

Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas

Rodas Torres, Wilma Patricia; Mawyn Juez, Andrea Emilia; Gómez González, José Luis; Rodríguez Barzola, Cynthia Verónica; Serrano Vélez, Diana Graciela; Rodríguez Torres, Diego Andrés; López Pazmiño, Rosa Elizabeth; Montes Nájera, Rubén Darío

Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 37, núm. 3, 2018

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55963208008>

Copyright © Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Artículos

Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas

Gestational diabetes: pathophysiology, diagnosis, treatment and new perspectives

Wilma Patricia Rodas Torres

*Centro Ambulatorio Clínico-Quirúrgicas Hospital del Día
IESS, Ecuador*

patty_roras@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-4592-8481>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?>

id=55963208008

Andrea Emilia Mawyin Juez

*Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital del
IESS Teodoro Maldonado Carbo, Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0001-8816-1973>

José Luis Gómez González

*Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico Manglaralto.,
Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0001-7915-4368>

Cynthia Verónica Rodríguez Barzola

*Directora Médica. Ministerio de Salud Pública. Hospital
Básico El Empalme, Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0001-5217-6516>

Diana Graciela Serrano Vélez

*Analista de Planificación. Ministerio de Salud Pública.
Hospital Homero Castanier Crespo., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0003-1703-7187>

Diego Andrés Rodríguez Torres

*Ministerio de Salud Pública. Hospital Básico General
Plaza, Limón. Morona Santiago., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0001-8532-7982>

Rosa Elizabeth López Pazmiño

*Ministerio de Salud Pública. Hospital de Especialidades Dr.
Abel Gilbert Pontón., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-5769-1936>

Rubén Dario Montes Nájera

*Universidad de Guayaquil. Hospital de Especialidades Dr.
Abel Gilbert Pontón., Ecuador*

 <http://orcid.org/0000-0002-5943-8782>

NOTAS DE AUTOR

patty_roras@hotmail.com

RESUMEN:

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una patología que se presenta, generalmente, en embarazos con factores de riesgo asociados, como una manifestación de la alta prevalencia de obesidad, diabetes, malos hábitos alimenticios y sedentarismo a nivel mundial. Se ha observado un ascenso en la prevalencia de esta patología principalmente en América Latina. Durante la gestación se producen diferentes cambios adaptativos en la mujer con la finalidad de promover un ambiente ideal para el desarrollo del producto, al existir un desequilibrio en estos mecanismos la mujer se encuentra en riesgo de desarrollar diferentes patologías. Con respecto al metabolismo de carbohidratos, se genera durante las primeras semanas una disminución de la glucemia en ayuno y un aumento de la glucemia postprandial debido a los cambios en la sensibilidad de la insulina por parte de los tejidos maternos, para que los nutrientes puedan dirigirse a la unidad fetoplacentaria. Cuando este proceso se mantiene en el tiempo y se le suma la resistencia a la leptina y aumento de citocinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral β , se establece un estado proinflamatorio y base principal para el establecimiento de la DMG. A su vez, ésta se ha relacionado con complicaciones materno-fetales que ponen en riesgo la vida de la madre y del producto como lo son la macrosomía, la ruptura prematura de membranas, la hemorragia postparto, entre otras. Con el fin de prevenir todas estas, se han descrito criterios diagnósticos, exponiéndose en este artículo los más aceptados, así como pautas terapéuticas entre las que destacan los cambios en el estilo de vida y el uso de insulina. Sin embargo, se han reportado estudios donde el uso de metformina no reporta un efecto adverso para el feto, pero su utilización durante el embarazo sigue siendo controversial.

PALABRAS CLAVE: diabetes gestacional, insulinoresistencia, sedentarismo, macrosomía.

ABSTRACT:

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a pathology typical in pregnancies that are usually associated with risk factors in response to multiple changes in lifestyle, worldwide increase in the prevalence of obesity, diabetes, poor eating habits and a sedentary lifestyle. This Gestational pathology is on the rise mainly in Latin America. During pregnancy different adaptive changes occur in women in order to promote an ideal environment for product development, when these mechanisms are unbalanced the woman is at risk of developing different pathologies. The glycemic metabolism produces, during the first weeks, a decrease in the fasting blood glucose and an increase in postprandial glycemia is generated due to changes in the sensitivity of insulin by the maternal tissues, so that the nutrients can be directed to the placental fetus unit. When this process is maintained through time, leptin resistance is added, and there is an increase in proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, interleukin 2 and tumor necrosis factor β , it constitutes a proinflammatory state and main basis for the establishment of GDM. This situation has also been related to maternal-fetal complications that put at risk the life of the mother and the product such as macrosomia, premature rupture of membranes, postpartum hemorrhage, among others. In order to prevent all these conditions, a diagnostic criteria has been described, with the most accepted ones developed in this article, as well as therapeutic guidelines where the main changes are lifestyle and insulin use, however, studies have been reported where the use of metformin does not report an adverse effect for the fetus but it's still controversial.

KEYWORDS: gestational diabetes, insulin resistance, sedentary lifestyle, macrosomia.

INTRODUCCIÓN

En los humanos la homeostasis de la glucosa en sangre se encuentra principalmente regulada por un mecanismo preciso entre la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas y la sensibilidad de los tejidos a la misma¹. En individuos sanos que no tienen ningún tipo de alteración en el metabolismo de la glucosa, la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma se encuentran en constante equilibrio². La intolerancia a la glucosa comienza cuando existe una disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos y/o una disminución de la producción de la misma por parte de la célula β pancreática³.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es la intolerancia a la glucosa, que es el resultado de hiperglucemia sostenida de severidad variable, que inicia o que es reconocida por primera vez durante la gestación⁴. La prevalencia de la DMG se encuentra influenciada por las características de la población estudiada y por los criterios diagnósticos utilizados^{5,6}. La frecuencia de la DMG es muy variable, encontrándose cifras que oscilan entre el 2 y 6% en Europa⁷; en los Estados Unidos ha ido en ascenso la tasa de prevalencia y esta patología afecta entre 7 al 18% de las mujeres embarazadas, mientras que en América Latina se han realizado

diferentes estudios donde la DMG oscila entre el 10 al 33%, siendo estas cifras las más elevadas a nivel mundial⁸.

La DMG es causante de diferentes efectos adversos en el transcurso del embarazo para la madre y el feto, encontrándose estrechamente relacionada con la macrosomía fetal, lo cual se ha asociado con niveles elevados de insulina en sangre como será descrito en los siguientes apartados⁹. Asimismo, se ha descrito la diabetes pregestacional como la responsable de malformaciones fetales las cuales responden a la capacidad teratogénica de la glucosa cuando su metabolismo se encuentra alterado, este efecto se ha encontrado en el periodo de organogénesis de la gestación temprana¹⁰. La DMG también puede producir alteraciones lipídicas que a su vez pueden asociarse a otras comorbilidades maternas como la preeclampsia y de esta forma comprometer el bienestar maternofetal, aumentando el riesgo para complicaciones de la resultante neonatal¹¹⁻¹⁷.

En el presente artículo de revisión se expondrá el metabolismo de la glucosa en la gestación normal, la fisiopatología de la DMG, complicaciones materno-fetales, criterios diagnósticos a través del tiempo y nuevas perspectivas del tratamiento.

Metabolismo fisiológico de la glucosa durante el embarazo

Los cambios durante la gestación en los sistemas de la madre se producen en todos los niveles, ocurriendo cambios cardiovasculares, respiratorios y metabólicos en respuesta a la necesidad de mantener un adecuado equilibrio entre la madre y el feto, lo cual garantizará un adecuado desarrollo del mismo¹⁸. En el contexto del metabolismo de la glucosa, estas adaptaciones ocurren para asegurar una derivación correcta de la glucosa para promover el desarrollo fetal mientras se mantiene una nutrición materna adecuada¹⁹.

Este equilibrio en la regulación de la glucosa es fundamental para la salud materno-fetal durante todos los trimestres de gestación. Primeramente, durante el embarazo los niveles de glucosa en sangre en ayunas disminuyen, esto parcialmente se debe a los efectos de dilución a medida que se incrementa el volumen de sangre de la madre y éstos se mantienen constantes en el segundo trimestre y se reducen aún más durante el tercer trimestre²⁰. El aumento de la utilización de glucosa por parte de la unidad fetoplacentaria durante el embarazo, eliminando la glucosa de la circulación materna, también contribuye a la disminución de los niveles de glicemia en ayuna²¹. Durante este período de aumento de la utilización de glucosa por la unidad fetoplacentaria, la sensibilidad a la insulina materna disminuye²². Para compensar estos cambios, tanto la gluconeogénesis hepática materna como los niveles de ácidos grasos aumentan²³.

Los niveles de glucemia en ayuna durante la gestación son más bajos, mientras que los niveles postprandiales se elevan con respecto al estado pregrávido²⁴, lo que se puede deber a la disminución de la función de la insulina y a un deterioro de la utilización de la glucosa postprandial por parte de la madre²⁵. Otros factores contribuyentes pueden incluir una secreción alterada de insulina mediada por las células β pancreáticas y una disregulación en la gluconeogénesis hepática²⁶.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO Y DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Sensibilidad a la insulina

La sensibilidad periférica de la insulina se encuentra alterada de manera dinámica durante el embarazo, ésta se encuentra aumentada en el proceso de implantación embrionaria y posteriormente comienza a disminuir en el transcurso de la gestación, estos cambios han sido reportados en el apartado anterior²⁷.

La unidad fetoplacentaria que se instaura en las primeras semanas de embarazo es la causante de la disminución de los niveles de la hormona del crecimiento y esto resulta en el aumento de la sensibilidad a la insulina²⁸. Posteriormente, comienza el aumento de los niveles del lactógeno placentario sérico, hormona

del crecimiento placentaria, progesterona, cortisol, prolactina y otras, las cuales colaboran a la disminución de la sensibilidad por parte de los tejidos periféricos a la insulina²⁹.

Durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se reduce de manera marcada la sensibilidad a la insulina debido a los niveles elevados de las hormonas placentarias y no placentarias, entre las cuales las principales son la progesterona³⁰, el cortisol³¹ y la hormona de crecimiento placentario³². Se han reportado análisis en los cuales se expone la disminución de la resistencia a la insulina posterior al parto, lo que resalta el papel de las hormonas derivadas de la placenta en la disminución de la sensibilidad a la insulina³³.

Aunado a las hormonas maternas, durante la gestación se encuentran otros cambios en la producción de mediadores inflamatorios, dentro de los cuales se encuentra el factor de necrosis tumoral α , interferón γ , interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral β ³³. El papel de las citocinas durante el embarazo ha sido descrito en diversos análisis³⁴. En lo referente a la leptina, la cual es una hormona producida en los adipocitos, actuando como un sensor en el proceso de almacenamiento de nutrientes y también se encuentra aumentada en el último trimestre del embarazo. La prolactina es capaz de conducir a la resistencia central a la leptina y ésta se encuentra implicada en el aumento de ingesta de alimentos, lo cual contribuye al aumento de peso corporal, lo que puede hacer propensa a la gestante a desarrollar obesidad³⁵.

Como resultado de todos los mecanismos antes expuestos se encuentra la disminución a la sensibilidad a la insulina, esto genera en el embarazo normal una adecuada homeostasis de la glucosa tanto para la madre como para el producto. Como consecuencia de esta disminución en la sensibilidad a la insulina, la producción de dicha hormona por parte de la célula β pancreática aumenta a medida que progresá el embarazo como consecuencia de mantener de forma adecuada la nutrición materno-fetal³⁶.

Cambios adaptativos de la célula β pancreática durante el embarazo.

Los estudios en roedores han demostrado que la compensación de las células β en la madre precede al desarrollo de resistencia a la insulina y por lo tanto no es simplemente una respuesta al aumento de la demanda de insulina. El aumento de la proliferación de células β durante el embarazo es paralelo al aumento de laptógenos pituitarios y placentarios³⁷. Además, el tratamiento con prolactina y los laptógenos placentarios conducen eficazmente a la proliferación de células β de roedores y aumentan la secreción de insulina estimulada por glucosa *in vitro* e *in vivo*³⁸. Finalmente, la célula β cambia durante el embarazo, en ratones requieren un receptor de prolactina (PRLR) de células β intacto^{39,40} que funciona como receptor tanto de prolactina como del laptógeno placentario y es inducido en la célula β durante la gestación⁴¹.

El PRLR pertenece a la super familia de receptores para citocinas clase 1, que también se relaciona estrechamente con las funciones que median el crecimiento⁴². Cuando está unido por ligando, el receptor se ancla y es fosforilado por Janus kinase 2 (JAK2), lo que permite el reclutamiento y la fosforilación del transductor de señal y el activador de transcripción 5 (STAT5), que luego se mueve al núcleo donde regula la expresión de genes diana⁴³.

Inducción de laptógeno y señalización de serotonina en células β

Entre los genes activados por la señalización de PRLR en la célula β están los genes codificando las dos isoformas de la enzima que controla la velocidad limitante de la síntesis de serotonina, triptófano hidroxilasa 1 y 2 (TPH1 y 2); el ARN TPH, el cual, durante el embarazo, puede hasta triplicarse en los islotes pancreáticos, esto ha sido descrito en estudios de modelos animales, donde se ha sugerido el efecto que tiene el laptógeno placentario sobre la gestación⁴⁴. La célula β contiene toda la maquinaria adicional para la síntesis, almacenamiento y la secreción de serotonina⁴⁵, y por lo tanto, se segregá conjuntamente con la insulina durante el embarazo⁴⁶. De manera curiosa, entre los muchos tejidos serotoninérgicos, la activación de los genes TPH inducida por el embarazo es exclusiva de los islotes⁴⁷.

Dado que la serotonina comúnmente actúa localmente, ya sea como un neurotransmisor u hormona paracrína⁴⁸, es una hipótesis razonable que los niveles notablemente altos de serotonina secretada dentro

del islote materno durante el embarazo puede afectar la biología de las células dentro del mismo. Los investigadores han descrito una gama de efectos contradictorios de la serotonina en la función de las células de los islotes. Estas diferencias pueden reflejar la variedad de modelos (diferentes especies, edades y estados fisiológicos) y las condiciones experimentales utilizadas en estos estudios⁴⁹.

La confusión adicional puede ser causada por el gran repertorio de receptores de serotonina expresados en mamíferos⁵⁰, muchos de los cuales se manifiestan en varias células dentro del islote. Además, la expresión del receptor cambia durante el embarazo: en el caso del gen Gq-acoplado GPCR Htr2b aumenta durante el mismo, mientras que el gen GPCR Gi-acoplado a Htr1d disminuye durante la gestación, no obstante se incrementa por encima de los niveles gestacionales posterior al parto, lo que explicaría parcialmente la disminución de la hiperinsulinemia posterior a la resolución del embarazo⁵¹. La evidencia en modelos de ratones sugiere que el aumento de serotonina en los islotes durante el embarazo impulsa la expansión de las células β ⁵¹.

La reducción en la dieta del triptófano, la inhibición farmacológica de TPH, la señalización de serotonina y la señalización Htr2b; así como la interrupción dirigida del gen Htr2b, reducen la expansión de las células β y deterioran la tolerancia a la glucosa durante el embarazo en ratones. Además, el tratamiento del ratón *in vitro* con serotonina induce la proliferación de células β ⁵¹. La glucocinasa actúa como un sensor de glucosa en la célula β y la TPH puede actuar como un sensor de proteína dietética. El triptófano, como el aminoácido esencial con el nivel más bajo en la mayoría de las dietas, actúa como un indicador de la ingesta de proteínas en la dieta. Ya que la TPH tiene un Km para el triptófano cerca de su concentración normal en el tejido y controla el paso limitante de la velocidad en la síntesis de serotonina, la producción de serotonina en las células β durante el embarazo refleja la ingesta de proteínas en la dieta. Además, la co-secreción de serotonina con insulina proporciona un control adicional en el sistema mediante la modulación de la liberación de serotonina y señalización en el islote en paralelo con la demanda de insulina³⁸.

Gluconeogénesis Hepática

Junto con los cambios en la sensibilidad a la insulina y la respuesta posterior de las células β pancreáticas, la gluconeogénesis hepática contribuye a la homeostasis de la glucosa durante el embarazo. Durante la gestación, las tasas de gluconeogénesis hepática aumentan en mujeres con y sin DMG. El aumento en la gluconeogénesis, a pesar de los niveles más altos de insulina, refleja una disminución en la sensibilidad a la insulina en el tercer trimestre. Por lo tanto, durante la última etapa de la gestación en el contexto del aumento de los niveles de insulina circulante y la disminución de la sensibilidad a la insulina, la gluconeogénesis hepática aumenta como un mecanismo para mantener la euglucemia frente a una mayor utilización de glucosa fetal⁵².

Cambios metabólicos característicos de la diabetes mellitus gestacional

Durante el embarazo, una serie de factores ambientales y genéticos influyen en la medida en que una madre puede compensar adecuadamente el aumento de la resistencia a la insulina. En la DMG, aunque la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos disminuye solo levemente en comparación con las madres gestantes sin DMG, la secreción de insulina por las madres con DMG se reduce significativamente. Junto con la alteración de la secreción de insulina, los niveles más altos de gluconeogénesis hepática dan como resultado la elevada glucemia observada en madres con DMG⁵³.

Determinantes de la diabetes gestacional

Diabetes tipo 2

La DMG es comúnmente un precursor de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En un metaanálisis de Bellamy et al.⁵⁴, las mujeres con DMG tienen un riesgo siete veces mayor de DM2 durante varios años en comparación con mujeres con tolerancia normal a la glucosa (TGN) durante el embarazo. Estudios longitudinales de más de 10 años han indicado que más del 25% de las gestantes con DMG desarrollarán DM2⁵⁵. Las mujeres con DMG muestran resistencia a la insulina antes y después del embarazo como en sujetos con predisposición a la DM2⁵⁶. Se ha evidenciado que la DMG se encuentra asociada a más de 11 alelos de

riesgo en contraste con la DM2⁵⁷. Un estudio de asociación de genoma completo realizado desde el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), muestra que, entre los genes de susceptibilidad, las variantes de los loci de glucoquinasa (GCK) y TCF7L2 son asociados con niveles de glucosa más altos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa realizada en mujeres embarazadas⁵⁸.

Diabetes tipo 1

La diabetes autoinmune también se puede considerar como etiología de la DMG. La prevalencia de marcadores autoinmunes de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está entre 0,98 y 14,7% en mujeres con DMG. Este hecho puede predecir el desarrollo posterior de esta patología, sin embargo, no siempre sucede⁵⁹. Así como se describen en algunos estudios, los autoanticuerpos positivos de células de los islotes no fueron predictivos del desarrollo posterior de la diabetes⁶⁰. Por lo cual, a pesar de que existe una relación, no se encuentra aún totalmente dilucidado el papel de los anticuerpos y la DMG, por ello se necesitan más estudios al respecto. En algunos análisis se ha asociado la autoinmunidad con efectos adversos fetales como parto pretérmino, muerte fetal y macrosomía⁶¹.

Diabetes monogénica

La forma monogénica de la diabetes también se puede revelar durante el embarazo. Se ha demostrado que las variantes comunes en la diabetes de la edad madura que se presenta en el joven (MODY) pueden contribuir a la DMG como polimorfismo del promotor de GCK y polimorfismo del factor nuclear Hepatocito 1a (HNF1a). MODY se refiere a cualquiera de las varias formas de diabetes hereditaria causada por mutaciones en una enfermedad autosómica con gen dominante que influye en la producción de insulina. Una de estas formas es la MODY 2, que parece ser la más frecuentemente asociada con DMG, con una prevalencia de alrededor del 10% de afectados⁶². En cuanto a las mutaciones del Gen GCK, Ellard et al.⁶³, en el Reino Unido, informaron que 12 de cada 15 casos con MODY 2 desarrollan DMG. En ese estudio se reportó una prevalencia extremadamente alta de MODY 2. Todos tenían una glucosa anormal en ayunas fuera del embarazo con un pequeño incremento entre las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayuna y posterior a la prueba de tolerancia oral. Por otra parte, las mujeres incluidas que recibieron tratamiento con insulina durante al menos un mes del embarazo tenían un historial de DM2, en menor proporción se han relacionado con MODY 3 y MODY 4⁶⁴.

Otros factores

Algunos factores como la etnia y raza pueden influir en el origen de la DMG. Jenum et al.⁶⁵ encontraron que el origen étnico en una población al sudeste asiático fue un componente predictor independiente de la DMG y se describió, de igual manera, que la DMG puede ser el resultado de la interacción entre los componentes genéticos y factores de riesgo externos. Asimismo, se han descrito factores modificables y no modificables como la edad, obesidad, dieta alta en grasas y otros factores no genéticos importantes⁶⁶.

Evidencia científica en mujeres con diabetes mellitus gestacional, sus factores asociados y complicaciones: resultados maternos y neonatales

Prakash et al., realizaron un estudio prospectivo y observacional de mujeres con DMG. El diagnóstico se realizó según los criterios de la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio sobre el Embarazo, efectuándose un seguimiento hasta el parto, registrándose las complicaciones y reportándose 129 gestantes. La edad promedio fue de 28 años, el índice de masa corporal promedio fue 28,8%. El 25% tenía hipertensión gestacional (HTG) y el 6,4% tenía HTG crónica, 30% hipotiroidismo y 65% de las mujeres recibieron insulina. Los valores de glucosa estuvieron dentro del rango recomendado en el 60% de las mujeres. La hipoglucemia materna ocurrió en el 5% de las participantes, 44% de las mismas necesitaron cesárea y 34% tuvieron complicaciones durante el embarazo o el parto. Tres neonatos tenían macrosomía y el 20% requirió ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), 3% de los recién nacidos (RN) murieron, los RN de madres cuya DMG fue tratada de manera óptima tuvieron menos complicaciones⁶⁷.

Sreelakshmi, et al., realizaron un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en la zona rural de Kerala, un estado del sur de la India. Las participantes del estudio fueron seguidas durante un período de 4 años, desde 2007 a 2011. En este grupo incluyeron 60 mujeres con DMG y 120 mujeres sin DMG, ésta fue la principal variable de exposición. Los principales resultados incluyeron la interrupción del embarazo por cesárea, la progresión a largo plazo a la DM2, los ingresos a unidades de cuidado y observación en RN y el aumento del peso neonatal al nacer. El RR ajustado máximo fue de [13,2 (1,5-116,03)] para el desarrollo de la DM2 posteriormente. En este análisis se concluye que la DMG puede dar resultados adversos feto-maternos significativos, por lo tanto, se necesitan mejores condiciones para tratar a las pacientes con DMG⁶⁸.

Makwana, et al. realizaron un estudio en la India donde, de las 476 pacientes que fueron estudiadas, la prevalencia de DMG fue del 7,98%, la incidencia de DMG aumentó al incrementarse la edad con la prevalencia máxima (10,71%) en mayores de 30 años con multiparidad, estrato socioeconómico bajo y habitantes de población urbana. Con prevalencia máxima entre paridades superiores (12,5%) a 5 y más gestaciones. La incidencia fue mayor con antecedentes de hipertensión inducida por el embarazo (36,36%), antecedentes de obesidad e hipertensión familiar (33,3%), DMG (12,12%), pérdidas perinatales (15,15%), producto de la gestación con malformaciones (9,09%) y un IMC alto (67%). La DMG complica el curso normal de la gestación con una mayor incidencia de hipertensión inducida por el embarazo (36,4), polihidramnios (27,2%), infecciones como la candidiasis vaginal (24,2%) e infección del tracto urinario (39,3%). El infante de madre diabética con control subóptimo del embarazo presentó considerablemente: hipoglucemia, dificultad respiratoria, macrosomía, anomalías congénitas, lesiones en el parto, policitemia e hipocalcemia. En este reporte se concluyó que la DMG continúa siendo una condición obstétrica importante con una morbilidad feto-materna significativa. Las complicaciones en el recién nacido de la madre diabética son comunes y éstas aumentan cuando no existe un control metabólico⁶⁹.

Kc et al., realizaron un análisis donde se reportan los estudios que exploraron el impacto de la DMG y la macrosomía fetal, así como las complicaciones relacionadas con la macrosomía en los resultados del nacimiento y ofrece una evaluación de la salud materna y fetal. Éstos exponen que la macrosomía fetal es un resultado infantil adverso frecuente de la DMG si no se diagnostica y no se trata a tiempo. Para el producto, la macrosomía aumenta el riesgo de distocia de hombro, fracturas de clavícula y lesión del plexo braquial y aumenta la tasa de ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Para la madre, los riesgos asociados con la macrosomía son parto por cesárea, hemorragia posparto y laceraciones vaginales. Los hijos de mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de tener sobrepeso u obesidad a una edad temprana (durante la adolescencia) y tienen más probabilidades de desarrollar DM2 más adelante en la vida. Además, los hallazgos de varios estudios han establecido que las alteraciones epigenéticas de diferentes genes del feto de una madre con DMG en el útero podrían resultar en la transmisión transgeneracional de la DMG y DM2⁷⁰.

Kari et al., realizaron un estudio con el objetivo de determinar la asociación causal entre la DM, la DMG y la ruptura prematura de membranas (RPM). Éste constó de 134 mujeres embarazadas (n=99) con DMG y (n=35) con DM y 135 pacientes normoglucémicas. Se reportó que los tres grupos fueron comparables por la incidencia de cesárea, inducción del parto, corioamnionitis, hemorragia posparto, necesidad de ingreso a la UCI, retención placentaria, requerimiento de transfusión, infección neonatal, dificultad respiratoria, necesidad de reanimación, ictericia, distocia, necesidad de inyección de insulina y mortalidad materno/fetal, así como la media de Apgar y la hospitalización neonatal. En los pacientes control, la estancia intrahospitalaria promedio de la madre, así como la duración del parto vaginal, fue más corta que en aquellas pacientes con DMG, con una diferencia estadísticamente significativa. La tasa de hipoglucemia neonatal fue significativamente mayor en el grupo con diabetes⁷¹.

Wahabi et al., realizaron un estudio de cohorte el cual tuvo como objetivo estimar la carga de la diabetes y explorar los resultados adversos del embarazo asociados con la diabetes mellitus pregestacional (pre-GDM) y la DMG en la población de mujeres embarazadas en Arabia Saudita. En esta subcohorte se compararon los resultados maternos y neonatales de las mujeres diabéticas con pre-DMG y DMG con los resultados de

las madres no diabéticas que tuvieron un parto en el mismo período. De la cohorte total, 9.723 mujeres participaron en este estudio, de las participantes, 24,2% tenían DMG, 4,3% tenían pre-DMG y 6.951 eran no diabéticas. Despues del ajuste para los factores de confusión, las mujeres con DMG tuvieron mayores probabilidades de macrosomía fetal (OR: 1,6; IC 95%: 1,2-2,1). Las mujeres con pre-DMG tenían más probabilidades de parto por cesárea (OR: 1,65; IC: 1,32-2,07) y parto pretérmino menor de 37 semanas (OR: 2,1; IC: 1,5-2,8). Los neonatos de madres con pre-DMG tenían un mayor riesgo de mortinatos (OR: 3,66; IC95%: 1,98-6,72), con un mayor riesgo de ingreso a la UCI (OR: 2,21; IC95%: 1,5-3,27) y con mayor ocurrencia de macrosomía (OR: 2,40; IC95%: 1,50-3,8). En este estudio se concluyó que la prevalencia de DMG y pre-DMG en la población de mujeres embarazadas de Arabia Saudita se encuentra entre las más altas del mundo. Las condiciones se asocian con altas morbilidades y mortalidad materna y neonatal⁷².

Ubgoma et al., estudiaron a una población de mujeres embarazadas y se determinó la incidencia de DMG no diagnosticada previamente. Se evaluaron un total de 1920 gestantes, 956 recibieron la prueba de glucosa oral y el 964 formaron parte del grupo control. En éste se evidenció que las mujeres con DMG tenían un mayor riesgo de ruptura prematura de placeta (RPP), presentación no adecuada y parto prematuro⁷³.

Diagnóstico

El examen para diagnosticar la DMG puede iniciarse durante la primera consulta prenatal. Cuando el resultado de la glucosa en ayunas es mayor o igual a 126 mg/dL, o los niveles de glucosa en sangre al azar son mayores o iguales a 200 mg/dL o la hemoglobina glicosilada es mayor o igual al 6,5%, se confirma el diagnóstico de diabetes preexistente. Sin embargo, cuando la glucosa en ayunas es superior a 92 mg/dL e inferior a 126 mg/dL, se diagnostica DMG, en cualquier edad gestacional⁷⁴. La razón principal del dilema de los criterios diagnósticos de DMG es la gran cantidad de procedimientos y diferentes cantidades de glucosa administrada en la prueba de tolerancia oral a la glucosa⁷⁵.

Ante los diversos parámetros de diagnóstico utilizados en todo el mundo y la falta de estandarización, en 2014, la ADA (American Diabetes Association) recomendó nuevos criterios para el diagnóstico de diabetes. Las gestantes en etapas tempranas del embarazo que no cumplen con los criterios de diagnóstico para DMG deben volver a someterse a prueba entre las semanas gestacionales 24 y 28. Una sola prueba positiva es suficiente para el diagnóstico⁷⁶. Con estos nuevos criterios de diagnóstico, se estima que la prevalencia de DMG aumentará aproximadamente 18%, lo que genera un mayor impacto en los costos en el sistema de salud y una mejor atención para las mujeres embarazadas, con el objetivo de reducir las complicaciones fetales y maternas causadas por la enfermedad⁷⁷.

Tratamiento

El tratamiento para la DMG tiene la intención de disminuir los efectos adversos resultantes de esta patología. No se han registrado suficientes estudios y no existe consenso con respecto al tratamiento farmacológico con respecto a los nuevos criterios diagnósticos. El tratamiento de la paciente con DMG se basa en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre dentro de rangos normales, independientemente de la causa de la misma. La evaluación del tratamiento se basa en el autocontrol de la glucosa en sangre (antes y 1 o 2 h post-prandial, según recomendaciones) y no en el nivel de la hemoglobina A1c. La educación es la piedra angular de la gestión de la DMG. El objetivo de la terapia de alimentación es evitar comidas grandes y alimentos ricos en carbohidratos simples. La terapia con insulina es agregada si los objetivos no se obtienen con la modificación del estilo de vida solamente. Esta estrategia ha demostrado reducir las complicaciones perinatales en el estudio ACHOIS⁷⁸.

La eficacia y la seguridad de la insulina lo han convertido en el estándar para el tratamiento de la DMG. Los agentes antidiabéticos orales como la metformina y glibenclamida han mostrado eficacia sin evidencia de daño al feto, aunque la seguridad a largo plazo sigue siendo una preocupación y no ha sido comprobada. Los ensayos han demostrado que la glibenclamida no cruza la barrera de la placenta^{79,80} y en otros se ha descrito que la cruza en pequeñas concentraciones⁸¹, mientras que la concentración de metformina es similar

en el feto que en la circulación materna. Esto se demostró en el MiG, el estudio más grande sobre el uso de metformina en mujeres con DMG en comparación con la terapia con insulina⁸². No hubo diferencias significativas en el resultado fetal entre los dos grupos y aproximadamente la mitad de las madres tratadas con metformina también requirieron insulina para alcanzar los niveles de glucosa objetivo. Sin embargo, la metformina parece ser favorable en cuanto al aumento de peso y la cantidad de insulina necesaria durante el embarazo⁸³.

CONCLUSIONES

En la revisión bibliográfica realizada se ha establecido el papel que tienen las hormonas placentarias y no placentarias con respecto a la disminución de la sensibilidad de la insulina y el aumento de la producción de la misma por parte del páncreas en respuesta a estos cambios fisiológicos propios del embarazo. Cuando existen diversos factores asociados dentro de los que se encuentra la obesidad, los antecedentes de diabetes, la inactividad física, entre otros, se genera un desbalance entre los cambios fisiológicos y los patológicos propios de la DMG. Esto confiere una resistencia marcada a la insulina y a la leptina, así como producción de citocinas proinflamatorias. Las principales complicaciones materno-fetales de la DMG en la que se describe la macrosomía, RPP, cesáreas y hemorragia postparto principalmente. De igual manera, se reportaron los criterios diagnósticos más aceptados y las principales medidas de tratamiento entre las que resaltan principalmente las medidas no farmacológicas como la mejora en el estilo de vida con respecto a la alimentación y realización de actividad física con muy buenos resultados referidos en diferentes estudios. La atención de la gestante debe hacerse de manera integral y debe realizarse este diagnóstico de manera oportuna, para poder brindar a la paciente un tratamiento adecuado, con la finalidad de disminuir las complicaciones materno-fetales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kang H, Han K, Choi M. Mathematical model for glucose regulation in the whole-body system. *Islets*. Marzo de 2012;4(2):84-93.
2. Mitrakou A. Kidney: Its impact on glucose homeostasis and hormonal regulation. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 de agosto de 2011;93:S66-72.
3. Lorenzo C, Lee R, Haffner SM. Impaired Glucose Tolerance and Obesity as Effect Modifiers of Ethnic Disparities of the Progression to Diabetes: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1 de diciembre de 2012;35(12):2548-52.
4. Yu SH. Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Hanyang Med Rev*. 2017;37(1):30.
5. Ellen Gilder M, Wai Zin T, San Wai N, Ner M, Si Say P, Htoo M, et al. Gestational diabetes mellitus prevalence in Maela refugee camp on the Thai–Myanmar Border: a clinical report. *Glob Health Action*. 12 de mayo de 2014;7:23887.
6. Zheng ASY, Morris G, Moses RG. The prevalence of gestational diabetes mellitus: The accuracy of the NSW perinatal data collection based on a private hospital experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Agosto de 2016;56(4):349-51.
7. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review: Gestational diabetes mellitus in Europe. *Diabet Med*. julio de 2012;29(7):844-54.
8. Jenum, Anne, Richardsen, Kare, Berntsen, Sveinung, Morkrid, Kjersti. Gestational diabetes, insulin resistance and physical activity in pregnancy in a multi-ethnic population – a public health perspective. 2013.

9. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(2):14-20.
10. Murthy EK, Pavli I. DIABETES AND PREGNANCY. *Diabetol Croat.* 2002;16.
11. Andrade-Finol E, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, et al. Plasma lipids and lipoproteins in newborns of preeclamptic patients and normotensive pregnant women. *Latinoam Hipertens.* 2015;10(3):49-53.
12. Chimbo Oyaque TA, Caicedo Torres CE, Chimbo Oyaque CE, Mariño Tapia ME. Múltiples factores asociados a la mortalidad en el recién nacido con gastosquisis: reporte de un caso. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2018;37(1):47-51.
13. Ferriols E, Rueda C, Gamero R, Vidal M, Payá A, Carreras R, et al. Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clínica E Investig En Arterioscler.* 2016;4:232-44.
14. Israel A, Camacho E, Matos MG, Garrido MR. Actividad de las enzimas antioxidantes en el riñón de la rata con preeclampsia experimental. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2011;30(3):44-50.
15. Mendieta Zerón H. Adiponectin and leptin in pregnancy induced hypertension, a matter of weight. *Latinoam Hipertens.* 2013;8(3):51-5.
16. Pinillos-Patiño Y, Herazo-Beltran Y, Mendoza-Charris H, Kuzmar I, Galeano-Muñoz L. Relación entre la práctica de actividad física en embarazadas y diabetes gestacional: un estudio transversal. *Latinoam Hipertens.* 2017;12(5):138-43.
17. Sosa Canache B, Colmenares Barreto K, Duin Balza A, Hernández-Hernández R. Niveles séricos de nitritos-nitratos en embarazadas con hipertensión gestacional y en pacientes con embarazos no complicados. *Latinoam Hipertens.* 2012;7(1):1-6.
18. Soma-Pillay P, Catherine N-P, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94.
19. Morrison J, Regnault T. Nutrition in Pregnancy: Optimising Maternal Diet and Fetal Adaptations to Altered Nutrient Supply. *Nutrients.* 4 de junio de 2016;8(6):342.
20. Hashimoto K, Koga M. Indicators of glycemic control in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant women with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 25 de julio de 2015;6(8):1045-56.
21. Hay WW. Placental-Fetal Glucose Exchange and Fetal Glucose Metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006;117:321-40.
22. Aref A-BM, Ahmed OM, Ali LA, Semmler M. Maternal Rat Diabetes Mellitus Deleteriously Affects Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function in the Offspring [Internet]. *Journal of Diabetes Research.* 2013 [citado 17 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2013/429154/>
23. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Layden BT. New Insights Into Gestational Glucose Metabolism: Lessons Learned From 21st Century Approaches. *Diabetes.* 1 de febrero de 2015;64(2):327-34.
24. Buschur E, Stetson B, Barbour LA. Diabetes In Pregnancy. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [citado 17 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/>
25. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational Diabetes Mellitus: Risks and Management during and after Pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* noviembre de 2012;8(11):639-49.
26. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* agosto de 2003;19(4):259-70.
27. Catalano PM. Obesity, Insulin Resistance and Pregnancy Outcome. *Reprod Camb Engl.* septiembre de 2010;140(3):365-71.
28. Lindheim L-C. The Role of Placental Hormones in the Regulation of Maternal Metabolism During Pregnancy. 2012;88.

29. Velegrakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomed Rep.* agosto de 2017;7(2):115-22.
30. Masuyama H, Hiramatsu Y. Potential role of estradiol and progesterone in insulin resistance through constitutive androstane receptor. *J Mol Endocrinol.* 7 de septiembre de 2011;47(2):229-39.
31. Al-Noaemi MC, Shalayel MHF. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future. *Gestation Diabetes.* 2012;25.
32. Ngala RA, Fondjo LA, Gmagna P, Ghartey FN, Awe MA. Placental peptides metabolism and maternal factors as predictors of risk of gestational diabetes in pregnant women. A case-control study. *PLoS ONE* [Internet]. 21 de julio de 2017 [citado 18 de junio de 2018];12(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5521813/>
33. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, et al. Reversal of Insulin Resistance Postpartum Is Linked to Enhanced Skeletal Muscle Insulin Signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de septiembre de 2004;89(9):4678-84.
34. Raghupathy R. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation. *Front Biosci.* 2008;13(13):985.
35. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta.* Marzo de 2013;34(3):205-11.
36. Goodarzi-Khoigani M, Mazloomy Mahmoodabad SS, Baghiani Moghadam MH, Nadjarzadeh A, Mardanian F, Fallahzadeh H, et al. Prevention of Insulin Resistance by Dietary Intervention among Pregnant Mothers: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med* [Internet]. 24 de octubre de 2017 [citado 18 de junio de 2018];8. Disponible en:
37. Nielsen JH. Beta cell adaptation in pregnancy: a tribute to Claes Hellerström. *Ups J Med Sci.* 2 de abril de 2016;121(2):151-4.
38. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab.* Septiembre de 2016;18:63-70.
39. Rawn SM, Huang C, Hughes M, Shaykhutdinov R, Vogel HJ, Cross JC. Pregnancy Hyperglycemia in Prolactin Receptor Mutant, but Not Prolactin Mutant, Mice and Feeding-Responsive Regulation of Placental Lactogen Genes Implies Placental Control of Maternal Glucose Homeostasis. *Biol Reprod.* Septiembre de 2015;93(3):75.
40. Goyvaerts L, Lemaire K, Arijs I, Auffret J, Granvik M, Van Lommel L, et al. Prolactin Receptors and Placental Lactogen Drive Male Mouse Pancreatic Islets to Pregnancy-Related mRNA Changes. Kay TWH, editor. *PLOS ONE.* 27 de marzo de 2015;10(3):e0121868.
41. Retnakaran R. Adiponectin and β -Cell Adaptation in Pregnancy. *Diabetes.* 1 de mayo de 2017;66(5):1121-2.
42. Brooks CL. Molecular Mechanisms of Prolactin and Its Receptor. *Endocr Rev.* agosto de 2012;33(4):504-25.
43. Gorvin CM. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology. *J Clin Transl Endocrinol.* 1 de septiembre de 2015;2(3):85-91.
44. Wagner BK. The Genetic Landscape of β -Cell Proliferation: Toward a Road Map. *Diabetes.* 1 de julio de 2016;65(7):1789-90.
45. Ohta Y, Kosaka Y, Kishimoto N, Wang J, Smith SB, Honig G, et al. Convergence of the insulin and serotonin programs in the pancreatic β -cell. *Diabetes.* Diciembre de 2011;60(12):3208-16.
46. Goyvaerts L, Schraenen A, Schuit F. Serotonin competence of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia.* 2016;59(7):1356-63.
47. Schraenen A, Lemaire K, Faudeur G de, Hendrickx N, Granvik M, Lommel LV, et al. Placental lactogens induce serotonin biosynthesis in a subset of mouse beta cells during pregnancy. *Diabetologia.* Diciembre de 2010;53(12):2589.
48. Amireault P, Sibon D, Côté F. Life without peripheral serotonin: insights from tryptophan hydroxylase 1 knockout mice reveal the existence of paracrine/autocrine serotonergic networks. *ACS Chem Neurosci.* 16 de enero de 2013;4(1):64-71.

49. Jiang F-X, Mishina Y, Baten A, Morahan G, Harrison LC. Transcriptome of pancreas-specific Bmp1a-deleted islets links to TPH1-5-HT axis. *Biol Open*. 17 de julio de 2015;4(8):1016-23.
50. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev*. Junio de 1994;46(2):157-203.
51. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia*. Octubre de 2010;53(10):2167-76.
52. Atatürk Teaching and Research Hospital, Obstetrics and Gynecology Department Ankara, Turkey, Sengul O. Maternal and Fetal Carbohydrate, Lipid and Protein Metabolisms. *Eur J Gen Med*. 31 de diciembre de 2014;11(4):299-304.
53. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Jr, et al. New Insights Into Gestational Glucose Metabolism: Lessons Learned From 21st Century Approaches. *Diabetes*. Febrero de 2015;64(2):327.
54. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 23 de mayo de 2009;373(9677):1773-9.
55. Rice GE, E. Illanes S, Mitchell MD. Gestational Diabetes Mellitus: A Positive Predictor of Type 2 Diabetes? *Int J Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado 18 de junio de 2018]; 2012. Disponible en:
56. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, et al. Inflammation and Glucose Intolerance: A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2004;27(1):21-7.
57. Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J, Hakkarainen H, Pääkkönen M, Kuulasmaa T, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 9 de enero de 2013;169(3):291-7.
58. Freathy RM, Hayes MG, Urbanek M, Lowe LP, Lee H, Ackerman C, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes*. octubre de 2010;59(10):2682-9.
59. Leiva A de, Mauricio D, Corcoy R. Diabetes-Related Autoantibodies and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1 de julio de 2007;30(Supplement 2):S127-33.
60. Li L-J, Aris IM, Su LL, Chong YS, Wong TY, Tan KH, et al. Effect of gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy on postpartum cardiometabolic risk. *Endocr Connect*. 14 de febrero de 2018;7(3):433-42.
61. Zhe L, Tian-mei W, Wei-jie M, Xin C, Xiao-min X. The Influence of Maternal Islet Beta-Cell Autoantibodies in Conjunction with Gestational Hyperglycemia on Neonatal Outcomes. *PLoS ONE* [Internet]. 18 de marzo de 2015 [citado 18 de junio de 2018];10(3). Disponible en:
62. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A, Varghese D, Varshney M, Paul J, et al. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. El-Maarri O, editor. *PLOS ONE*. 17 de enero de 2017;12(1):e0168656.
63. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*. Febrero de 2000;43(2):250-3.
64. Li X, Ting TH, Sheng H, Liang CL, Shao Y, Jiang M, et al. Genetic and clinical characteristics of Chinese children with Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY). *BMC Pediatr* [Internet]. 6 de marzo de 2018 [citado 18 de junio de 2018];18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840826/>
65. Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, Vangen S, Vange S, Torper JL, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. febrero de 2012;166(2):317-24.
66. Brink HS, Lely AJ van der, Linden J van der. The potential role of biomarkers in predicting gestational diabetes. *Endocr Connect*. 9 de enero de 2016;5(5):R26-34.

67. Prakash GT, Das AK, Habeebulah S, Bhat V, Shamanna SB. Maternal and Neonatal Outcome in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(6):854-8.
68. Sreelakshmi PR, Nair S, Soman B, Alex R, Vijayakumar K, Kutty VR. Maternal and neonatal outcomes of gestational diabetes: A retrospective cohort study from Southern India. *J Fam Med Prim Care.* 2015;4(3):395-8.
69. Makwana M, Bhimwal RK, Ram C, Mathur SL, Lal K, Mourya H. Gestational diabetes mellitus with its maternal and foetal outcome: a clinical study. *Int J Adv Med.* 20 de julio de 2017;4(4):919-25.
70. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(Suppl. 2):14-20.
71. Kari A, Sahhaf F, Abbasizadeh F. Maternal, Fetal and Neonatal Outcomes in Mothers With Diabetes Mellitus or Gestational Diabetes That Complicated With Preterm Premature Rupture of the Membrane (PPROM). *Int J Womens Health Reprod Sci.* 1 de enero de 2017;5(1):66-71.
72. Wahabi H, Fayed A, Esmaeil S, Mamdouh H, Kotb R. Prevalence and Complications of Pregestational and Gestational Diabetes in Saudi Women: Analysis from Riyadh Mother and Baby Cohort Study (RAHMA). *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-9.
73. Ugboma H. Gestational Diabetes: Risk Factors, Perinatal Complications and Screening Importance in Niger Delta Region of Nigeria: A Public Health Dilemma. *Int J Trop Dis Health.* 10 de enero de 2014;2(1):42-54.
74. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 1 de abril de 2015;36(4):399-406.
75. Bortolon LNM, Triz L de PL, Faustino B de S, Sá LBC de, Rocha DRTW, Arbez AK. Gestational Diabetes Mellitus: New Diagnostic Criteria. *Open J Endocr Metab Dis.* 12 de enero de 2016;06:13.
76. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de noviembre de 2013;98(11):4227-49.
77. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: A clinical update. *World J Diabetes.* 25 de julio de 2015;6(8):1065-72.
78. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 16 de junio de 2005;352(24):2477-86.
79. Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: A model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de septiembre de 1994;171(3):653-60.
80. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 19 de octubre de 2000;343(16):1134-8.
81. Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, et al. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS ONE [Internet].* 3 de agosto de 2017 [citado 17 de junio de 2018];12(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542468/>
82. Zhao L-P, Sheng X-Y, Zhou S, Yang T, Ma L-Y, Zhou Y, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* Noviembre de 2015;80(5):1224-34.
83. Garrison A. Screening, Diagnosis, and Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Am Fam Physician.* 1 de abril de 2015;91(7):460-7.