FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Análisis de la evolución de los niveles de la hormona de crecimiento, IGF1 y sus proteínas transportadoras durante las fases iniciales de la gestación

Analysis of the evolution of the levels of growth hormone, IGF1 and its transporter proteins during early gestation

Autor/a: Patricia García Jiménez

Director/es: Luis Alberto Vázquez Salví

David Ruiz Ochoa

Santander, Junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN 4

1. INTRODUCCIÓN 5

1.1. El eje somatotropo: regulación y acciones 5

1.1.1. Acciones del eje GH-IGF1 7

1.2. Cambios del eje somatotropo durante el embarazo normal 8

1.3. Diabetes Mellitus Gestacional 11

1.3.1. Etiopatogenia 11

1.3.2. Definición 12

1.3.3. Factores de riesgo [15,17,22] 13

1.3.4. Complicaciones perinatales: fetales y maternas 14

1.3.5. Complicaciones futuras 17

1.3.6. Diagnóstico 18

1.3.7. Tratamiento 22

2. OBJETIVOS 24

3. MATERIAL Y MÉTODOS 24

3.1. Población a estudio 24

3.2. Recogida de datos y biomarcadores 24

3.3. Análisis estadístico 25

4. RESULTADOS 26

5. DISCUSIÓN 33

5.1. Comportamiento de los componentes del eje somatotropo en el embarazo normal. 33

5.2. Relación de los cambios en los parámetros del eje somatotropo con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG). 36

6. CONCLUSIONES 41

7. BIBLIOGRAFÍA 42

AGRADECIMIENTOS 47

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características basales de las participantes en el estudio**.** 26
Tabla 2. Evolución de los parámetros entre el primer y el segundo trimestre de la gestación..... 27
Tabla 3. Parámetros en población total, grupo de control (no diabetes gestacional) y casos (diabetes gestacional). 27
Tabla 4. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de diabetes (medianas). 28
Tabla 5. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de diabetes (tertiles)..... 29
Tabla 6. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (medianas). 29
Tabla 7. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (tertiles). 30
Tabla 8. Relación de los valores individuales de las variables en el primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (medianas). 31
Tabla 9. Relación de los valores individuales de las variables en el primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (tertiles). 32
Tabla 10. Análisis de correlación bivariada de Spearman entre los parámetros del eje somatotropo y el IMC en primer y segundo trimestre**.**..... 33

Figura 1. El eje GH-IGF1 en las no embarazadas. Journal of Endocrinology 251, 3. 5
Figura 2. Cambios conceptuales semicualitativos en GH, IGF1 y GH placentaria (pGH) durante el embarazo normal. Fuente: [8] 9
Figura 3. El eje GH durante el embarazo. Fuente: [1] 11
Figura 4. Factores asociados a riesgo de diabetes gestacional. Fuente: [25] 14
Figura 5. Principales malformaciones en pacientes con diabetes antes de la semana 20 de gestación. Fuente: [16] 16
Figura 6. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional. Estos criterios son los establecidos por el GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo) y NDDG (National Diabetes Data Group). Fuente: [21] 19
Figura 7. Algoritmo del SCS para el cribado de diabetes gestacional en gestantes sin factores de riesgo. Fuente: [31] 20
Figura 8. Algoritmo del SCS para el cribado de diabetes gestacional en gestantes con factores de riesgo. Fuente: [31] 21

RESUMEN

La diabetes mellitus gestacional (DMG), una entidad cada vez más prevalente, se define como una alteración de la tolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento en el embarazo, y supone un aumento del riesgo de complicaciones no sólo maternas sino también fetales y neonatales. Dada la similitud estructural del factor de crecimiento similar a la insulina con ésta y la participación de los componentes de dicho sistema en la homeostasis de la glucosa, se planteó como objetivo de este estudio evaluar la evolución de los parámetros del eje somatotropo (GH/IGF1/IGFBP1/IGFBP3) entre el primer y el segundo trimestre de la gestación y analizar la relación de los cambios en dichos parámetros con la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollo de diabetes gestacional, y se comparó con estudios similares previos. En nuestro estudio encontramos un descenso significativo de los niveles de GH y un incremento significativo de IGF1, IGFBP1 e IGFBP3 a medida que avanzaba la gestación. Además, objetivamos de forma estadísticamente significativa que las gestantes con un mayor incremento de los niveles de IGF1 entre el primer y segundo trimestre de la gestación mostraron un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Se han encontrado coincidencias con los hallazgos de otros investigadores, así como discrepancias que podrían explicarse por diferencias en la metodología del estudio.

Palabras clave: hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1), proteínas de unión al IGF1 (IGFBPs), diabetes mellitus gestacional (DMG), resistencia a la insulina

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM), an increasingly prevalent entity, is defined as an impaired glucose tolerance with onset or first recognition in pregnancy, and involves an increased risk of not only maternal but also fetal and neonatal complications. Given the structural similarity of insulin-like growth factor with insulin and the involvement of the components of this system in glucose homeostasis, the aim of this study was to evaluate the evolution of somatotropic axis parameters (GH/IGF1/IGFBP1/IGFBP3) between the first and second trimester of gestation and to analyse the relationship of changes in these parameters with insulin resistance and the risk of developing gestational diabetes, and compared with previous similar studies. In our study we found a significant decrease in GH levels and a significant increase in IGF1, IGFBP1 and IGFBP3 as gestation progressed. Furthermore, we found statistically significantly that pregnant women with a greater increase in IGF1 levels between the first and second trimester of gestation showed an increased risk of developing gestational diabetes. We have found coincidences with the findings of other investigators, as well as discrepancies that could be explained by differences in the study methodology.

Key words: growth hormone (GH), insulin-like growth factor 1 (IGF1), insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs), gestational diabetes mellitus (GDM), insulin resistance

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El eje somatotropo: regulación y acciones

El eje de la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1) es uno de los principales impulsores del crecimiento somático y desarrollo de los mamíferos antes y después del nacimiento y tiene importantes funciones anabólicas y metabólicas en adultos [1].

La GH es una hormona peptídica secretada por las células somatotrofas de la hipófisis anterior. La secreción de GH está controlada por factores hipotalámicos y periféricos. La hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina (SRIF) estimulan e inhiben la secreción de GH, respectivamente. Estas hormonas actúan uniéndose a receptores específicos de la superficie celular en las células somatotrofas [2]. La hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) estimula positivamente la síntesis y secreción pulsátil de GH mientras que la somatostatina (SRIF) inhibe la secreción de GH pero no su síntesis, lo que permite la acumulación de GH para su liberación en episodios secretores posteriores. El péptido gástrico acilado grelina también puede estimular la secreción de GH indirectamente, induciendo positivamente la actividad neuronal de GHRH y suprimiendo la actividad SRIF y directamente, estimulando los somatotrofos de la hipófisis anterior [1].

Además, el IGF1, que media la mayoría de las acciones de la GH también inhibe directamente la secreción de GH y la función del receptor de GH mediante un bucle de regulación de retroalimentación negativa [2].

La secreción de GH está modulada además por muchos otros factores periféricos, incluidas las concentraciones de esteroides sexuales (pubertad, sexo), edad, sueño, ejercicio, estrés, insulina, glucosa, aminoácidos y concentraciones de ácidos grasos, masa grasa visceral y embarazo. Este último será importante en el desarrollo de este trabajo [1] [Figura 1].

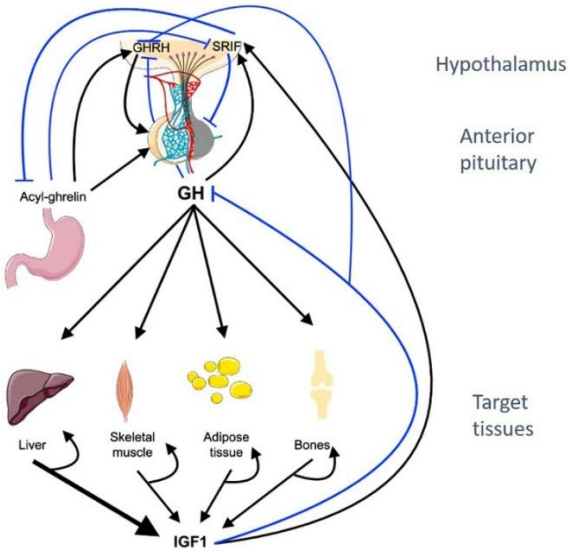

Figura 1. El eje GH-IGF1 en las no embarazadas. Journal of Endocrinology 251, 3; *10.1530/JOE-21-0087.*

Una vez en la circulación, la GH tiene acciones directas en varios órganos y tejidos, incluido el hígado, que también es el sitio principal de producción de IGF1 mediado por GH [1]. El IGF1 es un péptido clave que promueve el crecimiento y actúa como hormona endocrina y factor de crecimiento autocrino/paracrino [3]. Las acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas del IGF1 se ejercen típicamente a través de interacciones con su receptor (IGF1R). Por otro lado, la biodisponibilidad, la vida media y las acciones de IGF1 en la circulación están reguladas mediante su unión a uno de los miembros de la familia de proteínas de unión a IGF (IGFBPs) [1,3,4].

Las proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBPs) son una superfamilia compuesta por seis proteínas (IGFBP-1 a 6) que se unen al IGF1 con gran afinidad. Cuando el IGF1 es secretado y circula libremente, es inestable y se degrada fácilmente. Para conseguir una estabilidad funcional, necesitan unirse a las IGFBPs para que su circulación en la sangre sea efectiva [5].

La IGFBP3 es la forma más abundante en plasma con la mayor afinidad por IGF1. Alrededor del 75-80% del IGF1 sérico se encuentra en un complejo ternario que consiste en IGF1, IGFBP3 (o menos frecuentemente IGFBP5) y una glicoproteína llamada subunidad ácido-lábil (ALS), que prolonga su vida media y estabiliza la unión del IGF1. Esto asegura que a medida que la cantidad de IGF1 secretada aumenta en respuesta a la estimulación de la GH, habrá una mayor cantidad de IGFBP3 para absorberla en la circulación. El 20-25% restante del IGF1 formará un complejo con una de las otras IGFBPs [1,3,6].

Los factores de crecimiento similares a la insulina son lo suficientemente similares estructuralmente a la insulina como para que puedan reaccionar de forma cruzada con el receptor de insulina (IR). Otra función importante de las IGFBPs circulantes es evitar la posible interacción de IGF1 con el RI, lo cual es crucial ya que las concentraciones de IGF1 son lo suficientemente elevadas en el suero como para causar efectos hipoglucémicos a pesar de su menor afinidad por el RI [3].

Las IGFBPs no sólo participan en la acción del IGF, sino que también parecen regular funciones independientes del mismo. Entre las seis IGFBP, la IGFBP1 representa el miembro más importante en lo que respecta al metabolismo de la insulina y la glucosa, existiendo evidencia de que la desregulación de la IGFBP1 puede contribuir a enfermedades metabólicas [5]. La IGFBP1 aumenta la captación de glucosa en los tejidos periféricos y reduce la producción de glucosa en el hígado [5]. Un estudio anterior ha sugerido que la insulina inhibe la expresión genética de la IGFBP1 hepática, y que los niveles de IGFBP1 disminuyen rápidamente después de la alimentación. Estos datos indican que el nivel de IGFBP1 en suero está relacionado con el nivel de insulina en plasma [7]. Por lo tanto, la medición del nivel de IGFBP1 en varios fluidos corporales podría utilizarse en el diagnóstico clínico de afecciones como la resistencia a la insulina o la hipoglucemia. El nivel de IGFBP1 está disminuido en el suero en ayunas de pacientes con diabetes mellitus no insulinodependiente (DMNID) o diabetes mellitus tipo 2 temprana con resistencia a la insulina. Se ha demostrado que la sobreexpresión de IGFBP1 mejora la tolerancia a la glucosa en ayunas. Por otro lado, el IGF1 sérico está reducido mientras que el nivel de IGFBP1 está aumentado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. El nivel sérico de IGFBP1 está asociado a factores nutricionales

metabólicos y aumenta la concentración de IGF1, lo que da lugar a una regulación recíproca del nivel de insulina en plasma. El glucagón actúa como activador de la IGFBP1 sérica independientemente del nivel de insulina. Esto implica una complicada regulación metabólica de la IGFBP1. Varios datos sugieren que el mal funcionamiento del sistema IGFBP1 está implicado en las complicaciones a largo plazo de la diabetes mellitus [5].

1.1.1. Acciones del eje GH-IGF1

La hormona del crecimiento (GH) estimula el crecimiento lineal en los niños al actuar directa e indirectamente (a través de la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1]) en las placas epifisarias de los huesos largos. La GH también tiene acciones directas específicas en el adulto, que incluyen:

- Aumento de la lipólisis y la oxidación lipídica, lo que conduce a la movilización de triglicéridos almacenados.
- Estimulación de la síntesis de proteínas.
- Antagonismo de la acción de la insulina, que puede conducir a intolerancia a la glucosa, diabetes y características del síndrome metabólico cuando la GH está en exceso.
- Retención de fosfato, agua y sodio.

Estas acciones del tejido diana resultan en el mantenimiento de la función cardíaca adulta, la homeostasis de la glucosa, el mantenimiento de la mineralización ósea, el equilibrio adecuado de la lipogénesis adiposa y la lipólisis, y el anabolismo del músculo esquelético [2].

El IGF1 es el mediador de la mayoría de los efectos de la GH. El hígado segrega IGF1 a la circulación en respuesta a la estimulación de la hormona del crecimiento (GH). Los tejidos locales también secretan IGF1 en respuesta a la GH, y este IGF1 paracrino/autocrino actúa junto con el IGF1 endocrino (principalmente derivado del hígado) para mediar los efectos globales de promoción del crecimiento de la GH. Además de su papel en la regulación del crecimiento fetal, neonatal y postnatal, el IGF1 también participa en diversos procesos [3]. Entre ellos, se incluyen la estimulación del transporte de aminoácidos y la síntesis de proteínas, la captación y oxidación de ácidos grasos libres, e inhibe la descomposición de las proteínas. En el hueso, el IGF1 promueve la condrogénesis y aumenta la formación de hueso por parte de los osteoblastos diferenciados. El IGF1 también puede estar implicado en la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono mediante la inhibición de la secreción de GH y la potenciación de la supresión de la gluconeogénesis hepática por parte de la insulina. Existen pruebas sustanciales de que IGF1 desempeña un papel crucial en el desarrollo de la placenta y del feto. El IGF1 es más importante que la GH para el crecimiento fetal, y las mutaciones del gen IGF1 por pérdida de función se asocian a una severa restricción del crecimiento intrauterino [1].

Otras acciones de IGF1 son también [6]:

- En algunos sistemas, el IGF1 es un potente inhibidor de la apoptosis, particularmente de los sistemas hematopoyético y neuronal. En muchos tipos de células tumorales, se requiere IGF1 para la inhibición de la apoptosis.

- IGF1 induce la diferenciación en varios tipos de células, incluyendo mioblastos esqueléticos, músculo liso vascular y endotelio, condrocitos y osteoblastos. Se potencia la expresión de proteínas específicas que se requieren para la diferenciación celular. Los marcadores de diferenciación son inducidos por IGF-1 en osteoclastos, cardiomiocitos y células neurales. Las IGFBPs también funcionan para modular la respuesta de diferenciación a IGF1.

- IGF1 estimula las funciones especializadas en los tejidos endocrinos, incluida la mejora de los efectos de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) en la producción de esteroides por las células de la granulosa ovárica, la secreción de testosterona por las células de Leydig, los efectos de la corticotropina (ACTH) en la esteroidogénesis de las células corticales suprarrenales y la respuesta de las células foliculares tiroideas a la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

1.2. Cambios del eje somatotropo durante el embarazo normal

Para hacer frente a las mayores demandas energéticas del embarazo, se producen importantes alteraciones en el estado metabólico y endocrino materno. La resistencia a la insulina periférica y de todo el cuerpo de la madre se desarrolla a mediados y finales del embarazo humano en respuesta a las hormonas producidas por la placenta, incluida la GH. Este estado de resistencia a la insulina asegura la disponibilidad de la glucosa materna para su transferencia a través de la placenta para satisfacer las demandas fetales, así como a los tejidos maternos [1].

La placenta es la interfaz entre la madre y el feto y desempeña una serie de funciones cruciales que son esenciales para el éxito del embarazo. La circulación materno-fetal, evita que el feto semi alogénico sea rechazado por el sistema inmunológico de la madre y además la placenta produce una serie de hormonas peptídicas y esteroideas. Estas hormonas tienen importantes acciones tanto a nivel sistémico en la madre, impulsando las adaptaciones fisiológicas maternas para apoyar el embarazo, como la inducción de la resistencia periférica materna a la insulina por la GH placentaria, como a nivel local en la placenta [1].

Por tanto, el embarazo normal se acompaña de cambios notables en la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) [8,9]. Estos cambios facilitan la adaptación materna al embarazo además de promover el crecimiento y la función fetal y placentaria. Ni la GH ni el IGF1 atraviesan la placenta, por lo que sus efectos sobre el crecimiento fetal se producen a través de las respuestas maternas y placentarias, y no de los efectos directos sobre el feto [1,9].

En el primer trimestre de embarazo fisiológico, se produce un rápido incremento de los niveles de estrógenos [8,10]. Se sabe que los estrógenos inhiben la acción biológica de la GH sobre la fosforilación de JAK2 de forma dependiente de la dosis, lo que lleva a una disminución de la síntesis de IGF1. Por otro lado, los estrógenos estimulan la producción de receptores de GH y, por tanto, la concentración de proteínas de unión a GH (GHBP). Como consecuencia de la elevación de la producción de GHBP, los niveles de GH libre disminuyen y provocan la disminución de los niveles de IGF1 [11]. Por lo tanto, este hiperestrogenismo fisiológico asociado con la gestación, induce resistencia hepática a la GH hipofisaria. Esto es responsable de la disminución de los niveles de IGF1 en las mujeres con función somatotrofa normal durante el primer trimestre del embarazo [8,10].

Por último, la síntesis hepática de IGFBP3 es estimulada por la GH e inhibida por la acción de los estrógenos. Las células de Kuppfer, las células hepáticas que sintetizan IGFBP3, son sensibles a los estrógenos. Durante el embarazo, la proteólisis de IGFBP3 aumenta y esto es responsable de una disminución de los niveles de IGFBP3 durante la segunda parte de la gestación [11].

El cambio más llamativo que se produce en el eje somatotropo a lo largo del embarazo normal es el aumento de la GH circulante [1]. Durante la segunda mitad del embarazo normal, la placenta humana secreta GH placentaria en cantidades crecientes hasta el parto mientras que, al mismo tiempo, la secreción de GH hipofisaria se suprime progresivamente. La GH placentaria (pGH) es perceptible en el plasma materno desde el principio del embarazo, aumentando exponencialmente hasta la semana 37 de gestación. Mientras tanto, la GH hipofisaria desciende gradualmente hasta niveles casi indetectables. Los niveles de IGF1 aumentan de dos a tres veces en la segunda mitad del embarazo, con un pico alrededor de la semana 37. Por lo tanto, se cree que la GH placentaria sustituye a la GH pituitaria como estímulo principal para la secreción de IGF1 en el embarazo. En general, durante el embarazo normal se desarrolla una "acromegalia gestacional" para fomentar el crecimiento fetoplacentario. Las hormonas hipofisarias placentarias y maternas regulan estrechamente el crecimiento fetal y la GH placentaria moviliza los nutrientes maternos para el crecimiento fetal induciendo la resistencia a la insulina materna [8,9] [Figura 2].

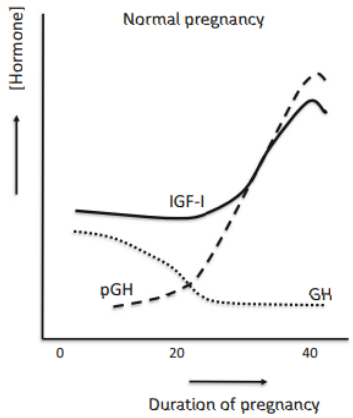

Figura 2. Cambios conceptuales semicualitativos en GH, IGF1 y GH placentaria (pGH) durante el embarazo normal. Fuente: [8]

La expresión génica de la GH en la placenta está restringida a los primates antropoides, incluyendo a los humanos, que expresan un grupo de genes relacionados, incluyendo la GH y las somatomamotropinas coriónicas o lactógenos placentarios [1]. La familia de genes del lactógeno placentario humano (hPL) consta de dos genes de GH y tres de PL. La GH expresada por la placenta (pGH), se convierte en la GH predominante en la madre. El hPL, que es el producto de los genes hPL-A y hPL-B, se secreta tanto en la circulación materna como en la fetal después de la sexta semana de embarazo. La pGH y el hPL actúan conjuntamente en la madre para estimular el IGF1 y modular el metabolismo intermedio, lo que resulta en un aumento de la disponibilidad de glucosa y aminoácidos para el feto. El hPL actúa a través de receptores lactogénicos y posiblemente de un receptor único de PL en el feto. Esto modula el desarrollo embrionario, regula el metabolismo intermediario y estimula la producción de IGFs, pero también de surfactante pulmonar [8].

El grupo de genes de la GH humana consiste en cinco genes estructuralmente similares: la variante hipofisaria de la GH GH-N (también conocida como GH-1), la variante placentaria (GH-V), la hormona somatomotropina coriónica (1CSH1/hCS-A), la hormona corionicsomatomotropina 2 (CSH2/hCS-B), y un pseudogén conocido como hormona similar a la somatomotropina coriónica [1]. La variante de GH expresada en la placenta de los antropoides, GH2, que difiere de la GH hipofisaria en 13 aminoácidos, se une a los receptores humanos de GH y prolactina [1,12].

A diferencia del patrón pulsátil de la secreción de GH derivada de la pituitaria, la secreción placentaria de GH es continua, resultando en una GH materna circulante elevada y no pulsátil en la segunda mitad del embarazo humano. Además, su secreción no está controlada por la hormona liberadora de GH (GHRH) o la grelina. Como se ha comentado anteriormente, la producción placentaria de GH-V es responsable del cambio en los patrones maternos de circulación de GH durante el embarazo humano [1,10,12].

Durante el embarazo humano temprano, los pulsos de GH derivados de la hipófisis se superponen a la GH basal elevada como resultado de la liberación placentaria continua de la forma variante de GH (GH-V) [1]. La secreción placentaria de GH comienza a las 6-8 semanas de embarazo [11]. En la semana 11 de la gestación, la GH circulante sigue siendo pulsátil y es en gran parte derivada de la pituitaria, pero entre las semanas 15-17 de la gestación, la secreción de GH pituitaria se suprime a través de un mecanismo de retroalimentación negativa debido a la producción de GH-V de la placenta [1,11]. La placenta, un órgano endocrino único, secreta cantidades cada vez mayores de GH placentaria (pGH) y contribuye a la adaptación del metabolismo materno al embarazo, posibilitando así la nutrición del feto y previniendo las variaciones de la glicemia materna. Los niveles séricos de pGH aumentan significativamente antes de alcanzar un valor máximo después de las 35-37 semanas de gestación. Esta secreción de pGH provoca un aumento de los niveles de IGF1 durante la segunda parte del embarazo. Por otro lado, el aumento de las concentraciones de IGF1, secundario a la secreción de pGH, es responsable de la disminución de la secreción hipofisaria de GH a través de un mecanismo de feed-back negativo durante la segunda parte del embarazo [10,11,13] [Figura 3].

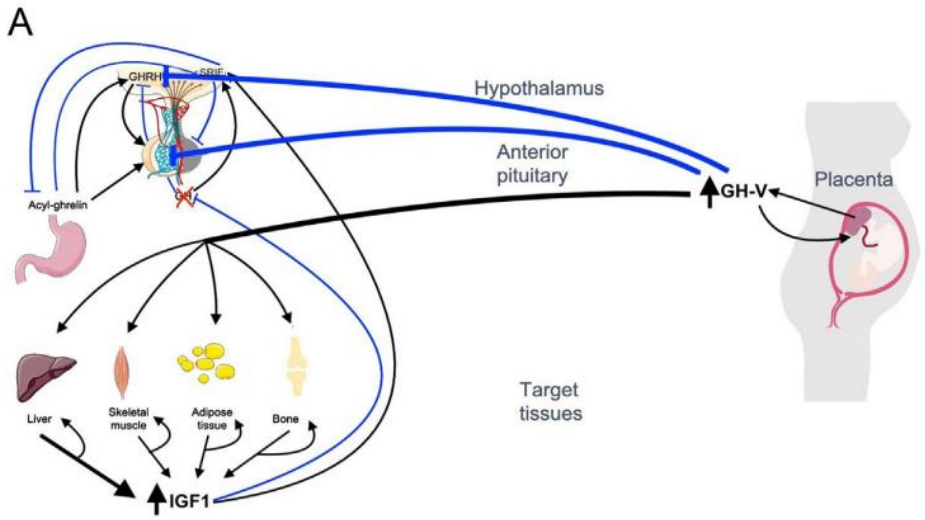

Figura 3. El eje GH durante el embarazo. A finales del primer trimestre, la secreción placentaria continua de la variante de la hormona de crecimiento (GH-V) aumenta las concentraciones maternas basales de GH. A principios del segundo trimestre, la producción placentaria de GH-V suprime la secreción hipofisaria de GH y da lugar a un patrón de GH materna elevada y no pulsátil que persiste durante el resto del embarazo. **Fuente: [1]**

1.3. Diabetes Mellitus Gestacional

1.3.1. Etiopatogenia

El embarazo es una etapa de continuos cambios para la mujer. La primera etapa de la gestación se caracteriza por una sensibilidad materna normal o aumentada a la insulina en relación con una hiperplasia de las células β de los islotes de Langerhans. En la segunda mitad del embarazo, se produce una resistencia a la insulina. Ello provoca un aumento de los niveles plasmáticos postprandiales de glucosa, favoreciendo así el paso de glucosa al feto a través de la placenta [14]. Por lo tanto, en el contexto del embarazo, la resistencia a la insulina es un mecanismo fisiológico normal y crítico para garantizar el suministro adecuado de sustratos nutritivos de la madre al feto en crecimiento [11]. Esto se consigue mediante complejas interacciones de la unidad feto-placentaria materna, a través de la secreción de hormonas y mediadores metabólicos que crean resistencia a la insulina y modifican el metabolismo materno de los carbohidratos, los lípidos y los aminoácidos [15]. En la fase tardía del embarazo se produce entonces un incremento brusco de varias hormonas diabetógenas y resistencia creciente a la acción de la insulina, disminuyendo hasta un 50 % la sensibilidad periférica a la misma. Hay un aumento del 30 % en la secreción hepática basal de glucosa a pesar de cifras altas de insulina sérica, que indica una resistencia hepática a la insulina [16]. La aparición paralela de tal resistencia y el aumento de las cifras sanguíneas de lactógeno placentario humano, hormona con fuerte actividad lipolítica y antiinsulinica, sugieren que éste y otras hormonas diabetógenas, como el cortisol, progesterona y estrógenos, originan gran parte de la resistencia a la insulina observada [14,16,17].

En respuesta a la creciente resistencia a la insulina, la secreción de insulina materna aumenta y se mantiene la euglucemia. La resistencia a la insulina sigue aumentando a medida que avanza el embarazo y está bien establecida en la semana 24. Mientras el páncreas materno siga aumentando la producción y secreción de insulina, se evita la hiperglucemia. Cuando esta capacidad se ve desbordada por el aumento de la resistencia a la insulina, se produce una hiperglucemia materna. La capacidad de producción de insulina de la madre se ve así sometida a un estrés durante el embarazo [15]. En un embarazo normal, esta situación se compensa gracias a la hiperinsulinemia causada por la hipertrofia de los islotes pancreáticos, por ello, las gestantes presentan valores normoglucémicos. La diabetes mellitus gestacional (DMG) se desarrolla por tanto en mujeres embarazadas cuya función pancreática es insuficiente para superar la resistencia a la insulina asociada con el estado de embarazo [17].

1.3.2. Definición

La definición más aceptada es la de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que define a la diabetes mellitus gestacional (DMG) como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que comienza o que es detectada por primera vez durante el embarazo [16, 18, 19, 20]. Esta definición se aplica independientemente de la necesidad de tratamiento, del grado de trastorno metabólico o de su persistencia una vez finalizada la gestación [16,18,19]. No excluye la posibilidad de que la intolerancia a la glucosa no reconocida pueda haber sido anterior o haber comenzado concomitantemente con el embarazo [19], dada la amplitud de su definición, precisa una reclasificación una vez finalizado este.

La diabetes mellitus gestacional (DMG), es la complicación metabólica más frecuente en la gestación y se asocia a un incremento del riesgo de morbimortalidad maternal y fetal, que pueden evitarse y/o reducirse con un adecuado control [16,18 21,22,23]. Su frecuencia es muy variable y se encuentra en aumento, debido, entre otros motivos, al aumento de la obesidad y a la edad avanzada en el momento de la gestación [21, 22].

La Federación Internacional de Diabetes (FID) calcula que uno de cada seis nacidos vivos (16,8%) corresponde a mujeres con algún tipo de hiperglucemia en el embarazo. Si bien el 16% de estos casos puede deberse a una diabetes pregestacional (ya sea una diabetes preexistente -tipo 1 o tipo 2- que precede al embarazo o que se identifica por primera vez durante las pruebas del embarazo índice), la mayoría (84%) se debe a la diabetes mellitus gestacional (DMG) [15].

La aparición de la DMG es paralela a la prevalencia de la intolerancia a la glucosa, la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 en una población determinada [15,23]. Estas enfermedades están aumentando en todo el mundo. Además, la edad de aparición de la diabetes y la prediabetes está disminuyendo, mientras que la edad de maternidad está aumentando. También está aumentando la tasa de mujeres con sobrepeso y obesidad en edad reproductiva; por lo tanto, un mayor número de mujeres que inician el embarazo tienen factores de riesgo que las hacen vulnerables a la hiperglucemia durante la gestación [15].

La prevalencia mundial varía debido a las diferencias en las características de la población (por ejemplo, la edad materna promedio y el índice de masa corporal [IMC]) y a los diferentes criterios diagnósticos utilizados. Utilizando los criterios de detección y diagnóstico de la Asociación Internacional de Diabetes y Grupos de Estudio del Embarazo (IADPSG) de 2010 para la diabetes en el embarazo, la prevalencia mundial de la DMG se ha estimado en un 17% [17]. En España, según los datos recogidos por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) en 1995, entre el 3 y el 18% de las embarazadas presentaban DMG [24]. En 2014 el GEDE reafirmaba que la DMG alcanzaba hasta un 12% de los embarazos, pudiendo variar esto en función de los distintos estudios, poblaciones y criterios utilizados [21].

1.3.3. Factores de riesgo [15,17,22]

Alto riesgo: las mujeres embarazadas con cualquiera de las siguientes características parecen tener un mayor riesgo de desarrollar DMG. El riesgo varía según estas características y es aditivo cuando hay múltiples factores de riesgo presentes:

- Edad materna mayor: más frecuente en mujeres >25 años y especialmente >40 años de edad.

- Antecedentes personales de intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas o DMG en un embarazo anterior (la DMG en el embarazo anterior tiene un riesgo del 40% de recurrencia).

- Antecedentes familiares de diabetes, especialmente en un pariente de primer grado.

- Sobrepeso u obesidad (IMC superior a 25 kg/m^2). También aumento de peso significativo en la edad adulta temprana o entre embarazos, o aumento excesivo de peso gestacional durante las primeras 18 a 24 semanas de embarazo.

- Origen étnico/raza. Las tasas más altas de diabetes gestacional se encuentran en las siguientes poblaciones: afroamericanos, hispano, nativo americano, asiáticos

- Afección/contexto médico asociado con el desarrollo de diabetes, como el síndrome de ovario poliquístico (SOP).

- Historia de macrosomía en el embarazo anterior y/o en el embarazo índice (nacimiento previo de un bebé ≥4000 g o con distocia de hombros)

- Otros factores/asociaciones de riesgo:
    - Acantosis nigricans
    - Gestación gemelar
    - Hipertensión
    - Preeclampsia
    - Glucosuria
    - Uso prolongado de corticosteroides
    - Pérdida perinatal inexplicable o malformación

- Genética: Las influencias poligénicas contribuyen al riesgo. Mayor riesgo de diabetes gestacional en aquellas personas con variantes en los genes TCF7L2, ABCC8, HKDC1 y BACE2 15 17

Bajo riesgo: en comparación, el riesgo de desarrollar DMG es bajo en las personas blancas no hispanas más jóvenes (<25 años de edad), con un IMC normal (<25 kg / m^2 [<23 kg/m^2 en personas asiáticas]), sin antecedentes de intolerancia previa a la glucosa o resultados adversos del embarazo asociados con la DMG, y ningún pariente de primer grado con diabetes.

Factores asociados a riesgo de diabetes gestacional
Historia de diabetes gestacional
Historia de macrosomía en partos previos
Prueba de tolerancia a glucosa sospechosa en un embarazo previo
Glucosuria
Historia familiar de diabetes tipo 2
Historia de muerte fetal no explicada
Edad avanzada*
Obesidad o sobrepeso**
* Las embarazadas mayores de 24 años corren un riesgo 7 a 10 mayor, de diabetes gestacional.
** (Índice de masa corporal de 25 kg/m2 o más). La diabetes gestacional ocurre en el 24,5% de las obesas y en el 2,2% de las mujeres con peso normal.

Figura 4. Factores asociados a riesgo de diabetes gestacional. Fuente: [25]

1.3.4. Complicaciones perinatales: fetales y maternas

La diabetes gestacional conlleva riesgos importantes tanto para la madre como para el feto.

Complicaciones fetales

- **Feto grande para la edad gestacional (GEG) y macrosomía** – GEG (comúnmente definida como peso fetal o neonatal > al percentil 90 para la edad gestacional) y la macrosomía (generalmente definida como el peso al nacer ≥4000 gramos) son los resultados neonatales adversos más comunes asociados con la DMG [16,17,18,21,22,26,27]. Tanto la DMG como la obesidad se asocian con un mayor riesgo de GEG [26]. Se la ha considerado como una consecuencia del hiperinsulinismo fetal en respuesta a las altas concentraciones de glucosa materno/fetal [27]. La glucosa atraviesa libremente la barrera fetoplacentaria; sin embargo, no ocurre lo mismo con la insulina materna. Por esta razón, en la diabetes gestacional el feto está expuesto a concentraciones más altas de glucosa que las normales, lo que induce un aumento de su propia secreción de insulina. El exceso de insulina producida por el feto en respuesta a la hiperglicemia del medio ambiente uterino estimula el crecimiento fetal excesivo [25], que es asimétrico (tamaño normal de la cabeza, pero hombros más anchos y aumento de los diámetros torácicos y abdominales en comparación con los bebés de madres sin

diabetes) [26]. La macrosomía y la asimetría troncal fetal se asocian con un mayor riesgo de parto quirúrgico (cesárea o vaginal instrumental) [17,18,21,22,27,28] y resultados neonatales adversos, como distocia de hombro y sus complicaciones asociadas: lesión del plexo braquial, fractura, daño del nervio facial y céfalo hematomas [16,26].

- **Muerte fetal**: los pacientes con DMG y control subóptimo de la glucosa parecen tener un mayor riesgo de muerte fetal en comparación con la población obstétrica general [21,22,26].

- **Riesgo de pérdida de bienestar fetal ante o intraparto [18]**

- **Morbilidad neonatal**: los recién nacidos de embarazos complicados por DMG tienen un mayor riesgo de morbilidades múltiples, entre las que se encuentran: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de hiperviscosidad, policitemia, dificultad respiratoria y/o miocardiopatía hipertrófica [17,18,21,22,26,27].

    - La hipoglucemia neonatal se desarrolla como consecuencia de la elevada respuesta de la insulina fetal para hacer frente a la transferencia transplacentaria de la elevada glucosa materna. Tras el parto, la repentina disminución del suministro de glucosa al recién nacido en medio de los elevados niveles de insulina de origen fetal da lugar a la hipoglucemia [15,16].

    - Policitemia, por aumento de la eritropoyesis fetal [16].

    - Hiperbilirrubinemia: frecuente e intensa, tanto por la prematuridad como por la policitemia secundaria a una mayor secreción de eritropoyetina por hipoxias leves en úteros [27].

    - Hipocalcemia: se presenta a los dos o tres días del nacimiento, cuya causa es la reducción transitoria de la secreción de paratohormona (PTH) por disminución de la función de la paratiroides [16, 27]. La hipocalcemia y la hipomagnesemia usualmente se resuelven solas [16].

    - Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) o enfermedad de la membrana hialina (EMH) por inmadurez pulmonar [16,27]. Se presenta en 5 a 30 % de los recién nacidos. Es más frecuente en hijos de madres diabéticas comparado con neonatos sin este riesgo de la misma edad gestacional antes de las 38,5 semanas [16]. Se postula que es producido por el hiperinsulinismo fetal debido al efecto inhibitorio de la insulina sobre los corticoides endógenos [27]. La insulina inhibe el efecto estimulador del cortisol sobre la síntesis de lecitina. Tanto la inmadurez como la vía del parto influyen en la aparición del síndrome. El riesgo de SDRA es proporcional al control glicémico; si la paciente está bien controlada el riesgo es similar al de la población general. El mejor predictor de madurez fetal en hijos de madre diabética es la presencia de fosfatidilglicerol en el líquido amniótico. La relación

lecitina/esfingomielina > 2 predice la madurez pulmonar; en embarazos de mujeres con diabetes gestacional debe ser mayor de 3,5 [16].

- **Prematuridad**, se relaciona con los niveles de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) [27].

- **Malformaciones congénitas.** Pueden ocurrir ya que no siempre se trata de diabetes que aparece por primera vez en el embarazo, pero sí es diagnosticada en esta ocasión [27]. Se presentan por tanto en los hijos de madres con diabetes preestablecida, que presentaron hiperglicemias en el período crítico de la organogénesis, 5 a 8 semanas después del último período menstrual. El riesgo es proporcional directamente al nivel de hemoglobina glicosilada (Hb A1c). La incidencia de anomalías congénitas mayores en hijos de una paciente diabética se ha calculado en 7.5 a 10 % en comparación con una tasa basal de 1 a 2 % en la población general [16] [Figura 5].

ORGANO /SISTEMA	%	ALTERACION
Cardiovascular	2- 4	• Trasposición de grandes vasos • Defecto septo aurículo ventricular • Tetralogía de fallot • Coartación de Aorta • Hipoplasia de corazón izquierdo
Sistema nervioso central	2	Anencefalia Microcefalia Holoprocencefalia Encefalocele Mielomeningocele
Tracto urinario	1	Hidronefrosis Riñones poliquísticos Agenesia renal
Tracto gastrointesinal	<1	Atresia duodenal Atresia ano/rectal
Osteomuscular	0,2-0,5	Agenesia sacra Espina bífida Regresión caudal

Figura 5. Principales malformaciones en pacientes con diabetes antes de la semana 20 de gestación. Fuente: [16]

Complicaciones maternas

- **Polihidramnios.** Es el aumento del volumen del líquido amniótico. Es más común en pacientes con DMG. La etiología no está clara, aunque se ha sugerido que la causa podría ser la poliuria fetal, como respuesta a la hiperglucemia fetal. La presencia de polihidramnios se relaciona con la rotura prematura de membranas y como consecuencia, el inicio del trabajo del parto [17,21,22,26].

- **Preeclampsia. Es la aparición de hipertensión arterial y proteinuria en la embarazada. La insulinorresistencia que aparece en el segundo trimestre del embarazo se relaciona con el desarrollo de preeclampsia [17,21,22,26,27].**

- **Infecciones. Existe mayor incidencia de infecciones como corioamnionitis, infecciones urinarias (relacionadas con la glucosuria y la proteinuria), cervicovaginitis e infecciones puerperales [16,27].**

- **Descompensación metabólica aguda,** relacionada con la aparición de cetoacidosis diabética: se produce un aumento de cuerpos cetónicos en sangre, liberados a través del metabolismo de los ácidos grasos. Puede aparecer un coma. Es una complicación muy grave tanto para la madre como para el feto [27].

- **Debido a la macrosomía fetal y a trabajos de parto prolongados, se encuentra mayor tasa de desgarros perineales, laceraciones del canal del parto y hemorragia postparto (por excesiva distensión uterina) [16].**

1.3.5. Complicaciones futuras

Los riesgos asociados con la DMG se extienden más allá del embarazo y el período neonatal [26].

Por lo general la diabetes gestacional desaparece después del embarazo, pero una vez que se ha tenido DMG hay posibilidad de que dos de cada tres mujeres presenten nuevamente esta enfermedad en futuros embarazos [21,27]. La probabilidad de desarrollar DMG en un embarazo posterior es del orden del 30% al 50% [20].

Además, la aparición de DMG constituye un marcador de prediabetes, dada la frecuencia de desarrollo posterior de DM tipo2 [15,17,18,21,22,25]. Hasta un 30 a 40% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan una diabetes mellitus manifiesta en un periodo de 5 a 10 años. El riesgo puede incrementar si la obesidad está presente. [27]. De igual forma, se incrementa el riesgo de presentar síndrome metabólico asociando dislipemia, obesidad, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en un futuro [15,17,18,21,22,25].

Así mismo, los niños que se han desarrollado en un medio intrauterino hiperglucémico, tienen mayor riesgo de presentar obesidad, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y un síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida [15,16,17,18,20,21,22,25,26]. Finalmente, la diabetes materna mal controlada durante el embarazo puede afectar el resultado del desarrollo neurológico [26]**.** Se ha reportado un mayor riesgo de autismo y otros resultados adversos del desarrollo neurológico, y puede estar relacionado con factores ambientales y genéticos compartidos. Estudios observacionales posteriores también sugieren que las condiciones maternas (por ejemplo, diabetes, obesidad, hipertensión, preeclampsia) se asocian con un mayor riesgo de TEA [17,29]. En un estudio mexicano se demostró que los hijos de madres diabéticas, especialmente de aquellas con pobre control durante la gestación, tienden a presentar un menor nivel de inteligencia, mayor número de signos neurológicos blandos y de respuestas perseverativas, y un desempeño menor en tareas relacionadas con las habilidades gráficas. Estos resultados sugieren que los cambios metabólicos en el ambiente fetal generados por la presencia de diabetes gestacional afectan el proceso normal de desarrollo y maduración neuronal, ocasionando a largo plazo un compromiso

marginal a nivel del funcionamiento del SNC, sin manifestarse un efecto específico en algún dominio cognitivo en particular [25].

1.3.6. Diagnóstico

La sensibilidad de los factores de riesgo para la detección de la DMG es escasa. Por tanto, dado que los factores de riesgo no son discriminatorios, se debe realizar un cribado de diabetes gestacional en todas las embarazadas, aplicando en caso de positividad una prueba confirmatoria [15].

El cribado se realiza mediante el test de O'Sullivan, consistente en la determinación de la glucemia plasmática una hora después de la administración de 50 g de glucosa por vía oral. La prueba puede realizarse en cualquier momento del día e independiente de la ingesta previa de alimentos. Tampoco es necesaria una dieta especial en los días previos a la prueba. Se considera el test de O'Sullivan positivo si la glucemia a la hora es igual o superior a 140 mg/dl (7,8 mmol/l) [21,22,25]. En el caso de un cribado positivo, será necesario realizar una confirmación diagnóstica mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 100 gramos. La sensibilidad del test de O'Sullivan es variable, del 70 al 88%, y la especificidad del 69 al 89% [21,22].

La evaluación del riesgo de DMG debe realizarse en la primera visita prenatal. Las mujeres con características clínicas consistentes con un alto riesgo de DMG (IMC>30, edad >35 años, antecedentes personales de DMG, resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DMG no diagnosticada, como macrosomía, o historia de DM en familiares de primer grado) deben someterse a pruebas de cribado de diabetes pregestacional tan pronto como sea posible [18,19,21,22,25]. Desafortunadamente, no existen herramientas diagnósticas estandarizadas para el diagnóstico de diabetes gestacional en las fases iniciales de la gestación. En nuestro protocolo asistencial decidió emplearse la determinación de HbA1c en el primer trimestre, resultando un valor ≥ 5.9% motivo para inicio de seguimiento y tratamiento si fuese necesario. Si se descubre que no tienen diabetes en ese cribado inicial, deben volver a hacerse la prueba entre las semanas 24 y 28 de gestación [19]. Por otro lado, en las mujeres sin factores de riesgo se debe realizar el cribado universal entre las 24-28 semanas de gestación [18,19,21,22,25,26,28]. En gestantes que no han sido estudiadas en el 2° trimestre y en aquellas que, aunque el estudio resultara negativo, posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DMG (macrosomía fetal o polihidramnios), se obviará la prueba de cribado y se acudirá directamente a la realización de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) [18,21,22].

La confirmación diagnóstica se realiza por tanto mediante una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG). Esta prueba consiste en determinar la glucemia en plasma venoso tras ayuno previo de 8 a 14 horas. Acto seguido se administrarán por vía oral 100 g de glucosa y se tomarán muestras de sangre a los 60, 120 y 180 minutos [21,22,28]. Es preciso realizar en los 3 días previos una dieta normal, no restrictiva, que contenga una ingesta mínima de 150 g/día de hidratos de carbono y la realización de una actividad física normal. Durante la prueba la mujer debe permanecer sentada, en reposo y abstenerse de fumar [21,22,30].

Se considera diagnóstica de DMG si dos o más valores son iguales o superiores a la normalidad [figura 6]. Si solamente un valor excede los límites, es diagnosticada de intolerancia a la glucosa en el embarazo y se repetiría la prueba en 3 o 4 semanas [21,22].

	Método diagnóstico	Basal	1 hora	2 horas	3 horas	Diagnóstico
GEDE 2015	1er cribado 50 g		≥140			
NDDG 1979	2º SOG 100 g	≥105	≥190	≥165	≥145	≥2 puntos

Figura 6. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional. Estos criterios son los establecidos por el GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo) y NDDG (National Diabetes Data Group). **Fuente: [21]**

Los algoritmos seguidos para el cribado de diabetes gestacional en gestantes sin y con presencia de factores de riesgo, seguidos por el Servicio Cántabro de Salud (SCS) se muestran en las figuras 7 y 8, respectivamente:

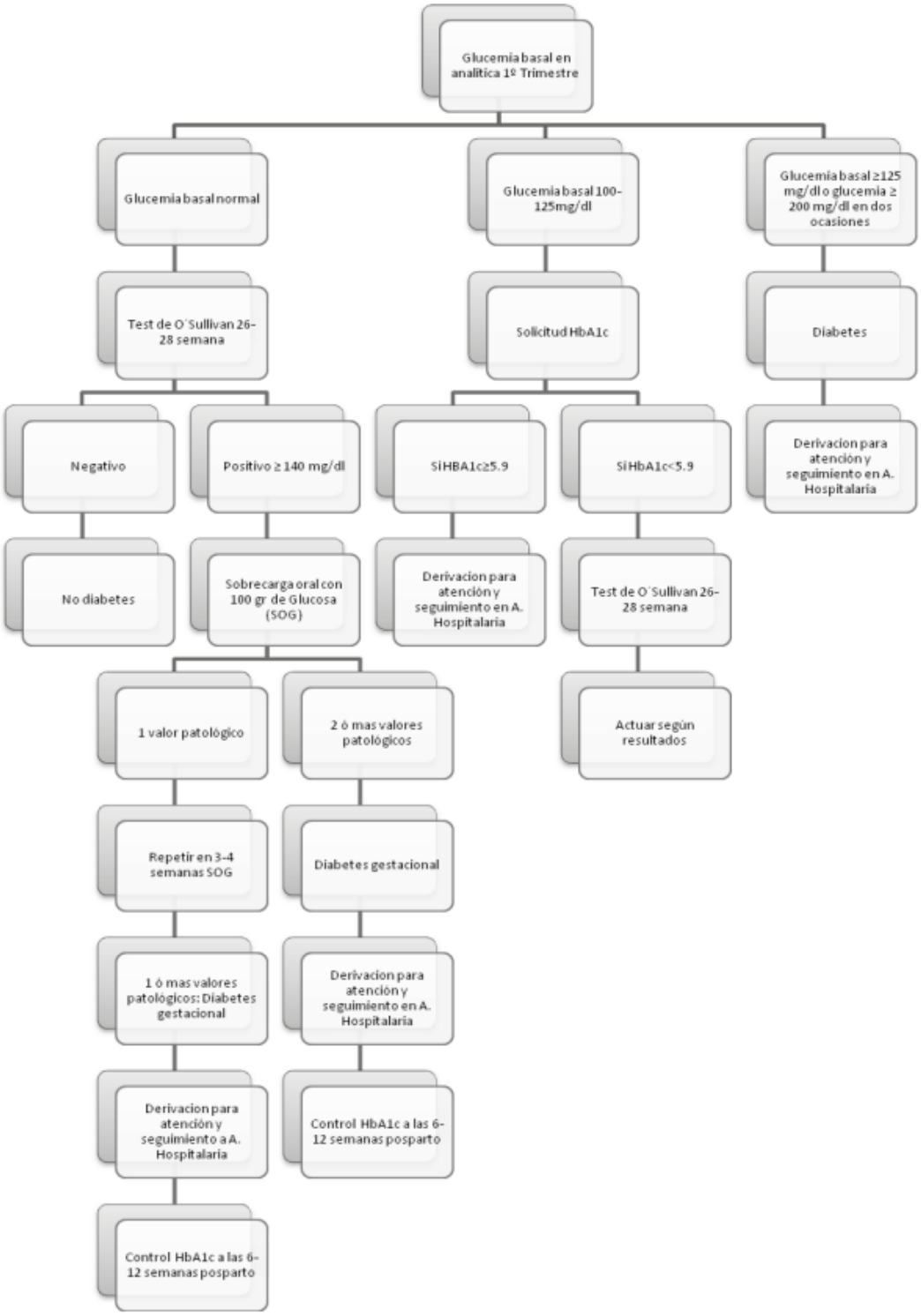

Figura 7. Algoritmo del SCS para el cribado de diabetes gestacional en gestantes sin factores de riesgo. Fuente: [31]

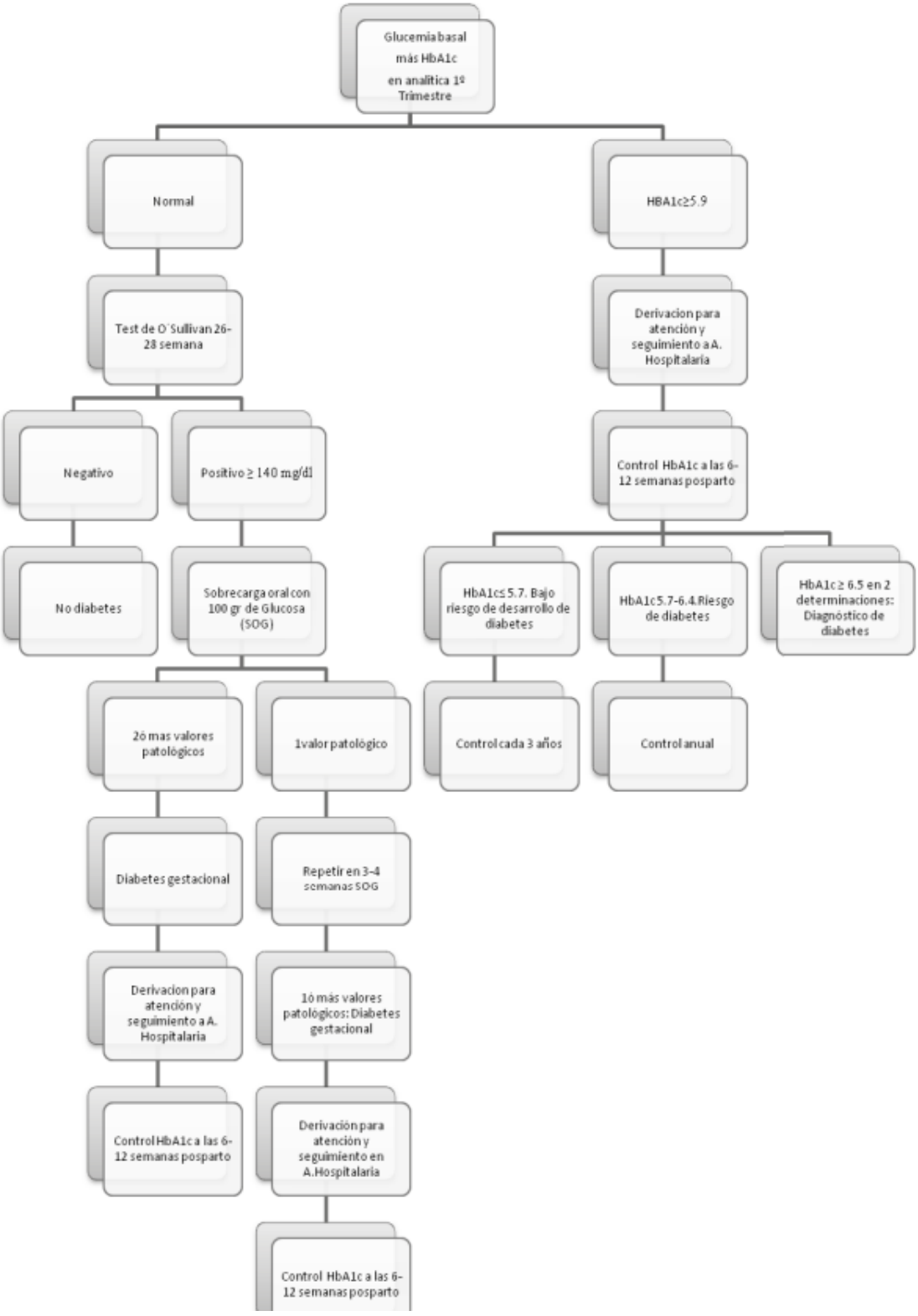

Figura 8. Algoritmo del SCS para el cribado de diabetes gestacional en gestantes con factores de riesgo. Fuente: [31]

Para intentar reducir al máximo el desarrollo de la macrosomía fetal, obtener una ganancia ponderal adecuada de la embarazada y evitar el riesgo de cetosis se recomienda como objetivo mantener la glucemia dentro de valores lo más próximos posibles a la normalidad [21,22,26]:

- Glucemia basal capilar: 70-95 mg/dl.
- Glucemia posprandial (1ª hora) capilar: 90-140 mg/dl.
- Glucemia posprandial (2ª hora) capilar: <120 mg/dl.
- HbA1c: <6%.
- Ausencia de cetonuria e hipoglucemia.

Finalmente, una vez concluido el embarazo, es necesario reevaluar a las mujeres con antecedentes de DMG para descartar la persistencia de alteración en el metabolismo de hidratos de carbono. Se recomienda la medición de la glucosa plasmática en ayunas durante 24 a 72 horas después del parto para descartar la hiperglucemia en curso [30]. En caso de glicemia basal > 126 mg/dl o al azar > 200 mg/dl nos encontramos ante diagnóstico de diabetes y requerirá tratamiento en endocrinología [28,30].

1.3.7. Tratamiento

Los resultados fetales y maternos están directamente correlacionados con el grado de control glucémico materno [15]. El tratamiento de la DMG es eficaz para reducir la macrosomía, el tamaño para la edad gestacional, la distocia de hombros y la preeclampsia/trastornos hipertensivos del embarazo y con ello también las complicaciones maternas [22,28]. La reducción del riesgo de estos resultados es en general grande, el número necesario para tratar es bajo y la calidad de la evidencia es adecuada, lo que justifica el tratamiento de la DMG [28].

Las medidas para reducir el riesgo de diabetes gestacional incluyen la modificación de la dieta, la actividad física [22] y tratamiento farmacológico en caso de ser necesario [15]. Las modificaciones del estilo de vida (p. ej., terapia nutricional médica, ejercicio, control del peso) se utilizan como terapia de primera línea tras el diagnóstico de DMG [15,22,25]. Las medidas de estilo de vida por sí solas pueden ser suficientes en muchas mujeres para mantener la normoglucemia (aproximadamente el 70%-85%) [22].

Tratamiento dietético

La dieta será normocalórica, no restrictiva, excepto en embarazo con obesidad importante, en el que se puede indicar una cierta restricción calórica, evitando la aparición de cetonuria [18,21]. La distribución de nutrientes consistirá en aporte de hidratos de carbono (40-50%), proteínas (20%) y grasas de predomino monoinsaturado (30-40%), reduciendo la ingesta de grasas saturadas por debajo de un 7% [21], repartida en 3 comidas diarias y 2-4 tentempiés para evitar hipoglucemias en ayunas e hiperglucemias postprandiales [15]. También es recomendable una ingesta abundante

de fibra vegetal en forma de fruta y vegetales frescos [21,22]. La pérdida de peso en el embarazo generalmente no se recomienda, aunque existe controversia con respecto a mujeres obesas. La obesidad materna empeora la intolerancia a la glucosa. Además, la DMG y la obesidad se asocian independientemente a complicaciones en el embarazo (macrosomía, preeclampsia) y su combinación tiene un mayor impacto que cualquiera de los trastornos por separado [21].

Ejercicio físico

Se aconseja la realización de ejercicio moderado durante un mínimo de 30 minutos diarios, como puede ser caminar deprisa o bien, una hora de paseo diaria [18,21]. Si al final de la gestación existen limitaciones físicas para realizarlo, deberían practicarse al menos 10 minutos de ejercicios en sedestación después de las 3 comidas [21]. Un metaanálisis reciente sugirió que la actividad física en el embarazo proporcionaba un ligero efecto protector contra el desarrollo de la DMG [15,22], ya que el ejercicio físico incrementa el consumo de glucosa y favorece la sensibilidad a la insulina.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento adicional es necesario en alrededor del 15-20% de diabetes gestacionales. Aquellas mujeres que no consigan mantenerse dentro de los objetivos de buen control con el tratamiento dietético y la realización de ejercicio precisarán tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales o con insulina, siendo de elección esta última [15,18,21,25]. También podría valorarse en el caso de sospecha de macrosomía fetal sugestiva de hiperinsulinismo intraútero [18,21].

Aunque hay varios estudios que describen resultados perinatales satisfactorios en gestantes con DMG tratadas con glibenclamida o metformina (ambos antidiabéticos orales), la insulina es el fármaco que ha demostrado de forma más consistente la reducción de la morbilidad maternofetal cuando se añade al tratamiento nutricional, siendo por tanto el tratamiento de elección [18,21]. La insulina puede proporcionar un control glucémico estricto, no atraviesa la placenta y tiene un amplio historial de seguridad. Por su parte, los antidiabéticos orales no se suelen recomendar durante la gestación, reservando su uso para casos individualizados [22]. Tanto la glibenclamida como la metformina atraviesan la placenta, y aunque no se han asociado a un mayor riesgo de defectos anatómicos al nacimiento, se desconoce su seguridad a largo plazo en la descendencia [15,21]. Se reservan principalmente para las mujeres que rechazan la insulina o para las que la administración de insulina puede no ser segura. Muchos expertos siguen preocupados por la falta de datos de seguridad a largo plazo y los posibles efectos adversos en el desarrollo asociados a los hipoglucemiantes orales [22]. Entre los ADO, la metformina parece ser una mejor opción que la gliburida (glibenclamida) [15,22].

Finalmente, recomendamos que todas las mujeres que han tenido diabetes gestacional reciban asesoramiento sobre las medidas de estilo de vida para reducir el riesgo de diabetes tipo 2, la necesidad de planificar embarazos futuros y la necesidad de realizar exámenes regulares de detección de la diabetes, especialmente antes de cualquier embarazo futuro [30].

2. OBJETIVOS

Se plantean tres objetivos de estudio fundamentales:

1. Analizar la evolución de los parámetros del eje somatotropo (GH/IGF1/IGFBP1/IGFBP3) durante las fases tempranas de la gestación (primer y segundo trimestre).
2. Analizar la relación de dichos parámetros y sus cambios con las modificaciones en la resistencia a la insulina en las fases tempranas de la gestación.
3. Analizar el valor de dichos parámetros en el primer y segundo trimestre de la gestación, así como sus cambios para predecir el riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población a estudio

La muestra del estudio se extrajo de una población incluida en un estudio previo diseñado para establecer los umbrales de referencia de los parámetros de la función tiroidea en la población gestante de nuestra área geográfica. El reclutamiento original se realizó durante el año 2016. La población estuvo constituida por mujeres embarazadas sanas que recibieron atención de su embarazo en las consultas de atención primaria del área IV de Cantabria. Los criterios de inclusión fueron edad ≥18 años, primera visita dentro del primer trimestre de la gestación, ausencia de trastornos funcionales tiroideos y ausencia de enfermedades crónicas (incluida la diabetes). Los criterios de exclusión fueron, haber recibido tratamiento de fertilidad o tratarse de una gestación múltiple. Se invitó a todas las participantes a proporcionar muestras de sangre y orina en cada uno de los trimestres de gestación y a rellenar una encuesta sobre aspectos sociodemográficos.

La muestra inicial incluía un total de 664 mujeres embarazadas. Se excluyeron 48 mujeres que sufrieron un aborto espontáneo, 93 porque se detectaron alteraciones en los parámetros de la función tiroidea y 55 porque una de las muestras de los dos primeros trimestres no estaba disponible. Por lo tanto, un total de 468 mujeres embarazadas sin diabetes pregestacional constituyeron nuestra muestra final de estudio. De esa muestra, identificamos a todas las mujeres a las que se les diagnosticó DG en el segundo trimestre: n=40 (8,5%), y de la misma muestra del estudio, seleccionamos un subgrupo de controles emparejados por IMC, edad, gestaciones anteriores y tiempo de muestreo (diferencia no superior a tres meses). Por último, se excluyeron 12 mujeres embarazadas con DG porque no pudimos identificar controles emparejados, por lo que la muestra final del estudio estaba formada por 28 mujeres embarazadas con DMG y 45 sin DMG (controles). El número de controles se calculó para mantener una proporción superior a 1,5 controles por cada caso de DG [32, 33].

3.2. Recogida de datos y biomarcadores

Mediante un cuestionario estructurado y la revisión de las historias clínicas, se recogió

información sobre la edad materna, el peso en el primer y segundo trimestre, la altura, los antecedentes obstétricos y el hábito de fumar. El IMC en el primer y segundo trimestre se calculó como el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado. La DMG se diagnosticó según el protocolo habitual de nuestro servicio de salud. Este protocolo consiste en un cribado universal en dos pasos: una prueba de sobrecarga oral sin ayuno con 50 g de glucosa en todas las embarazadas y si el valor de glucemia a la hora es ≥ 140 mg/dl, se realizó una prueba diagnóstica consistente en una sobrecarga oral de glucosa de 100 g con determinación de glucemia en ayunas y a las 1, 2 y 3 horas después. Se definió como resultado positivo tener dos o más valores por encima de los umbrales establecidos según los criterios de la ADA (NDDG): en ayunas ≥ 105 mg/dl; a la 1-h, ≥ 190 mg/dl; a las 2-h, ≥ 165 mg/dl; y a las 3-h, ≥ 145 mg/dl [34].

Las muestras de sangre se tomaron a las 8:00 horas en ayunas entre las semanas 10-12 del primer trimestre y entre las semanas 24-26 del segundo. Todas las muestras se centrifugaron inmediatamente y el suero resultante se congeló a -80°C hasta su análisis. Para el análisis de GH, IGF1, IGFBP1 e IGFBP3, las muestras de suero se descongelaron al mismo tiempo en 2020. Las determinaciones de GH, IGF1 e IGFBP3 se realizaron mediante inmunoensayo específico automatizado (inmunoquimioluminiscencia) tipo sándwich con doble anticuerpo. GH e IGFBP3 de manera automatizada en un IMMULITE 2000 (Siemens); IGF-1 de manera automatizada en un Liaison XL (DiaSorin, Italy). IGFBP1 se determinó mediante un ELISA (enzyme Immunoassay with two specific antibodies) de Mediagnost (Germany). La sensibilidad analítica fue de 0,055 ng/ml; No muestra reactividad cruzada el ensayo con IGFBP2 o IGFBP3. Reproductibilidad intra e interensayo <7%. La glucosa se determinó de manera automatizada (determinación espectrofotométrica basada en la reacción de la glucosa oxidasa) en un AtellicaTM CH Analyzer de Siemens Healthcare GmbH, Germany). La insulina se determinó mediante un inmunoensayo automatizado en un analizador Atellica IM (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc, Newark, DE, EE.UU.). La sensibilidad analítica fue de 0,3 mIUI/l. La reproducibilidad intra-ensayo del método fue <1,8% y la reproducibilidad inter-ensayo fue <3,6%. Todos los ensayos se realizaron sin conocimiento del estado de los casos y controles.

Utilizamos el cálculo del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) para evaluar tanto la resistencia a la insulina (HOMA-IR), según la fórmula: insulina plasmática en ayunas (µU/ml) x glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)/22,5, como la función de las células beta (HOMA-β), según la fórmula 20 x insulina en ayunas (µU/ml)/glucosa plasmática en ayunas (mmol/l)-3,5 en cada trimestre. Consideramos como HOMA-IR alto aquellos valores ≥ percentil 70 (p70).

3.3. Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como porcentajes, y se utilizó la prueba de $\chi^{2\ test}$ para las comparaciones entre grupos. Las variables continuas se resumen como la media ± desviación estándar (DE) o la mediana (rango intercuartílico), y las comparaciones entre los casos de DMG y los controles se realizaron mediante la prueba t de Student en los casos de distribución normal o la prueba U de Mann-Whitney cuando procedía. Para las comparaciones intragrupo del primer y segundo trimestre, se utilizó la prueba T de muestras relacionadas o la prueba de de Wilcoxon cuando fue apropiado. La correlación

entre los niveles de GH, IGF1, IGFBP1 e IGFBP3 con la edad, el IMC en cada trimestre y el HOMA-IR como variables continuas se estimó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se utilizó un análisis de regresión logística multivariante para calcular la fuerza de las asociaciones. Los niveles de GH, IGF1, IGFBP1 e IGFBP3 se categorizaron de forma dicotómica (valores altos frente a bajos) según la mediana y las odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) ajustados por el hábito tabáquico, el índice de masa corporal (IMC) y la edad para un HOMA-IR ≥ p70 y ajustados por el hábito tabáquico para la DMG. Además, cuando se identificó una asociación significativa, se estimaron las tendencias de exposición-respuesta (gradiente biológico, patrón dosis-respuesta) mediante un modelo de regresión logística con todos los posibles factores de confusión y la categorización ordinal de las variables según tertiles.

El análisis estadístico se realizó con el paquete de software estadístico SPSS versión 22.0. El nivel de significación estadística se fijó en 0,05 y todas las pruebas fueron de dos colas. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria (CEIC: 2020-428). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada gestante.

4. RESULTADOS

Las características basales de las 73 gestantes incluidas en el estudio se muestran en la tabla 1, tanto en la cohorte total, como en los grupos diabetes gestacional (DMG) y no diabetes gestacional (no DMG). La edad media fue de 32,7± 5,1 años y el IMC 25,2±5,0 y 27,6±4,8 Kg/m2 en primer y segundo trimestre respectivamente sin diferencia significativas entre los grupos. La única diferencia significativa se observó en el hábito tabáquico con un mayor porcentaje de gestantes fumadoras en el grupo DMG (25%) frente al grupo no-DMG (6,7%), p=0,038.

Tabla 1. Características basales de las participantes en el estudio.

Variable	**Total** (n=73)	**DM Gestacional** (n=28)	**No DM Gestacional** (n=45)	**Valor de la p**
Edad (años) (media±SD)	32,7± 5,1	32,8±5,5	32,7±4,9	0,937
IMC (kg/m^2) (media±SD)				
Primer Trimestre	25,2±5,0	25,4±5,6	25,1±4,8	0,851
Segundo Trimestre	27,6±4,8	27,9±5,0	27,4±4,6	0,704
Origen/etnia				
Caucásicas	70 (95,9%)	28 (100%)	42 (93,3%)	
Africanas	1 (1,4%)		1 (2,2%)	0,565
Hispanas	2 (2,7%)		2 (4,4%)	
Gestaciones previas				
Ninguna, n (%)	28 (38,4%)	10 (35,7%)	18 (40,0%)	
1, n (%)	30 (41,1%)	12 (42,9%)	18 (40,0%)	0,935
+1, n (%)	15 (20,5%)	6 (21,4%)	9 (20,0%)	
Tabaco				

Sí	10 (13,7%)	7 (25,0%)	3 (6,7%)	**0,038**
No	63 (86,3%)	21 (75,0%)	42 (93,3%)	
Edad gestacional (semanas) (media±SD)				
Primer Trimestre	10,37±0,77	10,43±0,57	10,33±0,88	0,262
Segundo Trimestre	25,09±1,45	25,18±1,39	25,04±1,50	0,623

[1]La comparación entre grupos realizada mediante χ^2 (variables categóricas) o t-test de Student si la distribución fue normal o test de la U de Mann-Whitney si la distribución fue no normal (variables continuas)

En lo que respecta al comportamiento de los componentes del eje somatotropo analizados en la muestra total, identificamos un descenso de GH entre el primer y segundo trimestre mientras que tanto IGF1 como sus proteínas transportadoras, IGFBP1 e IGFBP3, mostraron un incremento con el avance de la gestación, siendo todos los cambios estadísticamente significativos (Tabla 2).

Tabla 2. Evolución de los parámetros entre el primer y el segundo trimestre de la gestación.

Variante	Primer Trimestre	Segundo Trimestre	Valor de la p
GH (ng/ml) (media±SD)	2,5±2,4	0,6±1,5	<0,001
IGF1 (ng/ml) (media±SD)	153,9±36,6	212,9±67,7	<0,001
IGFBP1 (ng/ml) (media±SD)	53,8±34,3	98,0±43,2	<0,001
IGFBP3 (ng/ml) (media±SD)	4373,3±716,6	5159,9±962,3	<0,001
Glucosa (mmol/l) (media±SD)	78,6±6,9	80,5±11,7	0,400
Insulina (µU/mL) (media±SD)	8,3±4,5	11,1±10,1	0,001
HOMA-IR (media±SD)	1,6±0,9	2,3±2,5	0,006
HOMA-β (%) (media±SD)	223,3±144,2	288,2±262,0	0,039

[2]Comparación de muestras emparejadas entre trimestres realizada con el test de Wilcoxon

Cuando comparamos el comportamiento de los péptidos a estudio en función de la presencia o no de diabetes gestacional no identificamos diferencias significativas salvo que las gestantes con diabetes gestacional presentaron en el segundo trimestre unos niveles de GH más bajos (0,2±0,2 Vs 0,9±1,9, p=0,001) y unos niveles más elevados de IGF1 (236,9±65,7 Vs 198,5±65,5, p=0,032), Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros en población total, grupo de control (no diabetes gestacional) y casos (diabetes gestacional).

Variables	DM Gestacional (n=28)	No DM Gestacional (n=45)	Valor de la p
Primer Trimestre GH (ng/ml), media (SD)	1,98±1,9	2,8±2,6	0,257
Primer Trimestre GH (ng/ml), mediana (IQR)	1,0 (0,4-3,7)	2,01 (0,5-4,5)	
Segundo Trimestre GH (ng/ml), media (SD)	0,2±0,2	0,9±1,9	**0,001**
Segundo Trimestre GH (ng/ml), mediana (IQR)	0,07 (0,05-0,1)	0,2 (0,1-1,05)	
Primer Trimestre IGF1 (ng/ml), media (SD)	152,3±44,2	154,8±31,6	0,731
Primer Trimestre IGF1 (ng/ml), mediana (IQR)	152,2 (127,8-182,0)	154,3 (131,8-175,8)	
Segundo Trimestre IGF1 (ng/ml), media (SD)	236,9±65,7	198,5±65,5	**0,032**
Segundo Trimestre IGF1 (ng/ml), mediana (IQR)	242,2 (175,6-280,3)	193,0 (139,7-254,7)	
Primer Trimestre IGFBP1 (ng/ml), media (SD)	53,9±37,3	53,7±32,7	0,695
Primer Trimestre IGFBP1 (ng/ml), mediana (IQR)	41,8 (26,6-60,4)	47,6 (26,5-72,9)	
Segundo Trimestre IGFBP1 (ng/ml), media (SD)	90,3±38,6	102,9±45,6	0,205
Segundo Trimestre IGFBP1 (ng/ml), mediana (IQR)	90,2 (57,7-130,0)	121,2 (61,6-130,0)	

Primer Trimestre IGFBP3 (ng/ml), media (SD)	4412,9±799,3	4348,7±668,3	0,510
Primer Trimestre IGFBP3 (ng/ml), mediana (IQR)	4455,0 (3950,0-5032,5)	4320,0 (4035,0-4700,0)	
Segundo Trimestre IGFBP3 (ng/ml), media (SD)	5222,9±1007,4	5120,7±942,6	0,847
Segundo Trimestre IGFBP3 (ng/ml), mediana (IQR)	5200,0 (4467,5-5822,5)	5030,0 (4585,0-5715,0)	
Primer Trimestre Glucosa (mmol/l), media (SD)	4,3±0,4	4,4±0,4	0,135
Primer Trimestre Glucosa (mmol/l), mediana (IQR)	4,3 (4,0-4,5)	4,4 (4,1-4,7)	
Segundo Trimestre Glucosa (mmol/l), media (SD)	4,6±0,9	4,4±0,4	0,181
Segundo Trimestre Glucosa (mmol/l), mediana (IQR)	4,4 (4,2-4,9)	4,4 (4,05-4,5)	
Primer Trimestre Insulina (µU/mL), media (SD)	7,8±3,9	8,5±4,8	0,457
Primer Trimestre Insulina (µU/mL), mediana (IQR)	6,3 (4,4-10,9)	7,6 (5,4-9,9)	
Segundo Trimestre Insulina (µU/mL), media (SD)	11,2±6,9	11,1±11,7	0,266
Segundo Trimestre Insulina (µU/mL), mediana (IQR)	9,9 (8,05-12,1)	9,1 (5,9-11,2)	
Primer Trimestre HOMA-IR, media (SD)	1,5±0,8	1,7±1,03	0,380
Primer Trimestre HOMA-IR, mediana (IQR)	1,2 (0,8-2,07)	1,5 (0,9-2,1)	
Segundo Trimestre HOMA-IR, media (SD)	2,5±2,7	2,2±2,4	0,166
Segundo Trimestre HOMA-IR, mediana (IQR)	1,8 (1,6-2,5)	1,7 (1,1-2,2)	
Primer Trimestre HOMA-β (%), media (SD)	234,5±151,9	216,5±140,6	0,646
Primer Trimestre HOMA-β (%), mediana (IQR)	229,4 (113,5-278,3)	173,2 (126,2-278,9)	
Segundo Trimestre HOMA-β (%), media (SD)	277,5±265,2	295,03±262,8	0,432
Segundo Trimestre HOMA-β (%), mediana (IQR)	195,1 (146,7-258,9)	220,1 (147,9-360,1)	

[3]Comparación entre grupos realizada con el test de la U de Mann-Whitney

A continuación, analizamos si los cambios de los diferentes componentes del eje somatotropo durante las fases tempranas de la gestación, pudieran asociarse con el riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Tras categorizar el cambio entre el primer y segundo trimestre en alto y bajo en función de la mediana identificamos que las gestantes con un mayor incremento de los niveles de IGF1 mostraron un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional: ORa 3,71 (IC95% 1,20-11,52), Tabla 4.

Tabla 4. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de diabetes (medianas).

		NO DIABETES	DIABETES				
Cambios de las variables	**Puntos de corte**	**N=45**	**N=28**	**OR cruda**	**(IC 95%)**	**OR ajustada**	**(IC 95%)**
Cambio en GH (ng/ml)							
Alto (referencia)	1,22+	23	13	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=1,21	22	15	1,21	0,47 - 3,10	1.185	0,44 - 3,21
Cambio en IGF1 (ng/ml)							
Bajo (referencia)	<= 52,70	27	8	1,00	-	1,00	-
Alto	52,71+	18	18	3,380	1,21 - 9,40	3,710	**1,20 - 11,52**
Cambio en IGFBP1 (ng/ml)							
Alto (referencia)	42,81+	25	11	1,00	-	1,00	-
Bajo	<= 42,80	20	17	1,930	0,74 - 5,04	2,060	0,75 - 5,62
Cambio en IGFBP3 (ng/ml)							
Alto (referencia)	691,00+	23	12	1,00	-	1,00	-
Bajo	<= 690,00	22	16	1,390	0,54 - 3,60	1,320	0,48 - 3,59

[4]OR ajustada por edad materna, IMC y hábito tabáquico

Para profundizar en los hallazgos anteriores, al categorizar a las gestantes en tertiles identificamos un patrón dosis-respuesta entre el incremento de IGF1 y el riesgo de desarrollar diabetes gestacional como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de diabetes (tertiles).

		NO DIABETES	DIABETES				
Cambios de las variables	**Puntos de corte**	**N=45**	**N=28**	**OR cruda**	**(IC 95%)**	**OR ajustada**	**(IC 95%)**
Cambio en GH (ng/ml)							
Alto (referencia)	2,05+	14	10	1,00	-	1,00	-
Medio	0,61 - 2,04	17	8	0,66	0,20 - 2,12	0,58	0,16 - 2,05
Bajo	<= 0,60	14	10	1,00	0,32 - 3,15	0,85	0,25 - 2,97
Tendencia lineal p				1,000		0,840	
Cambio en IGF1 (ng/ml)							
Bajo (referencia)	<= 24,40	19	5	1,00	-	1,00	-
Medio	24,41 - 88,70	14	10	2,71	0,76 - 9,73	3,84	0,91 - 16,20
Alto	88,71+	12	11	3,48	0,97 - 12,53	4,68	1,06 - 20,68
Tendencia lineal p				0,058		**0,046**	
Cambio en IGFBP1 (ng/ml)							
Alto (referencia)	64,03+	17	7	1,00	-	1,00	-
Medio	21,41 - 64,02	16	9	1,37	0,41 - 4,54	1,14	0,31 - 4,16
Bajo	<= 21,40	12	12	2,43	0,74 - 7,98	2,38	0,69 - 8,13
Tendencia lineal p				0,140		0,170	
Cambio en IGFBP3 (ng/ml)							
Alto (referencia)	1001,00+	16	8	1,00	-	1,00	-
Medio	441,00 - 1000,00	14	9	1,28	0,39 - 4,24	1,45	0,40 - 5,31
Bajo	<= 440,00	15	11	1,47	0,46 - 4,64	1,70	0,50 - 5,79
Tendencia lineal p				0,520		0,400	

[5]OR ajustada por edad materna, IMC y hábito tabáquico

Por último, analizamos si esta relación entre los cambios de IGF1 y el riesgo de diabetes gestacional pudiera venir mediada por su influencia sobre los cambios a la sensibilidad a la insulina que se producen durante la gestación. Sin embargo, como se muestra en la tabla 6 expresado en medianas o en la tabla 7 en tertiles, ninguno de los cambios en los parámetros del eje somatotropo, incluido los de IGF1, se asociaron con los cambios a la sensibilidad a la insulina en esta fase de la gestación.

Tabla 6. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (medianas).

		HOMA-IR bajo	HOMA-IR alto				
Cambios en las variables	**Puntos de corte**	**N=49**	**N=23**	**OR cruda**	**(IC 95%)**	**OR ajustada**	**(IC 95%)**
Cambio en GH (ng/ml)							
Alto (referencia)	1,22+	28	8	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=1,21	21	15	2,5	0,89 - 6,99	2,05	0,62 - 6,80
Cambio en IGF1 (ng/ml)							
Bajo (referencia)	<=52,70	26	9	1,00	-	1,00	-
Alto	52,71+	22	13	1.707	0,61 - 4,74	0,83	0,23 - 2,95
Cambio en IGFBP1							

(ng/ml)							
Alto (referencia)	42,81+	24	11	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=42,80	25	12	1,05	0,39 - 2,82	0,84	0,25 - 2,81
Cambio en IGFBP3 (ng/ml)							
Alto (referencia)	691,00+	26	8	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=690,00	23	15	2,12	0,76 - 5,91	1,91	0,57 - 6,34

[6]OR ajustada por edad materna, IMC y hábito tabáquico

Tabla 7. Relación cambios variables entre primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (tertiles).

		HOMA-IR bajo	HOMA-IR alto				
Cambios en las variables	**Puntos de corte**	**N=49**	**N=23**	**OR cruda**	**(IC 95%)**	**OR ajustada**	**(IC 95%)**
Cambio en GH (ng/ml)							
Alto (referencia)	2,05+	17	7	1,00	-	1,00	-
Medio	0,61 - 2,04	18	7	0,94	0,27 - 3,26	0,47	0,098 - 2,21
Bajo	<=0,60	14	9	1,56	0,46 - 5,26	1,13	0,24 - 5,20
Tendencia lineal p				0,469		0,825	
Cambio en IGF1 (ng/ml)							
Bajo (referencia)	<=24,40	17	7	1,00	-	1,00	-
Medio	24,41 - 88,70	19	5	0,64	0,17 - 2,39	0,29	0,05 - 1,55
Alto	88,71+	12	10	2,02	0,60 - 6,83	0,71	0,14 - 3,54
Tendencia lineal p				0,252		0,771	
Cambio en IGFBP1 (ng/ml)							
Alto (referencia)	64,03+	19	5	1,00	-	1,00	-
Medio	21,41 - 64,02	15	9	2,28	0,63 - 8,25	3,53	0,74 - 16,89
Bajo	<=21,40	15	9	2,28	0,63 - 8,25	2,37	0,52 - 10,80
Tendencia lineal p				0,219		0,55	
Cambio en IGFBP3 (ng/ml)							
Alto (referencia)	1001,00+	18	5	1,00	-	1,00	-
Medio	441,00 - 1000,00	16	7	1,57	0,42 - 5,96	1,39	0,28 - 6,95
Bajo	<=440,00	15	11	2,64	0,75 - 9,30	3,33	0,73 - 15,13
Tendencia lineal p				0,126		0,111	

[7]OR ajustada por edad materna, IMC y hábito tabáquico

También analizamos la relación de cada uno de los parámetros de forma individual con la sensibilidad a la insulina en cada trimestre. En este caso, sólo unos niveles elevados de IGFPB3 en el primer trimestre y bajos de IGFBP1 en el segundo se asociaron con un mayor riesgo de presentar un HOMA-IR superior al percentil 70 en ese momento del embarazo (tabla 8). Tras categorizar en tertiles el único parámetro que mostró un patrón dosis-respuesta fueron los niveles de IGFBPP3 en el primer trimestre (tabla 9).

Tabla 8. Relación de los valores individuales de las variables en el primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (medianas).

		HOMA-IR bajo	HOMA-IR alto				
Variables	**Puntos de corte**	**N=48 (1T) N=49 (2T)**	**N=24 (1T) N=23 (2T)**	**OR cruda**	**(IC 95%)**	**OR ajustada**	**(IC 95%)**
Primer Trimestre GH (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	1,741+	25	10	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=1,740	23	14	1,52	0,57 - 4,09	1,19	0,38 - 3,77
Primer Trimestre IGF1 (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	152,91+	24	12	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=152,90	24	12	1,00	0,37 - 2,66	0,93	0,29 - 2,95
Primer Trimestre IGFBP1 (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	45,81+	29	7	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=45,80	19	17	3,71	1,29 - 10,63	2,74	0,80 - 9,37
Primer Trimestre IGFBP3 (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	4351+	19	17	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=4350	29	7	0,27	0,09 - 0,77	0,15	**0,04 - 0,60**
Segundo Trimestre GH (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	0,114+	27	8	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=0,113	22	15	2,30	0,82 - 6,42	1,42	0,40 - 5,05
Segundo Trimestre IGF1 (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	248,11+	11	12	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=248,10	38	10	0,24	0,07 - 0,87	0,29	0,07 - 1,29
Segundo Trimestre IGFBP1 (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	110,41+	30	5	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=110,40	19	18	5,68	1,81 - 17,87	3,76	**1,007 - 14,06**
Segundo Trimestre IGFBP3 (ng/ml) Mediana							
Alto (referencia)	5091+	24	11	1,00	-	1,00	-
Bajo	<=5090	25	12	1,05	0,39 - 2,82	1,08	0,32 - 3,64

[8]Se consideró un HOMA-IR alto los valores superiores al p70 de su distribución (≥1,90 1T y ≥2,28 2T). OR ajustada por edad materna, IMC y hábito tabáquico.

Así en términos de tertiles (Tabla 9) se observaba claramente que a medida que aumentaban los niveles de IGFBP3 (1T), aumentaba el riesgo de HOMA-IR alto y por tanto, mayor riesgo de presentar resistencia a la insulina, siendo este riesgo con OR ajustada de 6.84 en el tertil medio y duplicándose en el tertil alto con OR ajustada de 12.89, p=0.012.

Tabla 9. Relación de los valores individuales de las variables en el primer y segundo trimestre y riesgo de HOMA-IR alto (tertiles).

Variables	Puntos de corte	HOMA-IR bajo N=48 (1T) N=49 (2T)	HOMA-IR alto N=24 (1T) N=23 (2T)	OR cruda	(IC 95%)	OR ajustada	(IC 95%)
Primer Trimestre GH (ng/ml)							
Tertiles							
Alto (referencia)	3,101+	16	7	1,00	-	1,00	-
Medio	0,719-3,1	19	5	0,60	0,16 - 2,27	0,26	0,046 - 1,42
Bajo	<=0,718	13	12	2,11	0,64 - 6,90	1,49	0,35 - 6,33
Tendencia lineal p				0,188		0,394	
Primer Trimestre IGF1 (ng/ml)							
Tertiles							
Bajo (referencia)	<=135,50	18	6	1,00	-	1,00	-
Medio	135,51 - 171,00	16	8	1,50	0,43 - 5,26	1,85	0,40 - 8,49
Alto	171,01+	14	10	2,14	0,63 - 7,33	3,71	0,75 - 18,43
Tendencia lineal p				0,224		0,108	
Primer Trimestre IGFBP1 (ng/ml)							
Tertiles							
Alto (referencia)	60,61+	20	3	1,00	-	1,00	-
Medio	35,21 - 60,60	17	8	3,14	0,72 - 13,73	2,92	0,60 - 14,12
Bajo	<=35,20	11	13	7,88	1,84 - 33,76	3,71	0,71 - 19,30
Tendencia lineal p				0,004		0,123	
Primer Trimestre IGFBP3 (ng/ml)							
Tertiles							
Bajo (referencia)	<=4110	20	4	1,00	-	1,00	-
Medio	4111 - 4640	15	9	3,00	0,77 - 11,63	6,84	1,01 - 46,38
Alto	4641+	13	11	4,23	1,11 - 16,17	12,89	1,70 - 97,95
Tendencia lineal p				0,036		**0,012**	
Segundo Trimestre GH (ng/ml)							
Tertiles							
Alto (referencia)	0,332+	18	5	1,00	-	1,00	-
Medio	0,077 - 0,331	17	6	1,27	0,33 - 4,95	1,49	0,31 - 7,27
Bajo	<=0,076	14	12	3,09	0,88 - 10,83	1,79	0,37 - 8,63
Tendencia lineal p				0,068		0,467	
Segundo Trimestre IGF1 (ng/ml)							
Tertiles							
Bajo (referencia)	<=170,00	19	5	1,00	-	1,00	-
Medio	170,01 - 248,10	19	5	1,00	0,25 - 4,03	0,83	0,16 - 4,41
Alto	248,11+	11	12	4,14	1,15 - 14,92	2,86	0,61 - 13,31
Tendencia lineal p				0,025		0,142	
Segundo Trimestre IGFBP1 (ng/ml)							
Tertiles							
Alto (referencia)	130,01+	10	2	1,00	-	1,00	-
Medio	72,81 - 130,00	25	10	2,00	0,37 - 10,80	3,30	0,48 - 22,74

Bajo	<=72,80	14	11	3,93	0,71 - 21,75	2,37	0,34 - 16,73
Tendencia lineal p				0,083		0,528	
Segundo Trimestre IGFBP3 (ng/ml) Tertiles							
Bajo (referencia)	<=4780	15	10	1,00	-	1,00	-
Medio	4781 - 5440	17	7	0,62	0,19 - 2,03	0,43	0,096 - 1,89
Alto	5441+	17	6	0,53	0,15 - 1,81	0,64	0,14 - 2,80
Tendencia lineal p				0,300		0,545	

[9] Se consideró un HOMA-IR alto los valores superiores al p70 de su distribución (≥1,90 1T y ≥2,28 2T). OR ajustada por edad materna, IMC y hábito tabáquico.

Finalmente, analizamos la correlación entre los niveles de GH, IGF1, IGFBP1 e IGFBP3 con el IMC en cada trimestre. Se identificó una correlación negativa entre los niveles de IGFBP1 y el IMC de las gestantes tanto en el primer como en el segundo trimestre de la gestación (tabla 10).

Tabla 10. Análisis de correlación bivariada de Spearman entre los parámetros del eje somatotropo y el IMC en primer y segundo trimestre.

	Primer Trimestre		Segundo Trimestre	
	r	p	r	p
GH	-0,145	0,220	-0,287	0,014
IGF1	-0,092	0,442	0,170	0,154
IGFBP1	**-0,456**	**<0,001**	**-0,326**	**0,005**
IGFBP3	0,010	0,930	-0,019	0,875

5. DISCUSIÓN

5.1. Comportamiento de los componentes del eje somatotropo en el embarazo normal.

En nuestro estudio, observamos importantes cambios en los diferentes parámetros analizados del eje somatotropo entre el primer y el segundo trimestre de la gestación, habiendo encontrado como hallazgo llamativo una asociación entre el incremento de los valores de IGF1 y un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

El embarazo humano se caracteriza por un cambio dinámico en diversas funciones metabólicas [35]. El eje somatotropo ejerce un papel esencial en la regulación de estos cambios que tienen lugar durante el embarazo [8]. En un embarazo normal se puede constatar, al igual que se objetivó en nuestro estudio, que los niveles séricos de GH disminuyen progresivamente hasta llegar a niveles casi indetectables durante la segunda mitad del embarazo [8,35,36]. Esto se produce de forma paralela al incremento de la secreción por parte de la placenta de un antígeno sérico similar a la GH conocido como hormona de crecimiento placentario humano (pGH) [8,11,35,36]. La pGH

codificada por una variante del gen de la GH (GH-V) en el cromosoma 17, se expresa en las capas de sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos extravellosos de la placenta humana [37,38]. La pGH es detectable en el compartimento fetal, en la sangre del cordón umbilical y el líquido amniótico [37]. Un estudio transversal de la fisiología de la GH en mujeres embarazadas reveló que en las primeras etapas del embarazo (hasta las 15 semanas de amenorrea) la GH hipofisaria es la principal forma presente en la circulación materna, mostrando un perfil de concentración sérica de 24 horas altamente pulsátil [38]. Desde las 10-20 semanas hasta el término, la pGH reemplaza gradualmente a la GH hipofisaria, que se vuelve indetectable [8,11,36,37,38,39]. A diferencia de la GH hipofisaria, el perfil de concentración sérica de 24 horas de la pGH es básicamente no pulsátil [37,38]. Después de la eliminación de la placenta en una cesárea al final del embarazo, se produjo una rápida caída (en el plazo de 1 hora) de la concentración sérica de pGH, lo que confirma la vida media relativamente corta de la hormona y su origen placentario [36,37,38]. Asimismo, se observó una caída drástica de la pGH con el inicio del trabajo de parto que probablemente esté relacionada con los cambios en el flujo sanguíneo uteroplacentario y con una liberación de proteasas placentarias que se producen al comenzar el parto [38].

El comportamiento de los niveles de GH en nuestro estudio, con un descenso significativo entre el primer y el segundo trimestre de la gestación, nos hace pensar que, a pesar de que la pGH y la GH de origen hipofisario presentan un 96% de analogía en su secuencia [40] nuestro inmunoensayo es capaz de diferenciar entre las dos moléculas identificando de forma individualizada los niveles de GH de origen hipofisario.

La pGH se considera clave en la regulación de IGF1 [37,38,39]. De hecho, estudios transversales de un gran número de embarazos normales y patológicos realizados por diferentes grupos han revelado que los valores de IGF1 en el plasma materno se correlacionan con los valores correspondientes de pGH [38]. Además, la pGH se une con alta afinidad a los receptores de la GH y estimula la gluconeogénesis, la lipólisis y el anabolismo en los tejidos maternos e influye en el crecimiento fetal, el desarrollo placentario y la adaptación materna al embarazo. La mayoría de estas acciones se ejercen indirectamente mediante la regulación de los niveles de expresión materna de IGF1 [37,38].

La pGH no está regulada por la hormona liberadora de GH (GHRH), sino que responde de forma inversa a los niveles de glucosa e insulina en la circulación materna [37,38], asegurando la eliminación de glucosa al feto, al aumentar la disponibilidad de nutrientes para el feto, ya sea directa o indirectamente a través de la IGF1, habiéndose demostrado una correlación positiva entre la pGH y el peso fetal y neonatal [37]. Por tanto, la secreción de pGH está regulada in vitro e in vivo por la glucosa. La secreción de pGH es inhibida por la glucosa in vitro en explantes de placenta a término, así como en células de trofoblastos en cultivo (Patel et al., 1995) [38]. In vivo, las concentraciones de pGH disminuyeron durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral en mujeres con diabetes gestacional (Alsat et al., 1997; Chaignaud et al., 2000) [37,38]. Bjorklund et al. (1998) informaron de un aumento medio del 27% en la pGH durante un clamp hipoglucémico hiperinsulinémico en mujeres embarazadas con diabetes mellitus dependiente de la insulina. Estos resultados sugieren que el sincitiotrofoblasto, que está en contacto directo con la sangre materna y que expresa el principal transportador de

glucosa, Glut1, responde a las variaciones rápidas de los niveles de glucosa en la sangre materna modificando la secreción de pGH [37,38].

Por su parte, existe una disminución de los niveles de IGF1 consecutiva a la resistencia del hígado a la GH hipofisaria debido a la secreción fisiológica de estradiol durante el embarazo. Se sabe que los estrógenos inhiben la acción biológica de la GH sobre la fosforilación de JAK2 de forma dependiente de la dosis, lo que lleva a una disminución de la síntesis de IGF1. En mujeres con una función somatotrofa normal, observamos una disminución significativa de las concentraciones de IGF1 en las primeras semanas de gestación sin cambios significativos en los niveles de GH y una correlación negativa entre el estradiol y los niveles de IGF1. Por otro lado, los estrógenos estimulan la producción de receptores de GH y, por tanto, la concentración de proteína de unión a GH (GH-BP). Como consecuencia de la elevación de la producción de GH-BP, los niveles de GH libre disminuyen y provocan la disminución de los niveles de IGF1. Por lo tanto, la secreción fisiológica de estrógenos durante el primer trimestre del embarazo provoca una resistencia del hígado a hipofisaria de GH [11].

No obstante, pese a la existencia de esta modesta reducción de IGF1 circulante al principio del embarazo, resulta mucho más relevante su aumento de dos a tres veces en la segunda mitad de la gestación, con un pico alrededor de la semana 37 [8,39]. El aumento de IGF1 que se produce en las mujeres al final del embarazo se había sugerido previamente como resultado de la potencial estimulación por parte de las crecientes concentraciones circulantes del lactógeno placentario (hPL), cuya estructura es similar a la de la GH [39,41]. La caracterización de una variante placentaria de la GH planteó la posibilidad de que esta hormona, sola o junto con el lactógeno placentario, sustituyera a la GH pituitaria en la regulación de la secreción materna de IGF1 durante el embarazo [39]. La hipótesis de que la GH placentaria está implicada en la regulación del IGF1 materno en las mujeres embarazadas está respaldada por los resultados de la investigación llevada a cabo por Caufriez et al. [39]. Al considerar las muestras de suero extraídas de mujeres embarazadas principalmente en la segunda mitad del embarazo, se encontró que los niveles individuales de IGF1 estaban correlacionados con los niveles de GH placentaria en mayor grado que con las concentraciones de hPL. Además, tras el análisis de correlación parcial, no había una relación significativa entre la hPL y el IGF1, mientras que se seguía encontrando una correlación altamente significativa entre el IGF1 y la pGH. Además, durante el estudio longitudinal, el patrón de evolución del IGF1 se correlacionó significativamente con el patrón de pGH, pero no con la evolución del hPL [39]. Durante el embarazo, la concentración de ambos parámetros aumenta proporcionalmente y, tras el parto, su concentración disminuye [37]. Esto sugiere que la evolución de los niveles de IGF1 durante la gestación, dependen de la GH placentaria y no de las concentraciones séricas de hPL [37,39]. Por otro lado, el aumento de las concentraciones de IGF1, secundario a la secreción de pGH, es responsable de la disminución de la secreción hipofisaria de GH a través de un mecanismo de feed-back negativo durante la segunda parte del embarazo [11].

En nuestro estudio no identificamos una correlación positiva entre los niveles de GH e IGF1 en el primer trimestre, r=0,150 (p 0,209) e incluso identificamos una correlación negativa, r= –0,333 (p=0,04) en el segundo *(datos no mostrados en resultados).* Esta

situación refuerza aún más nuestra hipótesis de la especificidad del inmunoensayo empleado hacia la GH hipofisaria frente a la GH de origen placentario.

El bloqueo de la GH parece liberarse durante el trabajo de parto y el alumbramiento, y su nivel se triplica, para luego volver a la normalidad después del parto [37]. Después del parto, la evolución de la IGF1 mostró un patrón bifásico, con un descenso inicial a valores bajos seguido de un retorno progresivo hacia los niveles encontrados en mujeres sanas no embarazadas [39].

Por tanto, el comportamiento de los parámetros del eje somatotropo en nuestro estudio está en consonancia con lo descrito previamente en la literatura [8,11,35,36,37,38,39,41], con la particularidad de que, aunque no podemos afirmarlo con total seguridad, el inmunoensayo empleado en nuestro trabajo identifica en exclusiva los niveles de GH de origen hipofisario. Por tanto, el hecho de que la pGH sea el principal estímulo para la producción de IGF1 en la gestación explicaría la ausencia de correlación en el primer trimestre y la correlación negativa en el segundo entre la GH identificada en nuestras gestantes y los valores de IGF1.

5.2. Relación de los cambios en los parámetros del eje somatotropo con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG).

El embarazo es un estado de resistencia a la insulina y de hiperinsulinismo. La insulinorresistencia es fisiológica y reversible; se presenta al comienzo del segundo trimestre y se acentúa progresivamente durante el tercer trimestre [42]. En situación fisiológica, la producción hepática basal de glucosa aumenta al final del embarazo, mientras que la utilización periférica de la glucosa materna disminuye gradualmente (–30% aproximadamente al principio del embarazo, –70% al final de éste). La evolución de este equilibrio glucémico provoca un hiperinsulinismo que predomina en situación posprandial. Ello se traduce en hiperglucemia de predominio posprandial, que desempeña un papel importante en la afluencia de nutrientes a la unidad fetoplacentaria [42,43].

El desarrollo de la resistencia a la insulina en el embarazo ha sido reconocido desde hace muchos años, pero los mecanismos causales siguen sin estar claros. Ryan et al. demostraron por primera vez una disminución del 40% en la sensibilidad a la insulina en mujeres con diabetes gestacional en comparación con un grupo de control a término sin diabetes. Posteriormente, Catalano y cols. confirmaron estos resultados describiendo cambios longitudinales en la sensibilidad a la insulina y la respuesta a la insulina en mujeres con tolerancia normal a la glucosa y diabetes gestacional antes y durante el embarazo [44].

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 misma. 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 equilibrio. 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 las células β pancreáticas [43]. Por tanto, una mala adaptación de la función de la célula β que conlleve una incapacidad para compensar el progresivo incremento de la resistencia a la insulina que aparece a lo largo de la gestación, parece situarse en la base para el riesgo de desarrollo de diabetes gestacional.

En el caso de la DMG, su patogénesis no se ha dilucidado del todo hasta ahora; sin embargo, la disfunción de las células β y el fracaso de la secreción de insulina para compensar la resistencia a la insulina inducida por el embarazo son factores importantes que contribuyen a ello [45]. La DMG es el resultado de un desajuste entre la secreción endógena de insulina y las necesidades tisulares. La reserva de las células β pancreáticas se encuentra reducida en las pacientes que presentan DMG durante el embarazo, pero también fuera de éste. Esta limitación de la reserva de insulina sólo se manifiesta en forma de hiperglucemia durante el embarazo cuando la secreción de insulina ya no puede compensar los requerimientos de insulina al final del embarazo. La aparición de DMG revela, en realidad, una disfunción crónica de las células β pancreáticas [42].

En nuestro estudio encontramos una asociación de los valores de IGF1 con el riesgo de desarrollar DMG en las gestantes; sin embargo, no encontramos asociación de este parámetro con los cambios en la sensibilidad a la insulina, por lo que puede que el mecanismo por el que IGF1 se relaciona con el desarrollo de la diabetes durante el embarazo tenga más que ver con una alteración en la secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas.

Se ha reportado en diversos análisis que la marcada disminución de la sensibilidad a la insulina que tiene lugar durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se encuentra en relación con los niveles elevados de las hormonas placentarias y no placentarias, entre las cuales las principales son la progesterona, el cortisol y la hormona de crecimiento placentario, también apoyado por el hallazgo de una 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 insulina [43]. Asimismo, se ha informado de una variedad de factores que estimulan la replicación de las células β pancreáticas [46,47]. Entre ellos, la GH y sus péptidos relacionados, la prolactina (PRL), y el lactógeno placentario, son especialmente interesantes y sus efectos en las células secretoras de insulina han sido ampliamente estudiados [46]. El IGF1 es un estímulo para inducir el crecimiento de las células pancreáticas. Sin embargo, a diferencia del efecto mitógeno del IGF1 en otras células eucariotas, en las células pancreáticas la respuesta mitógena inducida por él depende de la glucosa. El IGF1 potencia el efecto mitógeno de la glucosa sobre la proliferación de las células [47]. Curiosamente, al igual que con el IGF1, la proliferación celular inducida por la GH también depende de la glucosa. Como tal, la respuesta de las células β pancreáticas dependientes de glucosa a la GH y al IGF1 es sinérgica, dando un marcado incremento en la proliferación de las células β [47].

Se pensaba que el lactógeno placentario humano (hPL) era la causa principal de la resistencia a la insulina fisiológica del embarazo [12,43]; sin embargo, los datos que apoyan esta causalidad son limitados, ya que el hPL tiene efectos tanto insulínicos como antiinsulínicos y, en realidad, puede ser más importante para estimular el crecimiento

de los islotes pancreáticos maternos y aumentar la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres de los adipocitos como substrato energético [12]. Por otra parte, también está la variante placentaria de la hormona de crecimiento (pGH). Estudios recientes han señalado una posible modificación de la expresión de la pGH en los embarazos diabéticos. McIntyre et al. (2000) muestran una fuerte correlación entre la pGH y la glicemia a las 28-30 semanas de gestación y plantean la hipótesis de que, en la regulación a largo plazo, los niveles de pGH en el embarazo complicado con diabetes gestacional están impulsando el aumento de la glicemia [38].

Como resultado de todos los mecanismos 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 progresa el embarazo como consecuencia de mantener de forma adecuada la nutrición materno-fetal [43]. 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 hormonas pituitarias y placentarias [43].

Lo cierto es que, a pesar de la tendencia general a atribuir la resistencia a la insulina en todo el cuerpo durante el embarazo a las hormonas placentarias, la contribución precisa de los diversos factores hormonales sigue estando mal definida [44].

Dado que el sistema de IGF1 y sus proteínas de unión desempeña un papel en la regulación del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, es plausible sugerir que las alteraciones de este sistema también podrían contribuir a la patogénesis de la DMG y las complicaciones relacionadas [45,48].

El IGF1 aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora el metabolismo de la glucosa a través de la acción en el IGF-1R y también a través del efecto sinérgico con la insulina en el receptor de insulina (Moses et al. 1996, Mauras y Haymond 2005) [45]. Además, el sistema IGF1 participa en el control de la proliferación y la diferenciación celular, incluyendo los adipocitos y los monocitos, afectando así potencialmente a los procesos inflamatorios y a la adipogénesis, que podría desempeñar un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina (Torres y Alemán 2005, Bluher et al. 2005, Wabitsch et al. 1995) [45].

En nuestro estudio, las gestantes con diabetes gestacional mostraron unos niveles más elevados de IGF1 en el segundo trimestre respecto a las gestantes sin diabetes. Estos resultados están en consonancia con los reportados previamente por Zhu et al. (2016), que, del mismo modo, informaron de niveles séricos significativamente más altos de IGF1 a lo largo del embarazo en mujeres con DMG en comparación con los controles de embarazadas sanas [45]. Sin embargo, estos hallazgos no coinciden con los reportados en los estudios llevados a cabo por Anderlová et al., Kubota et al. 1992, Wilson et al. 1982, Funakoshi et al. 1990 [45] y Lappas [48], donde no identificaron diferencias significativas entre las gestantes con y sin DMG. En el caso del estudio de Anderlová et

al. las muestras de sangre se tomaron a las 28-32 semanas de gestación la primera y a las 36-38 semanas de gestación la segunda muestra, además de una tercera muestra a los 6-12 meses después del parto. Por el contrario, en nuestro estudio se tomaron muestras de sangre entre las semanas 10-12 del primer trimestre y las semanas 24-26 del segundo. Por tanto, el diferente momento del embarazo en el que se extrajeron las muestras podría constituirse como la causa de las discrepancias en los resultados entre nuestro estudio y los anteriormente referidos.

Por otro lado, y dadas las conocidas funciones anteriormente mencionadas de IGF1 como promotor de la sensibilidad a la insulina, resulta paradójico nuestro hallazgo de un mayor riesgo de DMG en las gestantes con un mayor incremento en los niveles de IGF1. Creemos que esta asociación no puede achacarse a un efecto directo de IGF1 y que muy probablemente las gestantes con los niveles más elevados de IGF1 son también las gestantes con unos niveles más elevados de pGH, principal estimulador de la producción de IGF1 en la gestación y no determinada en nuestro estudio, y que sea esta última hormona la responsable del mayor riesgo de DMG en las pacientes con el mayor incremento en los niveles de IGF1.

Gęca et al. también evaluaron la concentración de IGF1 en el suero de sangre del cordón umbilical [48]. Schwartz et al. informaron que el aumento en la concentración de IGF1 en la sangre del cordón umbilical es responsable de acelerar el crecimiento intrauterino del feto, y la disminución en la concentración sérica de IGFBP1 en pacientes con DMG aumenta la biodisponibilidad de IGF1, lo que conduce al desarrollo de macrosomía. Sin embargo, los resultados obtenidos en las investigaciones de Gęca et al. no alcanzaron el nivel de significación estadística en contraste con Lindsay et al., que demostraron niveles significativamente más altos de IGF1 en el suero de sangre del cordón umbilical en un grupo de recién nacidos de madres con DMG en comparación con el grupo control [48]. Los resultados obtenidos por los investigadores citados también pueden explicarse por un mayor suministro de glucosa para el feto en caso de DMG, un aumento secundario en la secreción de insulina en el feto y un aumento en la concentración fetal de IGF1 en el cordón umbilical [48]. Recientemente, Wang et al. encontraron un nivel elevado de IGF1 en la sangre del cordón umbilical en los embarazos con DMG, sin una diferencia significativa en las concentraciones de insulina en la sangre del cordón umbilical entre los recién nacidos de embarazos con DMG y los controles. Esto puede estar relacionado con el hecho de que los niveles de insulina en sangre del cordón umbilical podrían reflejar únicamente el estado glucémico a muy corto plazo cuando la paciente embarazada era euglucémica debido al tratamiento adecuado. Las discrepancias en los resultados de los estudios citados anteriormente pueden deberse a un grado variable de control de la DMG en las pacientes examinadas [48].

La IGFBP1 es un modulador importante y variable de la biodisponibilidad del IGF1. Dado que su producción hepática está regulada inversamente por la concentración de insulina en la sangre portal, cabría esperar que sus niveles fueran más bajos en las mujeres con DMG [45]. En nuestro estudio, observamos un aumento de los niveles de IGFBP1 en el segundo trimestre de la gestación, sin encontrar una asociación significativa de estos valores con el desarrollo de DMG. No obstante, sí que obtuvimos como se planteaba en la literatura [45] que niveles bajos de IGFBP1 en el segundo trimestre del embarazo se asociaron con un mayor riesgo incremento de la resistencia a la insulina. Estos

resultados están en consonancia con los presentados en el estudio de Liao et al. (2017), que informó de una ligera pero significativa disminución de los niveles de IGFBP1 en la DMG [45]; también con el hallazgo de Lappas [48] que demostró que la concentración de IGFBP1 en la sangre materna de gestantes diabéticas fue estadísticamente menor en comparación con las mujeres embarazadas sin trastornos del metabolismo de los carbohidratos [48]; y del mismo modo también coincide con los resultados obtenidos en la investigación de Gęca et al. [48], que en el análisis comparativo de la concentración de IGFBP1 en la sangre periférica de pacientes con DMG y en pacientes sanas, demostraron una concentración significativamente menor de IGFBP1 en el primer grupo [48]. Sin embargo, en el estudio de Anderlová et al. los niveles de IGFBP1 fueron comparables entre las mujeres embarazadas con y sin DMG e incluso las no embarazadas [45]. Más discordantes aún con nuestros hallazgos son los presentados por Han et al. 2006, Pao et al. 1992, Luo et al. 1992 y Rajpathak et al. 2009 [45], que sugirieron un aumento gradual de los niveles de IGFBP1 en asociación con el aumento de la resistencia a la insulina [45]. En este caso encontramos una mayor coincidencia entre nuestros resultados y los obtenidos en otros estudios realizados. No obstante, también encontramos algunas discrepancias entre nuestros hallazgos y los referidos en otros estudios. Esto, podría deberse al diferente momento del embarazo en el que se realizó la extracción de las muestras, así como a otras causas como la existencia de diferencias en los inmunoensayos utilizados.

IGFBP1 también puede desempeñar un papel en el metabolismo de la glucosa a través de su impacto en el nivel libre de IGF1. La disminución de la concentración de IGFBP1 en la DMG puede causar un aumento del IGF1 libre en una mujer embarazada, lo que, a su vez, está relacionado con un aumento del peso de la placenta y, en consecuencia, un mejor suministro de nutrientes al feto. Parece que el mecanismo mencionado anteriormente puede explicar el crecimiento fetal acelerado en el caso de la DMG [48]. Además, se ha propuesto un papel etiológico para la reducción de IGFBP1 como vínculo entre la obesidad materna y el aumento del peso al nacer a través del aumento de IGF1 bioactivo en el suero materno [44]. Nuestro estudio demostró la existencia de una correlación negativa entre el IMC materno y la IGFBP1, hallazgo que se confirma también en el estudio de McIntyre et al. [44]. Se podría predecir que la reducción de IGFBP1 en mujeres con un mayor IMC aumentaría el IGF1 materno libre y promovería la transferencia de nutrientes al feto y el crecimiento fetal. De hecho, se ha informado de que la IGFBP1 se correlaciona negativamente con la masa corporal magra del feto, aunque no con la masa grasa, lo que sugiere un efecto específico en la composición corporal del feto [44].

Por último, en nuestro estudio encontramos una elevación de los niveles de IGFBP3 a medida que avanzaban las semanas de gestación. No obtuvimos una asociación estadísticamente significativa de este parámetro con un mayor riesgo de desarrollo de DMG, aunque sí vimos que unos niveles elevados de IGFBP3 en el primer trimestre se asociaban con un mayor riesgo de HOMA-IR alto. Del mismo modo, en el estudio de Gęca et al. el análisis de la concentración de IGFBP3 en la sangre de mujeres con DMG y en pacientes sanas tampoco demostró una diferencia estadística significativa. Los hallazgos son consistentes con diferentes informes [48]. Sin embargo, en contra de nuestros hallazgos, la revisión de Wang y sus compañeros de trabajo reveló que las concentraciones de IGFBP3 no cambian en el primer trimestre hasta el final del

embarazo y plantearon que los cambios observados parecen secundarios a la DMG y parece que no deben tomarse como causa de enfermedad [48], lo que difiere de nuestra asociación de niveles elevados de IGFBP3 con mayor riesgo de HOMA-IR elevado. Además, tanto en el estudio de Grissa et al. [48], como en el de Anderlová et al. [45], los niveles séricos de IGFBP3 fueron significativamente mayores en las mujeres con DMG en comparación con los controles de embarazadas sanas, y en base a estos resultados, sugerían la hipótesis de que los niveles más altos de IGFBP3 en las mujeres con DMG podrían contribuir en parte a la disminución de la biodisponibilidad del IGF1 en los sujetos con DMG [45]. De nuevo, estas discrepancias con nuestros resultados se deben seguramente al distinto momento de extracción de las muestras, que en otros estudios se realizó en semanas más tardías de la gestación, en contraposición con nuestro estudio en el que se obtuvieron las muestras en una fase más temprana del embarazo.

Finalmente, 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. El papel de las citocinas durante el embarazo ha sido descrito en diversos análisis [43]. Además, el estudio llevado a cabo por McIntyre et al. [44] demostró que una proporción sustancial de la varianza en la sensibilidad materna a la insulina en el embarazo está asociado a variaciones en las variables bioquímicas maternas relacionadas con la placenta (leptina), y el tejido adiposo (leptina y triglicéridos). Se ha observado que la leptina modula directamente la sensibilidad a la insulina in vitro y se ha descrito como un factor predictivo de la diabetes gestacional independiente del IMC materno [44].

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones como el pequeño tamaño muestral, el carácter unicéntrico del mismo y la no determinación de la GH de origen placentario. En cuanto a las fortalezas cabe destacar el esfuerzo por establecer las asociaciones con diferentes análisis, incluyendo el patrón dosis-respuesta y el control de los principales factores de confusión mediante el emparejamiento en el diseño y el análisis multivariante.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio demuestra que se producen importantes cambios en los principales parámetros del eje somatotropo analizados entre el primer y segundo trimestre de la gestación, con un descenso significativo de los niveles de GH y un incremento significativo de los niveles de IGF1, así como de sus proteínas transportadoras, IGFBP1 e IGFBP3. Además, identificamos unos niveles más bajos de GH y más elevados de IGF1 en el segundo trimestre en las gestantes con DMG frente a las gestantes sin diabetes. Finalmente, las gestantes con un mayor incremento de los niveles de IGF1 entre el primer y segundo trimestre de la gestación mostraron un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

7. BIBLIOGRAFÍA

[1] Kaur, H., Muhlhausler, B. S., Roberts, C. T., & Gatford, K. L. (2021). The growth hormone-insulin like growth factor axis in pregnancy. *The Journal of endocrinology*, JOE-21-0087.R1. Advance online publication. https://doi.org/10.1530/JOE-21-0087

[2] Melmed, S. (2021). Physiology of growth hormone. En: P. J. Snyder, K. A. Martin (Ed.), UpToDate

[3] Allard, J. B., & Duan, C. (2018). IGF-Binding Proteins: Why Do They Exist and Why Are There So Many?. *Frontiers in endocrinology*, *9*, 117. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117

[4] Iñiguez, G. y Cassorla, F. (2012). Expresión y contenido placentario de los componentes del eje somatotrófico en niños con alteraciones del crecimiento fetal. Revista Española de Endocrinología Pediátrica, 3 (Suppl). https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2012.Apr.96

[5] Bae, J. H., Song, D. K., & Im, S. S. (2013). Regulation of IGFBP-1 in Metabolic Diseases. *Journal of lifestyle medicine*, *3*(2), 73–79.

[6] Clemmons, D. R. (2022). Physiology of insulin-like growth factor 1. En: P. J. Snyder, K. A. Martin (Ed.), UpToDate

[7] Powell, D. R., Suwanichkul, A., Cubbage, M. L., DePaolis, L. A., Snuggs, M. B., & Lee, P. D. (1991). Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. *The Journal of biological chemistry*, *266*(28), 18868–18876.

[8] Muhammad, A., Neggers, S. J., & van der Lely, A. J. (2017). Pregnancy and acromegaly. *Pituitary*, *20*(1), 179–184. https://doi.org/10.1007/s11102-016-0740-3

[9] Verhaeghe, J. (2008). Does the Physiological Acromegaly of Pregnancy Benefit the Fetus?. *Gynecologic And Obstetric Investigation*, *66*(4), 217-226. doi: 10.1159/000147167

[10] Valassi, E. (2021). Patología hipofisaria y gestación. *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*, *68*(3), 184-195. doi: 10.1016/j.endinu.2020.07.007

[11] Persechini, M. L., Gennero, I., Grunenwald, S., Vezzosi, D., Bennet, A., & Caron, P. (2015). Decreased IGF-1 concentration during the first trimester of pregnancy in women with normal somatotroph function. *Pituitary*, *18*(4), 461–464. https://doi.org/10.1007/s11102-014-0596-3

[12] Barbour L. A. (2019). Metabolic Culprits in Obese Pregnancies and Gestational Diabetes Mellitus: Big Babies, Big Twists, Big Picture : The 2018 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes care*, *42*(5), 718–726. https://doi.org/10.2337/dci18-0048

[13] Vatten, L. J., Nilsen, T. I., Juul, A., Jeansson, S., Jenum, P. A., & Eskild, A. (2008). Changes in circulating level of IGF-I and IGF-binding protein-1 from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *European journal of endocrinology*, *158*(1), 101–105. https://doi.org/10.1530/EJE-07-0386

[14] San Román Diego, M. A. (2013). Aumento del peso durante el embarazo: modificaciones fisiológicas relacionadas con la ganancia de peso y necesidades nutricionales. Escuela Universitaria de Enfermería "Casa de Salud Valdecilla". Disponible en: http://hdl.handle.net/10902/3948

[15] Hod, M., Kapur, A., Sacks, D. A., Hadar, E., Agarwal, M., Di Renzo, G. C., Cabero Roura, L., McIntyre, H. D., Morris, J. L., & 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 Suppl 3*, S173–S211. https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3

[16] Posada Estrada, G. y Campo Campo, M. N. (2008). Factores de riesgo para Diabetes Gestacional en población obstétrica. CES Medicina, 22(1),59-69. ISSN: 0120-8705. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=261121009007

[17] Durnwald, C. (2022). Gestational diabetes mellitus: Screening, diagnosis, and prevention. En: D. M. Nathan, E. F. Werner, V. A. Barss (Ed.), UpToDate

[18] Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. (2015). *Avances en diabetología*, *31*(2), 45–59. https://doi.org/10.1016/j.avdiab.2014.12.001

[19] Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. (2009). *Diabetes Care*, *32*(Supplement_1), S62-S67. https://doi.org/10.2337/dc09-s062

[20] Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. (2009). IDF Clinical Guidelines Task Force. Brussels: International Diabetes Federation. Disponible en: Guidelines (idf.org)

[21] Diabetes Gestacional. (2020). Guías Clínicas Fisterra. Disponible en: http://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-gestacional/

[22] Diabetes Gestacional (2020). Guías Clínicas Fisterra. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_92

[23] Zhu, Y., Mendola, P., Albert, P., Bao, W., Hinkle, S., Tsai, M., & Zhang, C. (2016). Insulin-Like Growth Factor Axis and Gestational Diabetes Mellitus: A Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Diabetes*, *65*(11), 3495-3504. https://doi.org/10.2337/db16-0514

[24] Diabetes durante la gestación. (2013). Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería. Hospital "La Inmaculada" y Distrito A. P. "Levante Alto Almanzora". Servicio Andaluz de Salud. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956f37495_documento-apoyo-diabetes-mellitus-gestacional.pdf

[25] Arteaga Díaz, J. M. Diabetes Gestacional. Cap 9. Disponible en: https://epifesz.files.wordpress.com/2021/08/44-diabetes-gestacional.pdf

[26] Caughey, A. B. (2022). Gestational diabetes mellitus: Obstetric issues and management. En: E. F. Werner, V. A. Barss (Ed.), UpToDate

[27] Almirón, M. E., Gamarra, S. C., y González, M. S. (2005). Diabetes Gestacional. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina, (152). https://med.unne.edu.ar/revistas/revista152/7_152.pdf

[28] Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. (2014). *Diabetes research and clinical practice*, *103*(3), 341–363. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.10.012

[29] Augustyn, M. (2022). Autism spectrum disorder: Terminology, epidemiology, and pathogenesis. En: R. G. Voigt, M. C. Patterson, M. M. Torchia (Ed.), UpToDate

[30] Blumer, I., Hadar, E., Hadden, D. R., Jovanovič, L., Mestman, J. H., Murad, M. H., & Yogev, Y. (2013). Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *98*(11), 4227–4249. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465

[31] Protocolo de Atención al Embarazo y Puerperio. 1ª Edición: 2007. Actualización: 2017. Servicio Cántabro de Salud. Conserjería de Sanidad. Gobierno de Cantabria. ISBN 978-84-697-8202-6. Disponible en: PROTOCOLO DE ATENCIÓN AL EMBARAZO Y PUERPERIO (saludcantabria.es)

[32] Ejigou, A. (1996). Power and Sample Size for Matched Case-Control Studies. *Biometrics*, *52*(3), 925. https://doi.org/10.2307/2533053

[33] Williams, M., Qiu, C., Muy-Rivera, M., Vadachkoria, S., Song, T., & Luthy, D. (2004). Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *The Journal Of Clinical Endocrinology &Amp; Metabolism*, *89*(5), 2306-2311. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031201

[34] Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. (1979). *Diabetes*, *28*(12), 1039-1057. https://doi.org/10.2337/diab.28.12.1039

[35] Eriksson L. (1989). Growth hormone in human pregnancy. Maternal 24-hour serum profiles and experimental effects of continuous GH secretion. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. Supplement*, *147*, 1–38. https://doi.org/10.3109/00016348709156496

[36] Frankenne, F., Closset, J., Gomez, F., Scippo, M. L., Smal, J., & Hennen, G. (1988). The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *66*(6), 1171–1180. https://doi.org/10.1210/jcem-66-6-1171

[37] Velegrakis, A., Sfakiotaki, M., & Sifakis, S. (2017). Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomedical reports*, *7*(2), 115–122. https://doi.org/10.3892/br.2017.930

[38] Lacroix, M. C., Guibourdenche, J., Frendo, J. L., Muller, F., & Evain-Brion, D. (2002). Human placental growth hormone--a review. *Placenta*, *23 Suppl A*, S87–S94. https://doi.org/10.1053/plac.2002.0811

[39] Caufriez, A., Frankenne, F., Englert, Y., Golstein, J., Cantraine, F., Hennen, G., & Copinschi, G. (1990). Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *The American journal of physiology*, *258*(6 Pt 1), E1014–E1019. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.258.6.E1014

[40] Murphy, V. E., Smith, R., Giles, W. B., & Clifton, V. L. (2006). Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine reviews*, *27*(2), 141–169. https://doi.org/10.1210/er.2005-0011

[41] Kazer, R. R., Cheng, E. R., Unterman, T. G., & Glick, R. P. (1991). Maternal plasma concentrations of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and human placental lactogen (hPL) in twin pregnancies. *Acta geneticae medicae et gemellologiae*, *40*(3-4), 383–387. https://doi.org/10.1017/s0001566000003573

[42] Bougherara, L., Hanssens, S., Subtil, D., Vambergue, A., & Deruelle, P. (2018). Diabetes gestacional. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, *54*(1), 1–11. https://doi.org/10.1016/S1283-081X(18)88086-9

[43] Gómez González, J. L., López Pazmiño, R. E., Rodas Torres, W. P., Rodríguez Torres, D. A., Mawyin Juez, A. E., Montes Nájera, R. D., Serrano Vélez, D. G., Rodríguez Barzola, C. V. (2018). Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 37(3),218-226. ISSN: 0798-0264. Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55963208008

[44] McIntyre, H. D., Chang, A. M., Callaway, L. K., Cowley, D. M., Dyer, A. R., Radaelli, T., Farrell, K. A., Huston-Presley, L., Amini, S. B., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group (2010). Hormonal and metabolic factors associated with variations in insulin sensitivity in human pregnancy. *Diabetes care*, *33*(2), 356–360. https://doi.org/10.2337/dc09-1196

[45] Anderlová, K., Cinkajzlová, A., Šimják, P., Kloučková, J., Kratochvílová, H., Lacinová, Z., Kaválková, P., Krejčí, H., Mráz, M., Pařízek, A., Haluzík, M., & Kršek, M. (2019). Insulin-like growth factor axis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Physiological research*, *68*(5), 807–816. https://doi.org/10.33549/physiolres.934093

[46] Sekine, N., Wollheim, C. B., & Fujita, T. (1998). GH signalling in pancreatic beta-cells. *Endocrine journal*, *45 Suppl*, S33–S40. https://doi.org/10.1507/endocrj.45.suppl_s33

[47] Rhodes C. J. (2000). IGF-I and GH post-receptor signaling mechanisms for pancreatic beta-cell replication. *Journal of molecular endocrinology*, *24*(3), 303–311. https://doi.org/10.1677/jme.0.0240303

[48] Gęca, T., & Kwaśniewska, A. (2020). The Influence of Gestational Diabetes Mellitus upon the Selected Parameters of the Maternal and Fetal System of Insulin-Like Growth Factors (IGF-1, IGF-2, IGFBP1-3)-A Review and a Clinical Study. *Journal of clinical medicine*, *9*(10), 3256. https://doi.org/10.3390/jcm9103256

AGRADECIMIENTOS

A mi co-tutor el Dr. David Ruiz Ochoa, por su enorme paciencia, por su infinita ayuda y por todo su apoyo que ha sido fundamental para mí durante estos meses. Y también a mi tutor el Dr. Luis Alberto Vázquez Salví por la ayuda aportada y por la supervisión en la elaboración de este trabajo.

A mis padres, Javi e Inés, y a mi hermana, Laura, que son los pilares fundamentales de mi vida, mis raíces. Espero que estéis tan orgullos de mí como yo lo estoy de ser hija y hermana vuestra. Siempre estaré orgullosa y tendré presente de dónde vengo. Gracias infinitas por ser siempre la mano que me cuida y guía mi camino.

A mi prima, Virginia, por haber sido sustento fundamental en los momentos más difíciles. Gracias por ayudarme siempre, por acompañarme siempre, por escucharme siempre, por devolverme a la superficie y por estar siempre.

A Claudia, por su luz, su alegría, su optimismo y su positividad. Gracias por confiar en mí cuando yo lo veía imposible. Gracias por hacerme ver el lado bueno de las cosas y enseñarme a simplificar los problemas. Estoy encantada de poder seguir aprendiendo de ti cada día.

A Laura, por estar siempre pendiente y dispuesta a ayudarme. Sin tu ayuda todo hubiera sido mucho más difícil. Gracias por todo a pesar de todo.

Y, en general, gracias también a todas las personas que me han dado un poquito de aliento en este último curso muy bonito y enriquecedor, pero también intenso, y habéis hecho que todo sea un poquito más fácil.

Finalmente, quiero prometerme a mí ser una buena profesional y mejor persona con mis futuros pacientes y hacer todo lo que esté en mi mano para aliviar sus males y cuidar de su salud en todos los ámbitos en los que me sea posible. Espero que todos estos años de preparación y los que vienen por delante sirvan para permitirme hacer un poco más sencilla y bonita la vida de las personas que tenga el honor de asistir.