5), 1449-1458. _
- Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronksley, P. E., Tough, S. C., O'Beirne, M., & Rabi, D. M. (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*, 346.
- Agha-Jaffar, R., Oliver, N., Johnston, D., & Robinson, S. (2016). Gestational diabetes mellitus: does an effective prevention strategy exist? *Nature Reviews Endocrinology*, 12(9), 533-546.
- Akanmode, A. M., & Mahdy, H. (2022). Macrosomia. *StatPearls Publishing*. _
- Aljabri, M. K., Al-Raddadi, R., Bahijri, S. M., Al Ahmadi, J., Ajabnoor, G., & Jambi, H. A. (2019). Factors associated with adherence to Mediterranean diet among Saudi non-diabetic patients attending primary health care centers: A cross-sectional study. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 14(2).
- Allen-Walker, V., Woodside, J., Holmes, V., Young, I., Cupples, M. E., Hunter, A., & McKinley, M. C. (2015). Commentary on Routine weighing of women during pregnancy-is it time to change current practice. *BJOG*, 123(6), 871-74.
- Alraddadi, B. M., Watson, J. T., Almarashi, A., Abedi, G. R., Turkistani, A., Sadran, M., ... & Madani, T. A. (2016). Risk factors for primary Middle East respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 22(1), 49-55.
- Álvarez-Álvarez, I., Martínez-Gonzalez, M. A., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., Díaz-López, A., Fito, M., ... & Toledo, E. (2019). Adherence to an energy-restricted Mediterranean diet score and prevalence of cardiovascular risk factors in the PREDIMED-plus: a cross-sectional study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 72(11), 925-934.
- Álvarez-Guisasola, F., Orozco-Beltrán, D., Cebrián-Cuenca, A. M., Quintero, M. A. R., Martínez, E. A., Lachica, L. Á., ... & Claramunt, F. X. C. (2019). Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Atención Primaria*, 51(7), 442-451.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015). Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. Committee opinion 650. (No Title). https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2015/12000/Committee_Opinion_No_650_Physical_Activity_and.58.aspx
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG practice bulletin. ACOG. <http://medi-guide.meditool.cn/ympdf/F60D167D-718C-1EB5-D75F-5432CD5DE732.pdf>
- American Diabetes Association. (2018). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes care*, 41(1), 13-27. _
- American Diabetes Association. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes care*, 42(1), 13-28. _
- American Diabetes Association. (2020). 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43(1), 14-31. _
- American Diabetes Association. (2021). 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(1), 200-210. _
- American. College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 131(2), 49-64.
- American. College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Macrosomia. *ACOG Practice Bulletin*, 216(1), 18-35.
- Apicella, M., Campopiano, M. C., Mantuano, M., Mazoni, L., Coppelli, A., & Del Prato, S. (2020). COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 8(9), 782-792.

- Arias, M., Monteiro, L. J., Acuña-Gallardo, S., Varas-Godoy, M., Rice, G. E., Monckeberg, M., ... & Illanes, S. E. (2019). Extracellular vesicle concentration in maternal plasma as an early marker of gestational diabetes. *Revista Médica de Chile*, 147(12), 1503-1509.
- Arnold, D. L., Enquobahrie, D. A., Qiu, C., Huang, J., Grote, N., VanderStoep, A., & Williams, M. A. (2015). Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 29(3), 200-210.
- Arocha Rodulfo, J. I., Navas Blanco, T., Aure, G., & Palacios, A. (2017). Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Med. interna (Caracas)*, 33(1), 4-18.
- Arora, P., & Tamber Aeri, B. (2019). Gestational weight gain among healthy pregnant women from Asia in comparison with Institute of Medicine (IOM) guidelines-2009: A systematic review. *Journal of Pregnancy*, 2019.
- Assaf-Balut, C., García de la Torre, N., Fuentes, M., Durán, A., Bordiú, E., Del Valle, L., ... & Calle-Pascual, A. L. (2018). A high adherence to six food targets of the mediterranean diet in the late first trimester is associated with a reduction in the risk of materno-foetal outcomes: The St. Carlos gestational diabetes mellitus prevention study. *Nutrients*, 11(1).
- Avendaño, C. R. (2022). Recomendaciones para el uso de las insulinas en la Diabetes mellitus. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2).
- Ávila, C. (2016). Enfermedad de membrana hialina. Manual de Neonatología. http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/GuiasSanJose_34.pdf
- Bag, S., Ramaiah, S., & Anbarasu, A. (2015). fabp4 is central to eight obesity associated genes: a functional gene network-based polymorphic study. *Journal of Theoretical Biology*, 364, 344-354.
- Balsells, M., García-Patterson, A., Solà, I., Roqué, M., Gich, I., & Corcoy, R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 350.
- Banu, N., Panikar, S. S., Leal, L. R., & Leal, A. R. (2020). Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life sciences*, 256.
- Barakat, R., Refoyo, I., Coteron, J., & Franco, E. (2019). Exercise during pregnancy has a preventative effect on excessive maternal weight gain and gestational diabetes. A randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 23(2), 148-155.
- Barañao, R. I. (2011). Inmunología del embarazo. *Investigación Clínica*, 52(2), 175-194.
- Barbour, L. A., Scifres, C., Valent, A. M., Friedman, J. E., Buchanan, T. A., Coustan, D., ... & Loeken, M. R. (2018). A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(4).
- Barker, D. J. (1997). Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition*, 13(9), 807-813.
- Barth Jr, W. H., & Jackson, R. (2020). Macrosomia ACOG Practice Bulletin, 216. *Obstetrics and Gynecology*, 135(1), 18-35.
- Barth, W. H., & Jackson, R. (2019). ACOG Practice Bulletin, 216. http://unmfm.pbworks.com/w/file/fech/140666490/Macrosomia_ACOG%20Practice%20Bulletin%2C%20Number%20216.pdf
- Bartha, J. L., Comino-Delgado, R., Romero-Carmona, R., & Gomez-Jaen, M. D. C. (2000). Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 79(10), 839-845.
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2019). *Bioquímica médica*. Elsevier.
- Becker, J. E., Bickerstaff, H. J., & Eastman, N. J. (1941). Nutrition in relation to pregnancy and lactation. *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 31(12), 1263-1270. _
- Bennewitz, H. G. (1824). *De Diabete Mellito, Graviditatis Symptomate: Dissertatio Inauguralis Medica*. Starck. _
- Bernea, E. G., Antohe, F., Mihai, A., Ceauu, I., Guja, C., & Ionescu-Tirgovite, C. (2020). The economics of gestational diabetes care. A global perspective. A review of current literature. In *Proc Rom Acad*, 22(1), 7-13.
- Beta, J., Khan, N., Fiolna, M., Khalil, A., Ramadan, G., & Akolekar, R. (2019). Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: cohort study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(3), 319-325.
- Bhorat, I., Foolchand, S., & Reddy, T. (2021). Cardiac Doppler in poorly controlled gestational diabetics and its link to markers of intra-uterine hypoxia and adverse outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 41(1), 66-72.
- Bhorat, I., Pillay, M., & Reddy, T. (2018). Determination of the fetal myocardial performance index in women with gestational impaired glucose tolerance and to assess whether this parameter is a possible prognostic indicator of adverse fetal outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(15), 2019-2026.
- Biagetti, B., & Simó, R. (2021). Diabetes y HOMA-IR en la acromegalia. *Endocrinol. Diabetes Nutr.*, 68(1), 1-2.
- Bianco, M. E., & Josefson, J. L. (2019). Hyperglycemia during pregnancy and long-term offspring outcomes. *Current Diabetes Reports*, 19(12), 1-8.
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 21(3), 319-329.
- Bishop, E. H. (1964). Pelvic scoring for elective induction. <https://embryo.asu.edu/pages/pelvic-scoring-elective-induction-1964-edward-bishop>
- Black, H. L., Livingstone, R., Mastick, C. C., Al Tobi, M., Taylor, H., Geiser, A., ... & Gould, G. W. (2022). Knockout of syntaxin-4 in 3T3-L1 adipocytes reveals new insight into GLUT4 trafficking and adiponectin secretion. *Journal of cell science*, 135(1).
- Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanovi, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogeve, Y. (2013). Diabetes and pregnancy <https://academic.oup.com/jcem/article/98/11/4227/2834745?login=false>
- Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanovi, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogeve, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism*, 98(11), 4227-4249.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1--dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468.
- Bottalico, J. N. (2007, June). Recurrent gestational diabetes: risk factors, diagnosis, management, and implications. *Seminars in Perinatology*, 31(3), 176-184.
- Bougherara, L., Hanssens, S., Subtil, D., Vambergue, A., & Deruelle, P. (2018). Diabetes gestacional. *EMC-Ginecología-Obstetricia*, 54(1), 1-11.
- Bowers, K. A., Olsen, S. F., Bao, W., Halldorsson, T. I., Strøm, M., & Zhang, C. (2016). Plasma concentrations of ferritin in early pregnancy are associated with risk of gestational diabetes mellitus in women in the Danish National Birth Cohort. *The Journal of Nutrition*, 146(9), 1756-1761.
- Brelje, T. C., & Sorenson, R. L. (1991). Role of Prolactin Versus Growth Hormone on Islet BCell Proliferation in Vitro: Implications for Pregnancy. *Endocrinology*, 128(1), 45-57.
- Brelje, T. C., Scharp, D. W., Lacy, P. E., Ogren, L., Talamantes, F. R. A. N. K., Robertson, M., ... & Sorenson, R. L. (1993). Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*, 132(2), 879-887. _
- Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2009). Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reproductive Sciences*, 16(10), 921-937. _
- Brown, J. E. (1988). Weight gain during pregnancy: what is "optimal"? *Clinical nutrition (USA)*. <https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US8867386>
- Brugnara, L., & Gutiérrez, L. S. Efectos del ejercicio sobre la diabetes gestacional. <https://www.revistadiabetes.org/wp-content/uploads/Efectos-del-ejercicio-sobre-la-diabetes-gestacional-1.pdf>
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2019). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw Hill.
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13*. Artmed Editora.
- Buchanan, T. A., Xiang, A., Kjos, S. L., & Watanabe, R. (2007). What is gestational diabetes? *Diabetes care*, 30(2), 105-111.
- Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P., & Hansbro, P. M. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), 55-63
- Bulló, M., Moreno-Navarrete, J. M., Fernández-Real, J. M., & Salas-Salvado, J. (2012). Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(1), 249-255.
- Burlina, S., Dalfrà, M. G., & Lapolla, A. (2019). Short-and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(4), 687-694.
- Bustos Vidal, J. C. (2015). Trofoblasto, impronta y conflicto genómico en Gineco-Obstetricia. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 80(3), 269-274.
- Cahua-Pablo, J. Á., Flores-Alfaro, E., & Cruz, M. (2016). Receptor de estrógenos alfa en obesidad y diabetes. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(4), 521-530.
- Cárdenas Mendoza, G. J., Martínez Pérez, M. M., Lo Huang, S., & Veroes, J. (2022). Ecografía transperineal intraparto en la progresión del trabajo de parto. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 82(1), 21-32.
- Carpenter, M. W. (2007). Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes care*, 30(2), 246-250.
- Carranza, L. A. S., Esparza, V. A. A., Mora, S. F. M., & Villegas, J. A. C. (2022). Ovarios poliquísticos y síndrome de ovario poliquísticos. *RECIMUNDO*, 6(1), 117-124.
- Carrington, E. R., Shuman, C. R., & Reardon, H. S. (1957). Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 9(6), 664-669.
- Casanova Moreno, M. D. L. C., Bayarre Vea, H. D., Navarro Despaigne, D. A., Sanabria Ramos, G., & Trasancos Delgado, M. (2015). Educación diabetológica, adherencia terapéutica y proveedores de salud. *Revista Cubana de Salud Pública*, 41(4).
- Catalano, P. M. (2010). Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. *Reproduction (Cambridge, England)*, 140(3), 365-371.
- Catalano, P. M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 31(3), 273-281.
- Caughey, A. B., & Turrentine, M. (2018). ACOG Practice Bulletin: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 131(2), 49-64.

- Cavalcante Brilhante, A. P., & Bessa Jorge, M. S. (2020). Institutional violence in high-risk pregnancy in the light of pregnant women and nurses. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 73.
- Celada Roldan, C., Tarraga Marcos, M., Madrona Marcos, F., Solera Albero, J., Salmeron Rios, R., Celada Rodríguez, Á., Panisello Royo, J., & Tarraga López, P. J. (2019). Adherencia a la dieta mediterránea en pacientes diabéticos con mal control. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 31(5), 210-217.
- Cepeda Marte, J. L., Ruiz-Matuk, C., Mota, M., Pérez, S., Recio, N., Hernández, D., ... & Ramos, A. (2019). Quality of life and metabolic control in type 2 diabetes mellitus diagnosed individuals. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(5), 2827-2832.
- Cerda, J., Vera, C., & Rada, G. (2013). Odds ratio: aspectos teóricos y prácticos. *Revista Médica de Chile*, 141(10), 1329-1335.
- Ceriello, A., De Nigris, V., & Prattichizzo, F. (2020). Why is hyperglycemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(10), 1951-1952.
- Challis, J. R., Lockwood, C. J., Myatt, L., Norman, J. E., Strauss, J. F., & Petraglia, F. (2009). Inflammation and pregnancy. *Reproductive Sciences*, 16(2), 206-215.
- Chandran, M., Phillips, S. A., Ciaraldi, T., & Henry, R. R. (2003). Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes care*, 26(8), 2442-2450.
- Chen, D. B., & Wang, W. (2013). Human placental microRNAs and preeclampsia. *Biology of reproduction*, 88(5).
- Chen, H., Cohen, P., & Chen, S. (2010). How big is a big odds ratio? Interpreting the magnitudes of odds ratios in epidemiological studies. *Communications in Statistics—simulation and Computation*, 39(4), 860-864.
- Chimirri de Limas Martins, A. L., Watanabe, M., Fernandes, S. M., Fonseca, C. D. D., & Vattimo, M. D. F. F. (2018). Diabetes Mellitus: a risk factor for drug toxicity. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 52.
- Codina, M., Corcoy, R., & Goya, M. M. (2020). Actualización urgente: alternativa temporal para el diagnóstico de hiperglucemia gestacional y el seguimiento de estas mujeres y aquellas con diabetes pregestacional durante la pandemia COVID-19. Consenso del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(8).
- Coles, C. A. (2016). Adipokines in healthy skeletal muscle and metabolic disease. En J. White y G. Smythe, *Growth factors and cytokines in skeletal muscle development, growth, regeneration and disease*. (pp.133-160). Springer.
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2010). Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1023-1030.
- Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. (2018). ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 131(2), 49-64.
- Conde, J., Scotece, M., Gómez, R., López, V., Gómez-Reino, J. J., Lago, F., & Gualillo, O. (2011). Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors*, 37(6), 413-420.
- Conway, D. L. (2007). Obstetric management in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 30(Supplement_2), 175-179.
- Corcoran, C., & Jacobs, T. F. (2021). *Metformin*. StatPearls Publishing.
- Corrado, F., D'anna, R., Di Vieste, G., Giordano, D., Pintauro, B., Santamaria, A., & Di Benedetto, A. (2011). The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 28(8), 972-975.
- Correa Freitas, P. A., Rozalez Ehlert, L., & Linz Camargo, J. (2017). Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61, 296-304.
- Cortelazzi, D., Corbetta, S., Ronzoni, S., Pelle, F., Marconi, A., Cozzi, V., ... & Spada, A. (2007). Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical endocrinology*, 66(3), 447-453.
- Coustan, D. R., Lowe, L. P., Metzger, B. E., & Dyer, A. R. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*, 202(6).
- Crespo Herrera, S. (2009). Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones. *Revista Científica Ciencia Médica*, 12(2), 23-25.
- Crowther, C. A. (2005). Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 352, 2477-2486.
- Croze, M. L., & Soulage, C. O. (2013). Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*, 95(10), 1811-1827.
- Croze, M. L., Géloën, A., & Soulage, C. O. (2015). Abnormalities in myo-inositol metabolism associated with type 2 diabetes in mice fed a high-fat diet: benefits of a dietary myo-inositol supplementation. *British Journal of Nutrition*, 113(12), 1862-1875.
- Crujeiras, A. B., & Casanueva, F. F. (2015). Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Human Reproduction Update*, 21(2), 249-261.
- Dandona, P., Aljada, A., & Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology*, 25(1), 4-7.
- Davenport, M. H., Skow, R. J., & Steinback, C. D. (2016). Maternal responses to aerobic exercise in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(3), 541-551.
- Davenport, M. H., Sobierajski, F., Mottola, M. F., Skow, R. J., Meah, V. L., Poitras, V. J., ... & Ruchat, S. M. (2018). Glucose responses to acute and chronic exercise during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 52(21), 1357-1366.
- Davidson, S. J., Barrett, H. L., Price, S. A., Callaway, L. K., & Nitert, M. D. (2021). Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
- De Andrade Araújo, P. H., Greggio, A. C. D. A. R., Scardua, J. D. L. M., & Trindade, C. R. (2021). Antidiabéticos orais no diabetes gestacional: revisão de literatura. *ESCUA*, 49(3), 177-82.
- De Castro, L. F., & Dos Santos, Á. A. (2022). Prolactina e Diabetes Mellito do tipo 2: o efeito protetor de um hormônio sobre o metabolismo glicídico. Editora Dialética.
- De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., Delaye, J., & Mamelle, N. (1999). Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99(6), 779-785.
- Dean, L., & McEntyre, J. (2004). The genetic landscape of diabetes. *National Center for Biotechnology Information (US)*.
- Del Campo Real, A. (2020). Aportación de la ecografía en la predicción del resultado de la inducción de parto. (Tesis doctoral). Universidad del País Vasco.
- Denize, K. M., Acharya, N., Prince, S. A., Da Silva, D. F., Harvey, A. L., Ferraro, Z. M., & Adamo, K. B. (2018). Addressing cultural, racial and ethnic discrepancies in guideline discordant gestational weight gain: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 6.
- Devlin, T. M. (2021). *Bioquímica con aplicaciones clínicas*. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Editorial Reverté
- Dias, S., Pheiffer, C., Abrahams, Y., Rheeder, P., & Adam, S. (2018). Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10).
- Díaz, C. E., Montenegro, A. D., Molina, J. J., Maigua, J. P., Altamirano, Z. M., Salazar, J. V., ... & Vargas, W. V. (2020). Metformina: más allá de la diabetes mellitus. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(4), 422-426.
- DiGiulio, D. B., Callahan, B. J., McMurdie, P. J., Costello, E. K., Lyell, D. J., Robaczewska, A., ... & Relman, D. A. (2015). Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(35), 11060-11065.
- Dinu, M., Pagliai, G., Casini, A., & Sofi, F. (2018). Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 30-43.
- DiPietro, L., Evenson, K. R., Bloodgood, B., Sprow, K., Troiano, R. P., Piercy, K. L., ... & Powell, K. E. (2019). Benefits of physical activity during pregnancy and postpartum: an umbrella review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6).
- Dominguez-Lara, S. A. (2016). Medidas de asociación para variables cualitativas: un análisis complementario. *Rev. Esp. Med. Legal*, 127-128. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-154560>
- Du, X., Dong, Y., Xiao, L., Liu, G. H., Qin, W., & Yu, H. (2019). Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods. *Annals of Translational Medicine*, 7(18).
- Dussailant, C., Echeverría, G., Urquiaga, I., Velasco, N., & Rigotti, A. (2016). Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. *Revista médica de Chile*, 144(8), 1044-1052.
- Dyck, D. J. (2009). Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 34(3), 396-402.
- Dykens, J. A., Jamieson, J., Marroquin, L., Nadanaciva, S., Billis, P. A., & Will, Y. (2008). Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(2), 203-210.
- Egan, A. M., & Simmons, D. (2019). Lessons learned from lifestyle prevention trials in gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 36(2), 142-150.
- Egbe, T. O., Tsaku, E. S., Tchounzou, R., & Ngowe, M. N. (2018). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in a population of pregnant women attending three health facilities in Limbe, Cameroon: a cross-sectional study. *Pan African Medical Journal*, 31(1).

- Ekinci, E. I., Torkamani, N., Ramchand, S. K., Churilov, L., Sikaris, K. A., Lu, Z. X., & Houlihan, C. A. (2017). Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(5), 697-700.
- El Sawy, N. A., Iqbal, M. S., Alkushi, A. G., El Sawy, N. A., Iqbal, M., & Alkushi, A. (2018). Histomorphological study of placenta in gestational diabetes mellitus. *Int. J. Morphol*, 36(2), 687-692.
- Elbadawi, A., Elgendy, I. Y., Sahai, A., Bhandari, R., McCarthy, M., Gomes, M., ... & Cameron, S. J. (2021). Incidence and outcomes of thrombotic events in symptomatic patients with COVID-19. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 41(1), 545-547. _
- Elliott, B. D., Langer, O., Schenker, S., & Johnson, R. F. (1991). Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(4), 807-812.
- Ernst, S., Demirci, C., Valle, S., Velazquez-Garcia, S., & Garcia-Ocaña, A. (2011). Mechanisms in the adaptation of maternal cells during pregnancy. *Diabetes management (London, England)*, 1(2).
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... & Martínez-González, M. A. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine*, 378(25).
- Evans, M. A. (1937). Variations of weight during pregnancy. *British Medical Journal*, 1(3968), 157-160.
- Eyth, E., Basit, H., & Smith, C. J. (2020). Glucose tolerance test. *StatPearls Publishing*.
- Familiari, A., Neri, C., Vassallo, C., Di Marco, G., Garofalo, S., Martino, C., ... & Lanzone, A. (2020). Fetal Doppler parameters at term in pregnancies affected by gestational diabetes: role in the prediction of perinatal outcomes. *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*, 41(06), 675-680.
- Farren, M., Daly, N., O'Higgins, A. C., McKeating, A., Maguire, P. J., & Turner, M. J. (2015). The interplay between maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatal Medicine*, 43(3), 311-317.
- Favetto, V. K. (2022). Guía NICE 2022: actualización en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 en personas adultas. *Evidencia, Actualización en la Práctica Ambulatoria*, 25(2).
- Feig, D. S., Berger, H., Donovan, L., Godbout, A., Kader, T., Keely, E., & Sanghera, R. (2018). Erratum to "Diabetes and Pregnancy": *Canadian Journal of Diabetes* 2018; 42 (S1), 255-282.
- Ferreira Floriano, J. F., Willis, G., Catapano, F., Rodrigues de Lima, P., Vieira Duarte Reis, F., Pascon Barbosa, A. M., ... & Emanueli, C. (2020). Exosomes could offer new options to combat the long-term complications inflicted by gestational diabetes mellitus. *Cells*, 9(3).
- Fisher, R. M., Hoffstedt, J., Hotamisligil, G. S., Thörne, A., & Ryden, M. (2002). Effects of obesity and weight loss on the expression of proteins involved in fatty acid metabolism in human adipose tissue. *International Journal of Obesity*, 26(10), 1379-1385.
- Fleenor, D., Petryk, A., Driscoll, P., & Freemark, M. (2000). Constitutive expression of placental lactogen in pancreatic cells: effects on cell morphology, growth, and gene expression. *Pediatric Research*, 47(1), 136-136.
- Flores Poveda, K. A., Quiñonez García, K. J., Flores Subía, D. L., & Cárdenas Choez, C. A. (2020). Utilidad de hemoglobina glicosilada en diabetes tipo 2. *RECIAMUC*, 4(3), 118-126.
- Flores-Rojas, L. E., & González-Zúñiga Hernández, L. A. (2019). Efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos de segunda generación. *Medicina interna de México*, 35(5), 721-731.
- Florez Rojas, A. C., Torres Villamil, L. A., Pinzón Espitia, O. L., & Aguilera Ojalvo, P. A. (2020). Cuidado nutricional en el tratamiento de la diabetes gestacional: una revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Nutr Comunitaria*, 27(1), 61-69.
- Font-López, K. C., Marcial-Santiago, A. R., & Becerril-Cabrera, J. I. (2018). Validez de la glucemia en ayuno como prueba diagnóstica para diabetes gestacional durante el primer trimestre del embarazo. *Ginecología y Obstetricia de México*, 86(4), 233-238.
- Food and Nutrition Board's. (1970). *The Course of Pregnancy, Summary Report*, 23, Appendix C, Committee on Maternal Nutrition. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy of Sciences.
- Forest, J. C., Garrido-Russo, M., Lemay, A., Carrier, R., & Dube, J. L. (1983). Reference values for the oral glucose tolerance test at each trimester of pregnancy. *American Journal of Clinical Pathology*, 80(6), 828-831.
- Franzago, M., Fraticelli, F., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2019). Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*, 14(3), 215-235.
- Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340(6), 448-454.
- Gabbe, S. G. (1992). A story of two miracles: the impact of the discovery of insulin on pregnancy in women with diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 79(2), 295-299.
- Gabbe, S. G., Mestman, J. H., Freeman, R. K., Anderson, G. V., & Lowensohn, R. I. (1977). Management and outcome of class A diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 127(5), 465-469.
- Galán, F. (2019). ATP sintasa o complejo v. Último paso de la respiración aeróbica mitocondrial en la producción de energía (ATP). <https://www.fernandogalangalan.com/blog/641-atp-sintasa-o-complejo-v-%C3%BAltimo-paso-de-la-respiraci%C3%B3n-aer%C3%B3nica-mitocondrial-en-la-producci%C3%B3n-de-energ%C3%ADa-atp>
- Ganapathy-Kanniappan, S. (2018). Evolution of GAPDH as a druggable target of tumor glycolysis? *Expert opinion on therapeutic targets*, 22(4), 295-298.
- García-de Lucas, M. D. (2019). Diabetes gestacional. *Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna*, 4(2), 86-89.
- Giannakou, K., Evangelou, E., Yiallourous, P., Christophi, C. A., Middleton, N., Papatheodorou, E., & Papatheodorou, S. I. (2019). Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One*, 14(4).
- Gilinsky, A. S., Kirk, A. F., Hughes, A. R., & Lindsay, R. S. (2015). Lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention in women with prior gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioural, anthropometric and metabolic outcomes. *Preventive Medicine Reports*, 2, 448-461.
- Gilligan, M. A. (2002). Metformin and vitamin B12 deficiency. *Archives of internal medicine*, 162(4), 484-485.
- Gingras, V., Rifas-Shiman, S. L., Switkowski, K. M., Oken, E., & Hivert, M. F. (2018). Mid-Pregnancy Fructosamine Measurement—Predictive Value for Gestational Diabetes and Association with Postpartum Glycemic Indices. *Nutrients*, 10(12).
- Glatz, J. F., Luiken, J. J., & Bonen, A. (2010). Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiological reviews*, 90(1), 367-417.
- Godos, J., Zappalà, G., Bernardini, S., Giambini, I., Bes-Rastrollo, M., & Martínez-González, M. (2017). Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *International journal of food sciences and nutrition*, 68(2), 138-148. _
- Golbert, A., Vasques, A. C. J., Faria, A. C. R. A., Lottenberg, A. M. P., Joaquim, A. G., & Vianna, A. G. D. (2019). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020 Editora. Clannad.*
- Gomes de Moraes Fernandes, F. C., De Oliveira Santos, E. G., Gomes Moraes, J. F., Da Finseca Medeiros, L. M., & Ribeiro Barbosa, I. R. (2020). O cuidado com os pés e a prevenção da úlcera em pacientes diabéticos no Brasil. *Cadernos Saúde Coletiva*, 28, 302-310.
- Gómez, J., Lozadz, C. C., & Faneite, P. (2022). Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico fetal extendido. *Gac Méd Caracas*, 130(2), 246-265.
- Gonçalves Viana Reis, M., Fernandes Fernandes Vivan, R., & De Almeida Gualtieri, K. (2019). Diabetes mellitus gestacional: aspectos fisiopatológicos materno-fetais. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, 35(69), 32-45.
- Gonzalez Llanos, E. (2019). Factores influyentes en el control de la diabetes mellitus tipo 2. (Tesis de grado). Universidad de La Laguna.
- González Parra, E., & Egido, J. (2014). Vitamina D, síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Med. Clín.*, 142 (11), 493-496. _
- Goshua, G., Pine, A. B., Meizlish, M. L., Chang, C. H., Zhang, H., Bahel, P., ... & Lee, A. I. (2020). Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*, 7(8), 575-582.
- Gotoda, T. (2016). Another paradox regarding adiponectin revisited. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 23(3), 292-294. _
- Goyal, A., Gupta, Y., Singla, R., Kalra, S., & Tandon, N. (2020). American Diabetes Association "Standards of Medical Care—2020 for Gestational Diabetes Mellitus": A Critical Appraisal. *Diabetes Therapy*, 11(8), 1639-1644.
- Graham, G. (1924). A case of diabetes mellitus complicated by pregnancy, treated with insulin. *Proc R Soc Med.*, 17, 102-104.
- Gu, S., Chen, Y., Wu, Z., Chen, Y., Gao, H., Lv, L., ... & Li, L. (2020). Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clinical Infectious Diseases*, 71(10), 2669-2678.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720.
- Guarino, E., Delli Poggi, C., Grieco, G. E., Cenci, V., Ceccarelli, E., Crisci, I., ... & Dotta, F. (2018). Circulating microRNAs as biomarkers of gestational diabetes mellitus: updates and perspectives. *International Journal of Endocrinology*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5924999/>
- Gui, J., Liu, Q., & Feng, L. (2013). Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS one*, 8(5).
- Guo, Y., Miao, Q., Huang, T., Fell, D. B., Harvey, A. L., Wen, S. W., ... & Gaudet, L. (2019). Racial/ethnic variations in gestational weight gain: a population-based study in Ontario. *Canadian Journal of Public Health*, 110(5), 657-667. _
- Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., ... & Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017-1032.

- Gurram, P., Benn, P., Grady, J., Prabulos, A. M., & Campbell, W. (2014). First trimester aneuploidy screening markers in women with pre-gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Medicine*, 3(2), 480-490.
- Guthrie, J. R., Dennerstein, L., Taffe, J. R., Lehert, P., & Burger, H. G. (2004). The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*, 7(4), 375-389.
- Gutiérrez, A. Z., & Santizo, A. S. (2022). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia*, 7(01).
- Hadden, D. R. (2008). History of diabetic pregnancy. In *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Second Edition (pp. 21-28). CRC Press.
- Hajifaraji, M., Jahanjou, F., Abbasalizadeh, F., Aghamohammadzadeh, N., MESGARI, A. M., & Dolatkah, N. (2017). Effect of probiotic supplementation on blood pressure of females with gestational diabetes mellitus: a randomized double blind controlled clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr.*, 27(3), 581-591.
- Han, M. M., Sun, J. F., Su, X. H., Peng, Y. F., Goyal, H., Wu, C. H., ... & Li, L. (2019). Probiotics improve glucose and lipid metabolism in pregnant women: a meta-analysis. *Annals of translational medicine*, 7(5).
- HAPO Study Cooperative Research Group. (2002). The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 78(1), 69-77.
- HAPO Study Cooperative Research Group. (2009). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 58(2), 453-459.
- Harris, M. I., Boyko, E. J., Cowie, C. C., Dorman, J. S., Everhart, J. E., Herman, W. H., ... & Stern, M. P. (1979). National Diabetes Data Group. *Diabetes*, 28, 1039-1057.
- Hart, P. A., Bradley, D., Conwell, D. L., Dungan, K., Krishna, S. G., Wyne, K., ... & Papachristou, G. I. (2021). Diabetes following acute pancreatitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(8), 668-675.
- Hassiakos, D., Eleftheriades, M., Papastefanou, I., Lambrinou, I., Kappou, D., Lavranos, D., ... & Chrousos, G. (2016). Increased maternal serum interleukin-6 concentrations at 11 to 14 weeks of gestation in low risk pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: development of a prediction model. *Hormone and Metabolic Research*, 48(01), 35-41.
- Hatting, M., Tavares, C. D., Sharabi, K., Rines, A. K., & Puigserver, P. (2018). Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 21-35.
- Hawley, S. A., Ross, F. A., Chevtzoff, C., Green, K. A., Evans, A., Fogarty, S., ... & Hardie, D. G. (2010). Use of cells expressing subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation. *Cell metabolism*, 11(6), 554-565.
- He, Y., Ding, Y., Liang, B., Lin, J., Kim, T. K., Yu, H., ... & Wang, K. (2017). A systematic study of dysregulated microRNA in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3).
- Hebert, M. F., Ma, X., Narahariseti, S. B., Krudys, K. M., Umans, J. G., Hankins, G. D. V., ... & Vicini, P. (2009). Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 85(6), 607-614.
- Hernández Parets, M., Brito Ferrer, Y., & Zayas González, M. (2022). Metformina, una realidad terapéutica en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. *Acta Médica del Centro*, 16(2).
- Hernández Yero, A., Torres Herrera, O., Carrasco Martínez, B., Nasiff Hadad, A., Castelo Elías-Calles, L., Pérez Pérez, L., & Fernández Valdés, F. (2011). Tratamiento farmacológico de la prediabetes. *Revista Cubana de Endocrinología*, 22(1), 36-45.
- Hernández-Rojas, P. E. (2022). Etapa fetal de la programación. Estrategias para un buen control preconcepcional y prenatal. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 82(2), 228-241.
- Hickss, J. J. (2000). Glucólisis, Glucógeno: metabolismo y sus alteraciones. Gluconeogénesis. Mac Graw-Hill Interamericana.**
- Hirsch, I. B. (2005). Insulin analogues. *New England Journal of Medicine*, 352(2), 174-183.
- Hod, M., Kapur, A., Sacks, D. A., Hadar, E., Agarwal, M., Di Renzo, G. C., ... & Divakar, H. (2015). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 131, 173-211.
- Hod, M., Merlob, P., Friedman, S., Litwin, A., Mor, N., Rusecki, Y., ... & Ovadia, J. (1992). Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 44(2), 111-116.
- Hoffman, M. (1997). Connecting peptide, correcting peptide? <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-127-12-199712150-00050>
- Hojyo, S., Uchida, M., Tanaka, K., Hasebe, R., Tanaka, Y., Murakami, M., & Hirano, T. (2020). How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflammation and regeneration*, 40(1), 1-7.
- Holick, M. F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of Epidemiology*, 19(2), 73-78.
- Hollander, M. H., Paarlberg, K. M., & Huisjes, A. J. (2007). Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 62(2), 125-136.
- Hooper, L. V., & Macpherson, A. J. (2010). Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*, 10(3), 159-169.
- Hörber, S., Achenbach, P., Schleicher, E., & Peter, A. (2020). Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnology advances*, 39.
- Hosseini, E., Janghorbani, M., & Shahshahan, Z. (2018). Comparison of risk factors and pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus diagnosed during early and late pregnancy. *Midwifery*, 66, 64-69.
- Hotamisligil, G. S., & Bernlohr, D. A. (2015). Metabolic functions of FABPs—mechanisms and therapeutic implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(10), 592-605.
- Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358(19), 1991-2002.
- Hytten, F. E., & Leitch, I. (1964). *The physiology of human pregnancy*. Blackwell Scientific Publications.
- Iacomino, G., & Siani, A. (2017). Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes & nutrition*, 12(1), 1-16.
- Illa, M., Muniesa, M., Palacio, M., & Figueras, F. (2021). Protocolo: disminución de los movimientos fetales. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/diminucion%20movimientos%20fetales.pdf>
- Institute of Medicine, Institute of Medicine (US). Subcommittee on Nutritional Status, Weight Gain during Pregnancy, Committee on Nutritional Status During Pregnancy, Lactation, Institute of Medicine (US). Subcommittee on Dietary Intake, & Nutrient Supplements during Pregnancy. (1990). *Nutrition during pregnancy: Part I: weight gain, Part II: nutrient supplements*. National Academy Press.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*, 33(3), 676-682.
- Isoda, K., Young, J. L., Zirlik, A., MacFarlane, L. A., Tsuboi, N., Gerdes, N., ... & Libby, P. (2006). Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(3), 611-617.
- Jaekel, E., Manns, M., & Von Herrath, M. (2002). Viruses and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 958(1), 7-25.
- James, W. D., Berger, T. G., & Elston, D. M. (2019). *Viral diseases. Andrews' diseases of the skin. Clinical Dermatology*. 1st ed. Saunders Elsevier.
- Jiang, Y. F., Chen, X. Y., Ding, T., Wang, X. F., Zhu, Z. N., & Su, S. W. (2015). Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(5), 2071-2080.
- Jolly, M. C., Sebire, N. J., Harris, J. P., Regan, L., & Robinson, S. (2003). Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 111(1), 9-14.
- Jones, A. G., McDonald, T. J., Shields, B. M., Hill, A. V., Hyde, C. J., Knight, B. A., & Hattersley, A. T. (2016). Markers of β -cell failure predict poor glycemic response to GLP-1 receptor agonist therapy in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 39(2), 250-257.
- Jones, G. C., Macklin, J. P., & Alexander, W. D. (2003). Contraindications to the use of metformin: evidence suggests that it is time to amend the list. *Bmj*, 326(7379), 4-5.
- Kaaja, R. J., & Greer, I. A. (2005). Manifestations of chronic disease during pregnancy. *Jama*, 294(21), 2751-2757.
- Kalra, P., Kachhwaha, C. P., & Singh, H. V. (2013). Prevalence of gestational diabetes mellitus and its outcome in western Rajasthan. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4).
- Kalter, H. (2011). *A History of Diabetes in Pregnancy: The impact of maternal diabetes on offspring prenatal development and survival*. Springer Science & Business Media.
- Katzung, B. G., & Trevor, A. J. (2017). *Farmacología Básica e Clínica-13*. McGraw Hill.
- Kautzky-Willer, A., Pacini, G., Tura, A., Biegelmayer, C., Schneider, B., Ludvik, B., ... & Waldhäusl, W. (2001). Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia*, 44(2), 164-172.
- Kelly, L., Evans, L., & Messenger, D. (2005). Controversies around gestational diabetes. Practical information for family doctors. *Canadian Family Physician*, 51(5), 688-695.
- Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 122(07), 384-386.

- Khambalia, A. Z., Aimone, A., Nagubandi, P., Roberts, C. L., McElduff, A., Morris, J. M., ... & Nassar, N. (2016). High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabetic Medicine*, 33(9), 1211-1221.
- Kimura, Y., Pham, N. M., Yasuda, K., Nanri, A., Kurotani, K., Kuwahara, K., ... & Mizoue, T. (2015). Association of adulthood weight gain with circulating adipokine and insulin resistance in the Japanese population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(4), 462-466.
- Kishida, K., Funahashi, T., & Shimomura, I. (2012). Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 12(2), 118-131.
- Kitzmler, J. L., Gavin, L. A., Gin, G. D., Jovanovic-Peterson, L., Main, E. K., & Zigrang, W. D. (1991). Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies. *Jama*, 265(6), 731-736.
- Koga, M. (2014). Glycated albumin; clinical usefulness. *Clinica Chimica Acta*, 433, 96-104.
- Koletzko, B., Godfrey, K. M., Poston, L., Szajewska, H., Van Goudoever, J. B., De Waard, M., ... & Zalewski, B. M. (2019). Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 93-106.
- Koning, SH, Hoogenberg, K., Lutgers, HL, Van den Berg, PP, & Wolffenbuttel, BH (2016). Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs: Gestational diabetes: current knowledge and unmet needs. *Journal of Diabetes*, 8 (6), 770-781.
- Kopp, H. P., Festa, A., Krugluger, W., & Schernthaner, G. (2001). Low levels of Sex-Hormone-Binding Globulin predict insulin requirement in patients with gestational diabetes mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 109(07), 365-369.
- Kramer, C. K., Swaminathan, B., Hanley, A. J., Connelly, P. W., Sermer, M., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2014). Each degree of glucose intolerance in pregnancy predicts distinct trajectories of β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia in the first 3 years postpartum. *Diabetes Care*, 37(12), 3262-3269.
- Kristiansen, O. P., & Mandrup-Poulsen, T. (2005). Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes*, 54(suppl_2), S114-S124.
- Kyo, M., Nishioka, K., Nakaya, T., Kida, Y., Tanabe, Y., Ohshimo, S., & Shime, N. (2019). Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome. *Respiratory research*, 20(1), 1-9.
- Lacroix, M., Battista, M. C., Doyon, M., Houde, G., Ménard, J., Ardilouze, J. L., ... & Perron, P. (2014). Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta diabetológica*, 51(4), 609-616.
- Lakhi, N., Govind, A., Moretti, M., & Jones, J. (2012). Maternal serum analytes as markers of adverse obstetric outcome. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 14(4), 267-273.
- Landin-Olsson, M., Nilsson, K. O., Lernmark, Å., & Sundkvist, G. (1990). Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33(9), 561-568.
- Langer, O. (2018). Pharmacological treatment of gestational diabetes mellitus: point/counterpoint. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(5), 490-499.
- Langer, O., Brustman, L., Anyaegbunam, A., & Mazze, R. (1987). The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 157(3), 758-763.
- Langer, O., Brustman, L., Anyaegbunam, A., & Mazze, R. (1988). The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 27(2), 316-316.
- Langer, O., Conway, D. L., Berkus, M. D., Xenakis, E. M. J., & Gonzales, O. (2000). A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 343(16), 1134-1138.
- Lara, M. (2022). Hiperglicemia y diabetes inducidas por esteroides. *Endocrinología y Diabetes*, 15(3), 110-117.
- Lash, R. W. (2018). Diabetes and pregnancy—an endocrine society clinical practice guideline publication note. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(11), 4042-4042.
- Law, K. P., & Zhang, H. (2017). The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clinica Chimica Acta*, 468, 60-70.
- Lawrence, J. B., Oxvig, C., Overgaard, M. T., Sottrup-Jensen, L., Gleich, G. J., Hays, L. G., ... & Conover, C. A. (1999). The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(6), 3149-3153.
- Lee, K. W., Ching, S. M., Ramachandran, V., Yee, A., Hoo, F. K., Chia, Y. C., ... & Veettil, S. K. (2018). Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 1-20.
- Leighton, E., Sainsbury, C. A., & Jones, G. C. (2017). A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes therapy*, 8(3), 475-487.
- Leitch, I., & Hytten, F. E. (1971). *The Physiology of Human Pregnancy*. Blackwell Science Ltd.
- Leturque, A., Hauguel, S., MT, S. D., Maulard, P., & Girard, J. (1989). Effects of placental lactogen and progesterone on insulin stimulated glucose metabolism in rat muscles in vitro. *Diabete & Metabolisme*, 15(4), 176-181.
- Lewandowski, K. C., Stojanovic, N., Press, M., Tuck, S. M., Szosland, K., Bienkiewicz, M., ... & Randeva, H. S. (2007). Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*, 50(5), 1033-1037.
- Lieberman M, Peet A, Chansky M. (2017). *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Lim, C. C., & Mahmood, T. (2015). Obesity in pregnancy. *Best practice & research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 29(3), 309-319.
- Liu, F., Long, X., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X., & Zhang, Z. (2020). ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(9), 2128-2130.
- Liu, Z. H., Ding, Y. L., Xiu, L. C., Pan, H. Y., Liang, Y., Zhong, S. Q., ... & Kong, D. L. (2013). A meta-analysis of the association between TNF-308G> A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in han chinese population. *PLoS One*, 8(3).
- Lobo, T. F., Torloni, M. R., Gueuvoghlian-Silva, B. Y., Mattar, R., & Daher, S. (2013). Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *Journal of Reproductive Immunology*, 97(1), 120-127.
- López Soto, Á., Jódar Pérez, M., García Izquierdo, O., Lorente Fernández, M., López Pérez, R., & Martínez Uriarte, J. (2016). Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(4), 274-280.
- Loudon, I. (1992). *Death in childbirth: an international study of maternal care and maternal mortality, 1800-1950*. Oxford University Press.
- Loudon, I. (2000). Maternal mortality in the past and its relevance to developing countries today. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 241-246.
- Lowe, L. P., Metzger, B. E., Lowe Jr, W. L., Dyer, A. R., McDade, T. W., McIntyre, H. D., & HAPO Study Cooperative Research Group. (2010). Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5427-5434.
- Lull, C. B., & Kimbrough, R. A. (Eds.). (1953). *Clinical obstetrics*. Lippincott.
- Lurie, S., & Mamet, Y. (2000). Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 93(2), 185-192.
- Macías Villa, H. L. G., Moguel Hernández, A., Iglesias Leboeiro, J., Bernárdez Zapata, I., & Braverman Bronstein, A. (2018). Edad materna avanzada como factor de riesgo perinatal y del recién nacido. *Acta médica Grupo Ángeles*, 16(2), 125-132.
- Madrid Choez, K. G., & Soledispa Cedeño, N. N. (2020). Ayuno intermitente y sistema inmunitario: Función del cortisol. (Trabajo de Titulación). Universidad Estatal del Sur de Manabí.
- Magne Charca, E. S. (2022). Citocinas TNF-alfa e IL-6 y el desarrollo de diabetes mellitus tipo II (Tesis Doctoral). Universidad Mayor de San Simón.
- Maravilla Domínguez, M. A., Zermeño González, M. L., Zavaleta Muñiz, E. R. Montes Varela, V. A., Irecta Nájera, S. A., Fajardo Robledo, N. E., & Zavaleta Muñiz, S. A. (2022). Marcadores aterogénicos y de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 34(3), 105-112.
- Martínez, C. O. (2022). Sobre el diagnóstico de la Diabetes mellitus. *Revista Cubana de Alimentación y Nutrición*, 30(2).
- Mastorakos, G., Valsamakis, G., Papatheodorou, D. C., Barlas, I., Margeli, A., Boutsiadis, A., ... & Creatsas, G. (2007). The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clinical chemistry*, 53(8), 1477-1483.
- May, M., & Schindler, C. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7(2), 69-83.
- Mazaki-Tovij1qewfa, S., Romero, R., Kusanovic, J. P., Vaisbuch, E., Erez, O., Than, N. G., ... & Mittal, P. (2009). Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine*, 37(3), 206.
- McElwain, C. J., Tuboly, E., McCarthy, F. P., & McCarthy, C. M. (2020). Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus: windows into future cardiometabolic health? *Frontiers in Endocrinology*, 655.
- McIntyre, H. D., Sacks, D. A., Barbour, L. A., Feig, D. S., Catalano, P. M., Damm, P., & McElduff, A. (2016). Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes care*, 39(1), 53-54.

- Medina-Pérez, E. A., Sánchez-Reyes, A., Hernández-Peredo, A. R., Martínez-López, M. A., Jiménez-Flores, C. N., Serrano-Ortiz, I., ... & Cruz-González, M. (2017). Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Medicina interna de México*, 33(1), 91-98.
- Medrano, S. M. Q., Benavente, D. G., Guadalupe, J., Leal, V., Villegas, M. N. L., & Mapula, C. J. (2018). Artículo de Investigación. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 83(3), 250-256.
- Méndez-Míguez, I., Álvarez-Silvares, E., Rubio-Cid, P., Castro-Vilar, L., & Seoane-Pillado, T. (2020). Predicción del tratamiento con insulina en pacientes con diabetes mellitus gestacional. *Ginecología y obstetricia de México*, 88(11), 745-755.
- Menéndez, J. A. (2020). Metformin and SARS-CoV-2: mechanistic lessons on air pollution to weather the cytokine/thrombotic storm in COVID-19. *Aging (Albany NY)*, 12(10).
- Menticoglou, S. (2018). Shoulder dystocia: incidence, mechanisms, and management strategies. *International Journal of Women's Health*, 10, 723-732.
- Merriam Webster. (2022). Acanthosis nigricans. <https://www.merriam-webster.com/medical/acanthosis%20nigricans>
- Metzger, B. E., & Lowe, L. P. (2008). Dyer A R HAPO Study Cooperative Research Group et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 358(19), 1991-2002. _
- Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., De Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., ... & Zouzas, C. (2007). Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 30(2), 251-260.
- Miguel-Soca, P. E., Fera Díaz, G. E., González Benítez, S. N., & Leyva Montero, M. D. Á. (2021). Obesidad, inflamación y embarazo, una tríada peligrosa. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 46(4).
- Mills, J. L., Jovanovic, L., Knopp, R., Aarons, J., Conley, M., Park, E., ... & Metzger, B. (1998). Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism*, 47(9), 1140-1144.
- Ming, W. K., Ding, W., Zhang, C. J., Zhong, L., Long, Y., Li, Z., ... & Wang, Z. (2018). The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 1-9.
- Mirabelli, M., & Brunetti, A. (2022). The Rise and Fall of the Mediterranean Diet and Related Nutrients in Preventing Diabetes. *Nutrients*, 14(2).
- Morantes-Caballero, J. A., Londoño-Zapata, G. A., Rubio-Rivera, M., & Pinilla-Roa, A. E. (2017). Metformina: más allá del control glucémico. *Medicas UIS*, 30(1), 57-71.
- Mordi, I., Mordi, N., Delles, C., & Tzemos, N. (2016). Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 34(8), 1464-1472. _
- Morisset, A. S., Dubé, M. C., Cote, J. A., Robitaille, J., Weisnagel, S. J., & Tchernof, A. (2011). Circulating interleukin 6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 90(5), 524-530.
- Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theurl, M., Niederegger, H., & Tilg, H. (2007). Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *The Journal of Immunology*, 178(3), 1748-1758.
- Moshapa, F. T., Riches-Suman, K., & Palmer, T. M. (2019). Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular stenosis in type 2 diabetes mellitus. *Cardiology Research and Practice*, 2019. <https://www.hindawi.com/journals/crp/2019/9846312/>
- Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: an overview of recent evidence. *Nutrients*, 11(2).
- Muche, A. A., Olayemi, O. O., & Gete, Y. K. (2019). Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated factors among women attending antenatal care at Gondar town public health facilities, Northwest Ethiopia. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 1-13.
- Müller, J. A., Groß, R., Conzelmann, C., Krüger, J., Merle, U., Steinhart, J., ... & Kleger, A. (2021). SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nature Metabolism*, 3(2), 149-165. _
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., ... & Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular metabolism*, 30, 72-130.
- Naderi, T., Salari, Z., Gozashti, M. H., & Peydayesh, M. (2021). Effect of vitamin D supplement on glycemic control in gestational diabetes. *Academic Journal of Health Sciences: Medicina balear*, 36(4), 81-87.
- Nasrat, H. A., Ajabnoor, M. A., & Ardawi, M. S. M. (1991). Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 34(1), 27-33.
- National Diabetes Data Group. (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *diabetes*, 28(12), 1039-1057.
- National Institute of Health and Care Excellence. (2015). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
- National Institute of Health and Care Excellence. (2020). National institute for health and care excellence (2015). Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2009). Lehninger. Principios de Bioquímica. 5ª edición. Ed. Omega.
- Niu, M. J., Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2008). Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice. *Endocrine*, 34(1), 56-61.
- Nold, J. L., & Georgieff, M. K. (2004). Infants of diabetic mothers. *Pediatric Clinics*, 51(3), 619-637.
- Ochoa, A., & Pérez Dettoma, J. (2009). Amenaza de parto prematuro: Rotura prematura de membranas. Corioamnionitis. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 32, 105-119.
- O' Sullivan, J. B., & Mahan, C. M. (1964). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13, 278-285.
- O'Connor, C., O'Shea, P. M., Owens, L. A., Carmody, L., Avalos, G., Nestor, L., ... & Dunne, F. (2012). Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 50(5), 905-909.
- Ochoa, A., & Pérez Dettoma, J. (2009). Amenaza de parto prematuro: Rotura prematura de membranas. Corioamnionitis. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 32, 105-119.
- Olivares Reyes, J. A., & Arellano Plancarte, A. A. (2008). Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de educación bioquímica*, 27(1), 9-18.
- Olmos, P., Martelo, G., Reimer, V., Rigotti, A., Busso, D., Belmar, C., ... & Nicklitschek, I. (2013). La hipótesis de Pedersen no es suficiente: Otros nutrientes además de la glucosa explicarían la macrosomía fetal en pacientes diabéticas gestacionales con sobrepeso y buen control glicémico. *Revista Médica de Chile*, 141(11), 1441-1448.
- Ortiz-Vilchis, C. M. (2017). El papel de la AMPK en el organismo, su activación durante el ejercicio y su potencial como modelo para el desarrollo de fármacos miméticos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. *Revista Medicina e Investigación*, 5(1), 86-93.
- O'Sullivan, J. B., Mahan, C. M., Charles, D., & Dandrow, R. V. (1973). Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 116(7), 895-900.
- Owen, M. R., Doran, E., & Halestrap, A. P. (2000). Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochemical Journal*, 348(3), 607-614. _
- Owen, R. W., Mier, W., Giacosa, A., Hull, W. E., Spiegelhalder, B., & Bartsch, H. (2000). Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene. *Food and Chemical Toxicology*, 38(8), 647-659.
- Padrón Aguilera, O. I., Santos Solí, M., Vázquez Martínez, V. R., Torres González, C. J., & Barberis Pérez, G. B. (2019). Diabetes y malformaciones congénitas. *Cienfuegos*, 2005-2015. *MediSur*, 17(5), 633-640.
- Pagana, K. D., Pagana, T. J., & Pagana, T. N. (2019). *Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference*. Elsevier.
- Palacios Fernández, N., de Francisco Montero, C., Gabaldón Rodríguez, I., Corchado Albalat, M. Y., Santos Lozano, J. M., & Ortega Calvo, M. (2020). Correlaciones de biomarcadores del primer trimestre con el peso fetal y con el peso materno en embarazadas con diabetes gestacional. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 57 (4), 50-56. _
- Palacios, C., Kostiuk, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2019). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.*, 7(7).
- Palik, E., Baranyi, E., Melczer, Z., Audikovszky, M., Szöcs, A., Winkler, G., & Cseh, K. (2007). Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes research and clinical practice*, 76(3), 351-357.
- Palomer, X., Pérez, A., & Blanco-Vaca, F. (2005). Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Medicina clínica*, 124(10), 388-395.
- Párraga-Moreira, M. M., Vera-Olmedo, D. R., & Rodríguez-Parrales, D. H. (2021). Test de O' sullivan: Precisión diagnóstica en la diabetes gestacional. Actualización bibliográfica. *Dominio de las Ciencias*, 7(2), 3-27.
- Peckham, C. H., & Christianson, R. E. (1971). The relationship between prepregnancy weight and certain obstetric factors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 111(1), 1-7.
- Pent, M., Baella, A., Bonino, J., Chiarpenello, J., Corbacho, F., Gorosito, V., & Parma, R. (2019). Status de Vitamina D y marcadores de metabolismo óseo en diabetes gestacional. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 56(4), 11-20.
- Pereira dos Santos, W. (2020). Abordagens metodológicas utilizadas em intervenções educativas voltadas a indivíduos com diabetes mellitus. *Enfermería Actual de Costa Rica*, (38), 260-271.
- Pernicova, I., & Korbonits, M. (2014). Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(3), 143-156.

- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., ... & Schleicher, E. (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(1), S1-S7.
- Petrov, M. S. (2021). Diagnosis of endocrine disease: Post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. *European Journal of Endocrinology*, 184(4), 137-149.
- Pheiffer, C., Dias, S., Rheeder, P., & Adam, S. (2018). Decreased expression of circulating miR-20a-5p in South African women with gestational diabetes mellitus. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 22(3), 345-352.
- Phelps, R. L., Honig, G. R., Green, D., Metzger, B. E., Frederiksen, M. C., & Freinkel, N. (1983). Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 147(6), 651-653.
- Phoswa, W. N., & Khaliq, O. P. (2021). The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021/5581570/>
- Plows, J. F., Reynolds, C. M., Vickers, M. H., Baker, P. N., & Stanley, J. L. (2019). Nutritional supplementation for the prevention and/or treatment of gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 19(9), 1-15.
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11).
- Poirier, C., Desgagné, V., Guérin, R., & Bouchard, L. (2017). MicroRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: emerging role in maternal metabolic regulation. *Current diabetes reports*, 17(5), 1-10.
- Pollak, M. N. (2012). Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discovery*, 2(9), 778-790.
- Powe, C. E. (2017). Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, 17(2), 1-10.
- Priest, C., & Tontonoz, P. (2019). Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nature Metabolism*, 1(12), 1177-1188.
- Pugeat, M., Crave, J. C., Tourniaire, J., & Forest, M. G. (1996). Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Hormone Research in Paediatrics*, 45(3-5), 148-155.
- Quintas, A., Freire, A. P., & Halpern, M. J. (2008). *Bioquímica, Organização Molecular da Vida*. Lidel.
- Ramakrishnan, U., Kuklina, E., & Stein, A. D. (2002). Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(6), 1256-1260.
- Rao, M., Zeng, Z., & Tang, L. (2018). Maternal physical activity before IVF/ICSI cycles improves clinical pregnancy rate and live birth rate: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 1-8.
- Rasmussen, K. M., & Yaktine, A. L. (2009). Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. https://www.cbsnews.com/hdocs/pdf/052809_pregnancy.pdf
- Reveno, W. S. (1923). Insulin in diabetic coma, complicating pregnancy. *Journal of the American Medical Association*, 81(25), 2101-2102.
- Reyes-Muñoz, E., Guardo, F. D., Ciebiera, M., Kahramanoglu, I., Sathyapalan, T., Lin, L. T., ... & Noventa, M. (2019). Diet and nutritional interventions with the special role of myo-inositol in gestational diabetes mellitus management. An evidence-based critical appraisal. *Current Pharmaceutical Design*, 25(22), 2467-2473.
- Ribes, A., Vardon-Bounes, F., Mémier, V., Poette, M., Au-Duong, J., Garcia, C., ... & Payrastre, B. (2020). Thromboembolic events and Covid-19. *Advances in Biological Regulation*, 77.
- Ricart, W., López, J., Mozas, J., Pericot, A., Sancho, M. A., González, N., ... & Corcoy, R. (2005). Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*, 48(6), 1135-1141.
- Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G., Loke, Y. K., MacEwan, D., & Rang, H. P. (2020). *Rang Y Dale. Farmacología*. Elsevier.
- Roberts, A. B., Court, D. J., Henley, P., Baker, J. R., James, A. G., & Ronayne, I. D. (1983). Fructosamine in diabetic pregnancy. *The Lancet*, 322(8357), 998-1000.
- Rodrigues, F. (2017). Niveles/polimorfismos de IL-6, TNF- α e IL-10 y su asociación con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en individuos brasileños. *Arco. Endocrinol Metab.*, 61(5).
- Rodríguez Martínez, M., Soler Otero, J. A., Brizuela Labrada, O., Santiesteban Sánchez, H. N., & Berro Zamora, A. L. (2020). Valor pronóstico de la hemoglobina glicada HbA1c en el padecimiento de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo II. *Multimed*, 24(2).
- Rodríguez Rodríguez, Y., Delgado Echemendía, K., & Cruz Hernández, E. (2022). La muerte fetal tardía: una aproximación a sus causas más frecuentes. *Pedagogía y Sociedad*, 25(63).
- Rodríguez, Q., & Mahdy, H. (2019). Gestational diabetes. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk545196>
- Rodríguez-Zurita, A., Álvarez, S. C., Gómez, T. G., García, M. G., Santos, L. M., Bello, M. G., & de Basoa, C. M. F. (2022). Niveles séricos de PAPP-A y -hCG en el primer trimestre del embarazo como predictores de resultados obstétricos desfavorables en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 49(1).
- Rojas Guerra, J. E., Arévalo Nueva, L. C., Mora Herrera, M. E., Gutiérrez Núñez, R., & Ortega Hernández, M. (2020). Efecto de la diabetes mellitus gestacional sobre el organismo materno, el desarrollo fetal y placentario. I Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas de Granma. <http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/download/453/247>
- Roldán-Sarmiento, P., Lam-Chung, C. E., Hinojosa-Amaya, J. M., Morales-García, M., Guillén-Placencia, M. F., Pérez-Flores, G. E., ... & Cuevas-Ramos, D. (2021). Diabetes, active disease, and afternoon serum cortisol levels predict Cushing's disease mortality: a cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 103-111.
- Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., Maymon, E., Panaitescu, B., Conde-Agudelo, A., ... & Grossman, L. I. (2017). Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217(3), 282-302.
- Rondeau, P., & Bourdon, E. (2011). The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*, 93(4), 645-658.
- Roohk, H. V., & Zaidi, A. R. (2008). A review of glycosylated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(6), 1114-1121.
- Rovira, M. G., Jawerbaum, A. S., Glatstein, L., Sucani, S., Bertona, C., Argerich, I., ... & Rodríguez, M. E. (2017). Recomendaciones para el manejo de las pacientes con diabetes pregestacional. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 51(4).
- Rubert, M., & De la Piedra, C. (2020). La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 12(4), 146-151.
- Ryan, E. A., & Enns, L. (1988). Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(2), 341-347.
- Saavedra, P., Girona, J., Bosquet, A., Guaita, S., Canela, N., Aragonès, G., ... & Masana, L. (2015). New insights into circulating FABP4: Interaction with cytokeratin 1 on endothelial cell membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1853(11), 2966-2974.
- Sacks, D. B., Coustan, D. R., Cundy, T., Donovan, L., & Hod, M. (2018). Gestational diabetes mellitus: why the controversy? *Clinical Chemistry*, 64(3), 431-438.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 157, 107843.
- Said, A. S., & Manji, K. P. (2016). Risk factors and outcomes of fetal macrosomia in a tertiary centre in Tanzania: a case-control study. *BMC pregnancy and childbirth*, 16(1), 1-8.
- Salas-Salvadó, J., Guasch-Ferré, M., Lee, C. H., Estruch, R., Clish, C. B., & Ros, E. (2015). Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *The Journal of Nutrition*, 146(4), 920S-927S.
- Sales, W. B., Nascimento, I. B. D., Dienstmann, G., Souza, M. L. R. D., Silva, G. D. D., & Silva, J. C. (2018). Effectiveness of metformin in the prevention of gestational diabetes mellitus in obese pregnant women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 40, 180-187.
- Salpeter, S. R., Greyber, E., Pasternak, G. A., & Salpeter, E. E. (2003). Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 163(21), 2594-2602.
- Salzberg, S., De Lapertosa, S. G., & Falcón, E. (2016). Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. ALAD 2016. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes*, 50(3), 117-128.
- Samuel, S. M., Ghosh, S., Majeed, Y., Arunachalam, G., Emara, M. M., Ding, H., & Triggle, C. R. (2017). Metformin represses glucose starvation induced autophagic response in microvascular endothelial cells and promotes cell death. *Biochemical pharmacology*, 132, 118-132.
- Samuel, S. M., Varghese, E., & Büsselberg, D. (2021). Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends in microbiology*, 29(10), 894-907.
- Sánchez Rivero, G. (2007). Historia de la diabetes. *Gaceta médica boliviana*, 30(2), 74-78.
- Santamaría Duque, C. (2016). Insulina. Función fisiológica y acciones farmacológicas. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/50905/>
- Santamaria, A., Alibrandi, A., Di Benedetto, A., Pintaudi, B., Corrado, F., Facchinetti, F., & D'Anna, R. (2018). Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: a secondary analysis from 3 RCTs. *American journal of obstetrics and gynecology*, 219(3).
- Schaefer-Graf, U. M., & Kleinwechter, H. (2006). Diagnosis and new approaches in the therapy of gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews*, 2(3), 343-352.

- Schaefer-Graf, U. M., Buchanan, T. A., Xiang, A. H., Peters, R. K., & Kjos, S. L. (2002). Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *American journal of Obstetrics and Gynecology*, 186(4), 751-756.
- Scheen, A. J. (2020). Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes & metabolism*, 46(6), 423-426.
- Schroder, K., Hertzog, P. J., Ravasi, T., & Hume, D. A. (2004). Interferon: an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of leukocyte biology*, 75(2), 163-189.
- Schuiveling, M., Vazirpanah, N., Radstake, T. R., Zimmermann, M., & Broen, J. C. (2018). Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? *Current Drug Targets*, 19(8), 945-959.
- Schwartz, R., & Teramo, K. A. (2000, April). Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Seminars in perinatology*, 24(2), 120-135.
- Schwingshackl, L., Chaimani, A., Hoffmann, G., Schwedhelm, C., & Boeing, H. (2018). A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Epidemiology*, 33(2), 157-170.
- Scucces, M. (2011). Diabetes y embarazo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 71(1), 3-12.
- Sempowski, I. P., & Houlden, R. L. (2003). Managing diabetes during pregnancy. *Guide for family physicians. Canadian family physician*, 49(6), 761-767.
- Shan, T., Liang, X., Bi, P., & Kuang, S. (2013). Myostatin knockout drives browning of white adipose tissue through activating the AMPKPGC1Fndc5 pathway in muscle. *The FASEB Journal*, 27(5), 1981-1989.
- Sharifi, F., & Sazandeh, S. H. (2004). Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Médica Iránica*, 42(2).
- Shenassa, E. D., Kinsey, C., Jones, M. M., & Fahey, J. (2017). Gestational weight gain: historical evolution of a contested health outcome. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 72(7), 445-453.
- Shepard, B. D. (2019). Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 317(2), F456-F462.
- Siege-Riz, A. M., Bodnar, L. M., Stotland, N. E., & Stang, J. (2020). The current understanding of gestational weight gain among women with obesity and the need for future research. *National Academy of Medicine*.
- Siege-Riz, A. M., Evenson, K. R., & Dole, N. (2004). Pregnancy-related weight gain—a link to obesity? *Nutrition reviews*, 62(2), 105-111.
- Silva, J. C., Fachin, D. R. R. N., Coral, M. L., & Bertini, A. M. (2012). Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2011-0175/html>
- Simmons, D. (2011). Diabetes and obesity in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(1), 25-36.
- Singh, A. K., & Khunti, K. (2020). Assessment of risk, severity, mortality, glycemic control and antidiabetic agents in patients with diabetes and COVID-19: a narrative review. *Diabetes research and clinical practice*, 165.
- Smith, G. D. (1916). An investigation into some of the effects of the state of nutrition of the mother during pregnancy and labour on the condition of the child at birth and for first few days of life. *The Lancet*, 188(4845), 54-56.
- Smith, G. D. (1916). Effects of the state of nutrition of the mother during pregnancy and labour on the condition of the child at birth and for the first few days of life. *Lancet*, 2, 54-56.
- Soberanes, S., Misharin, A. V., Jairaman, A., Morales-Nebreda, L., McQuattie-Pimentel, A. C., Cho, T., ... & Budinger, G. S. (2019). Metformin targets mitochondrial electron transport to reduce air-pollution-induced thrombosis. *Cell metabolism*, 29(2), 335-347.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Grupo Español de Diabetes y Embarazo. (2022). Diabetes mellitus y embarazo. Guía de práctica clínica actualizada 2021. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, 65(1), 35-41.
- Song, L., Huang, Y., Long, J., Li, Y., Pan, Z., Fang, F., ... & Jiang, Y. (2021). The Role of Osteocalcin in Placental Function in Gestational Diabetes Mellitus. *Reproductive Biology*, 21(4).
- Song, R., Chen, L., Chen, Y., Si, X., Liu, Y., Liu, Y., ... & Feng, W. (2017). Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PloS one*, 12(8).
- Spaight, C., Gross, J., Horsch, A., & Puder, J. J. (2016). Gestational diabetes mellitus. *Novelties in diabetes*, 31, 163-178.
- Sparsø, T., Bonnefond, A., Andersson, E., Bouatia-Naji, N., Holmkvist, J., Wegner, L., ... & Froguel, P. (2009). G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes*, 58(6), 1450-1456.
- Spranger, J., Kroke, A., Möhlig, M., Bergmann, M. M., Ristow, M., Boeing, H., & Pfeiffer, A. F. (2003). Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *The Lancet*, 361(9353), 226-228.
- Stahl, A., Gimeno, R. E., Tartaglia, L. A., & Lodish, H. F. (2001). Fatty acid transport proteins: a current view of a growing family. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 12(6), 266-273.
- Stander, H. J., & Pastore, J. B. (1940). Weight changes during pregnancy and puerperium. *American journal of Obstetrics and Gynecology*, 39(6), 928-937.
- Stapleton, D., Mitchelhill, K. I., Gao, G., Widmer, J., Michell, B. J., Teh, T., ... & Kemp, B. E. (1996). Mammalian AMP-activated protein kinase subfamily. *Journal of Biological Chemistry*, 271(2), 611-614.
- Steffensen, C., Dekkers, O. M., Lyhne, J., Pedersen, B. G., Rasmussen, F., Rungby, J., ... & Jørgensen, J. O. L. (2019). Hypercortisolism in newly diagnosed type 2 diabetes: a prospective study of 384 newly diagnosed patients. *Hormone and Metabolic Research*, 51(01), 62-68.
- Storch, J., & McDermott, L. (2009). Structural and functional analysis of fatty acid-binding proteins. *Journal of Lipid Research*, 50, 126-131.
- Stremmel, W., Pohl, J., Ring, A., & Herrmann, T. (2001). A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. *Lipids*, 36(9), 981-989.
- Strimbu, K., & Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6), 463-466.
- Sultan, N. (2010). Diet in pregnancy, 1930–1960: a shifting social, political and scientific concern. *Medical Humanities*, 36(2), 118-121.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., ... & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109-119.
- Tagoma, A., Alnek, K., Kirss, A., Uibo, R., & Haller-Kikkatalo, K. (2018). MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes. *Gene*, 672, 137-142.
- Tagoma, A., Haller Kikkatalo, K., Oras, A., Roos, K., Kirss, A., & Uibo, R. (2022). Plasma cytokines during pregnancy provide insight into the risk of diabetes in the gestational diabetes risk group. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(9), 1596–1606.
- Tahara, Y., & Shima, K. (1995). Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes care*, 18(4), 440-447.
- Takabe, M., Matsuda, T., Hirota, Y., Hashimoto, N., Nakamura, T., Sakaguchi, K., ... & Seino, S. (2012). C-peptide response to glucagon challenge is correlated with improvement of early insulin secretion by liraglutide treatment. *Diabetes research and clinical practice*, 98(3), 32-35.
- Tanaka, K., Muraoka, Y., Honda, R., Izawa, T., Tanigaki, S., Kobayashi, Y., & Iwashita, M. (2018). Significance of gestational weight gain in spontaneous onset of labor at term. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(10), 1915-1921.
- Tang, M. L., Lahtinen, S. J., & Boyle, R. J. (2010). Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Current opinion in pediatrics*, 22(5), 626-634.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(4), 844-847.
- Tanner, J. M. (1981). *A history of the study of human growth*. Cambridge university Press.
- Tapia, O. C., & Ruiz, V. M. (2020). *Bioquímica de los procesos metabólicos*. Reverte.
- Thaiss, C. A., Levy, M., Grosheva, I., Zheng, D., Soffer, E., Blacher, E., ... & Elinav, E. (2018). Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*, 359(6382), 1376-1383.
- Tieu, J., Middleton, P., Crowther, C. A., & Shepherd, E. (2017). Preconception care for diabetic women for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8(8).
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2599-2608.
- Triggle, C. R., & Ding, H. (2017). Metformin is not just an antihyperglycaemic drug but also has protective effects on the vascular endothelium. *Acta Physiologica*, 219(1), 138-151.
- Triunfo, S., Lanzzone, A., & Lindqvist, P. G. (2017). Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(10), 1049-1059.
- Ukkola, O., & Santaniemi, M. (2002). Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *Journal of molecular medicine*, 80(11), 696-702.
- Usluo ullari, B., Usluogullari, C. A., Balkan, F., & Orkmez, M. (2017). Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes. *Gynecological Endocrinology*, 33(5), 405-407.
- Uvena-Celebrezze, J., & Catalano, P. M. (2000). The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 43(1), 127-139.
- Van Assche, F. A., Holemans, K., & Aerts, L. (2001). Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *British Medical Bulletin*, 60(1), 173-182.

- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
- Varghese, E., Samuel, S. M., Liskova, A., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2021). Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of Metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS pathogens*, 17(6).
- Varghese, S., Samuel, S. M., Varghese, E., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2019). High glucose represses the anti-proliferative and pro-apoptotic effect of metformin in triple negative breast cancer cells. *Biomolecules*, 9(1), 16.
- Velásquez, E. J., Valencia, B., & Conteras, F. (2011). Educación Diabetológica. *Diabetes Internacional*, 3(1).
- Vermes, I., Zeyen, L. J. J. M., Van Roon, E., & Brandts, H. (1989). The role of serum fructosamine as a screening test for gestational diabetes mellitus. *Hormone and metabolic Research*, 21(02), 73-76.
- Vigarello, G. (2013). *The metamorphoses of fat: a history of obesity*. Columbia University Press.
- Vilela De Oliveira, G. L., Simão Oliveira, C. N., Figueiredo Pinzan, C., Vilela de Salis, L. V., & Ribeiro de Barros Cardoso, C. . (2021). Microbiota modulation of the gut-lung axis in COVID-19. *Frontiers in immunology*, 214 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.635471/full>
- Villota-Burbano, D., Casillas-Barrera, M., Morales-Morales, M. P., Farías-Barajas, M., & Mayagoitia-Miguel, C. (2019). Desenlace materno-fetal en pacientes con diagnóstico temprano o tardío de diabetes gestacional. *Ginecología y Obstetricia de México*, 87(12), 785-791.
- Vitagliano, A., Saccone, G., Cosmi, E., Visentin, S., Dessole, F., Ambrosini, G., & Berghella, V. (2019). Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of gynecology and obstetrics*, 299(1), 55-68.
- Volpe, L., Di Cianni, G., Lencioni, C., Cuccuru, I., Benzi, L., & Del Prato, S. (2007). Gestational diabetes, inflammation, and late vascular disease. *Journal of Endocrinological Investigation*, 30(10), 873-879.
- Wahabi, H. A., Alzeidan, R. A., & Esmaeil, S. A. (2012). Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 12(1), 1-12.
- Wander, P. L., Boyko, E. J., Hevner, K., Parikh, V. J., Tadesse, M. G., Sorensen, T. K., ... & Enquobahrie, D. A. (2017). Circulating early-and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 132, 1-9.
- Webber, J., Charlton, M., & Johns, N. (2015). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3). *British Journal of Diabetes*, 15(3), 107-111.
- Wei, J., Gao, J., & Cheng, J. (2014). Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance pregnant women. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(6), 1203. _
- Wheaton, W. W., Weinberg, S. E., Hamanaka, R. B., Soberanes, S., Sullivan, L. B., Anso, E., ... & Chandel, N. S. (2014). Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife*, 3.
- Wójcik, M., Chmielewska-Kassassir, M., Grzywnowicz, K., Wo niak, L., & Cypryk, K. (2014). The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynologia Polska*, 65(2), 134-142.
- World Health Organization. (1995). Physical status: The use of and interpretation of anthropometry. WHO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/W?sequence=1>
- World Health Organization. (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf
- Wu, L., Cui, L., Tam, W. H., Ma, R. C., & Wang, C. C. (2016). Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.
- Xu, J., Zhao, Y. H., Chen, Y. P., Yuan, X. L., Wang, J., Zhu, H., & Lu, C. M. (2014). Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal*, 2014. <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/926932/>
- Yan, Y., Yang, Y., Wang, F., Ren, H., Zhang, S., Shi, X., ... & Dong, K. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ open diabetes research and care*, 8(1).
- Yang, J. K., Feng, Y., Yuan, M. Y., Yuan, S. Y., Fu, H. J., Wu, B. Y., ... & Chan, J. C. N. (2006). Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*, 23(6), 623-628.
- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47(3), 193-199.
- Yang, L., Han, Y., Nilsson-Payant, B. E., Gupta, V., Wang, P., Duan, X., ... & Chen, S. (2020). A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. *Cell stem cell*, 27(1), 125-136.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481.
- Yao-Borengasser, A., Varma, V., Bodles, A. M., Rasouli, N., Phanavanh, B., Lee, M. J., ... & Kern, P. A. (2007). Retinol binding protein 4 expression in humans: relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(7), 2590-2597.
- Ye, X., Yu, R., Jiang, F., Hou, X., Wei, L., Bao, Y., & Jia, W. (2022). Osteocalcin and risks of incident diabetes and diabetic kidney disease: A 4.6-year prospective cohort study. *Diabetes Care*, 45(4), 830-836.
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y., ... & Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698-706.
- Yin, M., Van der Horst, I. C., Van Melle, J. P., Qian, C., Van Gilst, W. H., Silljé, H. H., & De Boer, R. A. (2011). Metformin improves cardiac function in a nondiabetic rat model of post-MI heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(2), 459-468.
- Yiu, J. H., Dorweiler, B., & Woo, C. W. (2017). Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism. *Journal of Molecular Medicine*, 95(1), 13-20.
- Yu, L., Tong, Y., Shen, G., Fu, A., Lai, Y., Zhou, X., ... & Jiang, H. (2020). Immunodepletion with hypoxemia: a potential high risk subtype of coronavirus disease 2019. <https://www.readcube.com/articles/10.1101%2F2020.03.03.20030650>
- Zalazar, M., Tobia, N., Guerra, E., & Isolabella, D. (2011). Contrastes yodados intravenosos y metformina: interacciones y precauciones. *Revista argentina de radiología*, 75(4), 341-343.
- Zangemeister, W. (1917). Studies on the length of gestation and fetal development. *Archives of Gynecology*, 107(3), 405-465.
- Zazo Lázaro, M. D. P. (2017). Deficiencia de hierro, vitamina D y remodelado óseo en mujeres jóvenes. (Tesis doctoral). Universidad Autónoma de Madrid.
- Zhang, C., Ding, Z., Lv, G., Li, J., Zhou, P., & Zhang, J. (2016). Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case control study and metaanalysis: Low irisin levels in patients with type 2 diabetes: a case-control study and metaanalysis. *Journal of diabetes*, 8(1), 56-62.
- Zhang, Y., Gong, Y., Xue, H., Xiong, J., & Cheng, G. (2018). Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 125(7), 784-793. _
- Zhao, D., Shen, L., Wei, Y., Xie, J., Chen, S., Liang, Y., ... & Wu, H. (2017). Identification of candidate biomarkers for the prediction of gestational diabetes mellitus in the early stages of pregnancy using iTRAQ quantitative proteomics. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 11(7-8), 1600152. _
- Zhi, S., Yang, L., Yang, G., Qin, C., Yan, X., Niu, M., ... & Nie, G. (2022). Irisin Regulates Hepatic Glucose Metabolism via AMPK and PI3K/Akt Activation. *Aquaculture Nutrition*, 2022. _
- Zhu, J., Chen, Y., Li, C., Tao, M., & Teng, Y. (2018). The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *Journal of endocrinological investigation*, 41(1), 121-128.
- Zuo, T., Liu, Q., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Tso, E. Y., Yeoh, Y. K., ... & Ng, S. C. (2021). Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*, 70(2), 276-284. _
- Zuo, T., Zhan, H., Zhang, F., Liu, Q., Tso, E. Y., Lui, G. C., ... & Ng, S. C. (2020). Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology*, 159(4), 1302-1310. _

La obra aborda contenidos relacionados con la diabetes durante el embarazo, para una mejor comprensión de esta patología. La diabetes mellitus gestacional es una afección en la que se existe una intolerancia a los carbohidratos y se diagnostica o se origina por primera vez durante el embarazo sin que haya antecedentes de diabetes tipo 1 o tipo 2. Es una enfermedad de enorme trascendencia debido a su creciente prevalencia, asociada a complicaciones maternas, fetales y/o neonatales. El tamizaje para identificar la diabetes gestacional en toda gestante es hasta el momento uno de los más importantes propósitos de las consultas de atención prenatal debido a que la existencia de diabetes gestacional incrementa la posibilidad de macrosomía fetal, lo que produce un elevado riesgo de distocias durante el trabajo de parto; así como de complicaciones durante el periparto poniendo en peligro la vida de la madre y el feto. El propósito de autocuidados incorpora el proyecto de nutrición, ejercicios físicos, automonitoreo de glucosa, y la terapéutica por vía oral o administración de insulina. El pilar fundamental de su terapéutica consiste en una dieta saludable y un adecuado estilo de vida, aunque en gestantes que requieran medicación farmacológica, la insulina sigue siendo el ente de elección, logrando usar de igual manera la metformina como otra opción terapéutica. Todavía queda mucho por investigar en esta enfermedad compleja, para de esta manera tratar de lograr un consenso entre los diversos protocolos de actuación y lograr mejores actuaciones para la población a escala mundial.

ISBN: 978-9942-7055-2-5

