

Determinación de factores de riesgo para diabetes gestacional

Determination of risk factors for gestational diabetes

 Nadia Shiguango MD. MSc.^{1*}  Alicia Morocho MD. MSc.¹  Patricia Guerrero MD.Esp.¹  Melina Goyes MD. MSc.¹  Ángel Chicaiza MD.¹  Jorge Guamancuri MD.¹  Jessica Chicaiza MD.¹  Erika Muñoz MD.¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

***Autor de correspondencia:** Nadia Shiguango MD. MSc. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”. Email: nenas050891@hotmail.com

Received/Recibido: 06/28/2022 Accepted/Aceptado: 09/15/2022 Published/Publicado: 11/30/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7706008>

Resumen

La diabetes mellitus gestacional (DG) es un trastorno endocrino-metabólico común que afecta a la mujer embarazada y se caracteriza por intolerancia a la glucosa e hiperglicemia de gravedad variable. La DG se encuentra asociada no sólo con un incremento en la tasa de complicaciones para la madre durante el embarazo, sino que, además, puede afectar considerablemente la vida del feto y su desarrollo posterior al nacimiento. La DG es una de las complicaciones más comunes del embarazo y su desarrollo se encuentra asociado con diversos factores de riesgo. Entre los más comunes destacan el índice de masa corporal, el estado nutricional de las gestantes antes del embarazo, la ganancia de peso durante la gestación, la edad avanzada, la inactividad física, la presencia de otras enfermedades endocrino-metabólicas, múltiples partos previos y los antecedentes de diabetes en la familia o de macrosomías previa. Dichos factores pueden asociarse a un estado metabólico e inflamatorio que puede contribuir patogénicamente al inicio de la DG. El objetivo del presente artículo de revisión es exponer la evidencia clínica-epidemiológica sobre los distintos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de DG, así como las herramientas terapéuticas y preventivas perigestacionales contra esta enfermedad.

16 Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, hiperglicemia, macrosomía, factores de riesgo, embarazo.

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GD) is a common endocrine-metabolic disorder that affects pregnant women and is characterized by glucose intolerance and hyperglycemia of variable severity. GD is associated not only with an increase in the rate of complications for the mother during the pregnancy, but it can also considerably affect the life of the fetus and its development after birth. GD is one of the most common complications of pregnancy, and its development is associated with various risk factors. Among the most common are body mass index, advanced age, physical inactivity, the presence of other endocrine-metabolic diseases, multiple previous pregnancies, and a family history of diabetes or previous macrosomia. These factors may be associated with a metabolic and inflammatory state that may contribute pathogenically to the beginning of DG. The objective of this review article is to expose the clinical-epidemiological evidence on the various risk factors that contribute to the development of GD, as well as the perigestational therapeutic and preventive tools against this disorder.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, hyperglycemia, macrosomia, risk factors, pregnancy.

Introducción

La diabetes mellitus gestacional (DG) es un trastorno endocrino-metabólico común que afecta a la mujer embarazada, y se caracteriza por intolerancia a la glucosa e hiperglicemia de gravedad variable¹. La Federación Internacional de la Diabetes ha descrito que 1 de cada 6 mujeres (16,8%) presenta diabetes durante su embarazo, de las cuales un 86,4% corresponden a DG². Por otro lado, el Center for Disease Control and Prevention establece que, en los Estados Unidos, del 2 al 10% de las embarazadas padece de DG anualmente³. En Europa la prevalencia estimada de DG es del 10,9%, siendo más alta en Europa del Este (31,5%), seguido de Europa del Sur (12,3%), Europa Occidental (10,7%) y Europa del Norte (10,7%)⁴. No obstante, otros estudios han determinado que la prevalencia de dicha enfermedad en mujeres europeas puede alcanzar cifras del 39%⁵.

A su vez, la DG se encuentra asociada no sólo con un incremento en la tasa de complicaciones para la madre durante el embarazo, sino que, además, puede afectar considerablemente la vida del feto y su desarrollo posterior al nacimiento⁶. Entre los efectos adversos más comunes en el feto y neonato destacan la muerte intrauterina, la macrosomía, las modificaciones morfológicas y funcionales del aparato cardiorrespiratorio, la hipoglicemia neonatal, la policitemia, la hiperbilirrubinemia y alteraciones en el desarrollo motor y cognitivo del individuo^{7,8}. Por otra parte, los mecanismos fisiopatológicos de la DG se basan principalmente en los cambios hormonales durante el embarazo, los cuales pueden ocasionar una disminución en la sensibilidad a la insulina mediante la alteración en señalización insulínica y, en consecuencia, aminorar la captación de glucosa por los tejidos maternos. Estos cambios pueden conllevar a hiperglicemia en la madre y el feto y, con ello, el resto de manifestaciones clínicas⁹.

En este orden de ideas, existen diversos factores de riesgo relacionados con la DG, resaltando entre ellos un estilo de vida poco saludable y la presencia de otras enfermedades de origen metabólico¹⁰. Por ello, distintas herramientas preventivas y terapéuticas han sido empleadas en los últimos años para combatir a la DG y sus complicaciones en la embarazada y su feto¹¹. El objetivo del presente artículo de revisión es exponer la evidencia clínica-epidemiológica sobre los distintos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de DG, así como las herramientas terapéuticas y preventivas perigestacionales contra esta enfermedad.

Factores de riesgo en diabetes mellitus gestacional: evidencia clínico-epidemiológica

En las últimas décadas, la comunidad científica se ha encargado de develar los distintos factores de riesgos asociados al desarrollo de la DG. De hecho, Cypryk y col.¹² llevaron a cabo un estudio en 510 embarazadas diagnosticadas con

DG y 1160 embarazadas con tolerancia a la glucosa normal (TGN), con el fin de evaluar los factores de riesgo para DG. Posterior al análisis de los datos, se evidenció que las mujeres con DG tenían edades significativamente mayores, así como exhibían una tendencia mayor a padecer obesidad, a tener parientes con antecedentes de diabetes mellitus, y a presentar complicaciones perinatales adversas, en comparación a las embarazadas con TGN. Adicionalmente, el análisis multivariante determinó que, un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m² (OR: 4.14), los antecedentes de macrosomía (OR: 2.72), un número de partos ≥ 3 (OR: 1.8), antecedentes familiares de diabetes (OR: 1.76) y la edad de gestación > 25 años (OR: 1.34), se comportaban como factores de riesgo para DG.

En concordancia, un estudio retrospectivo observacional describió que el antecedente de DG (OR: 10.7; IC 95%: 5.4-21.1), la edad materna ≥ 40 años (OR: 7; IC 95% 2.9-17.2), y un IMC ≥ 35 kg/m², figuraban como los principales factores de riesgo para la DG¹³. Lee y col.¹⁴ realizaron un metaanálisis de 84 estudios, en el que se reportó que, además de los factores antes mencionados, las anomalías congénitas (OR: 4.25), la hipertensión inducida por el embarazo (OR: 3.20), los antecedentes de muerte fetal (OR: 2.39), el síndrome de ovario poliquístico (OR: 2.33), los antecedentes de aborto (OR: 2.25) y los antecedentes de parto prematuro (OR: 1.93), eran considerados como factores determinantes para el desarrollo de DG en pacientes asiáticas. Cabe mencionar que resultados similares han sido observados en otros estudios con metodologías parecidas¹⁵.

En adición, Larrabure-Torrealva y col.¹⁶ condujeron un estudio transversal en 1300 embarazadas, cuyo objetivo era identificar los factores de riesgo de DG en las mujeres peruanas. Luego de la valoración de los datos obtenidos, se estimó que el 16% de la muestra padecía de DG y se evidenció que la obesidad en la mitad del embarazo y la depresión se asociaban con un incremento de 1.64 y 1.54 más probabilidades de desarrollar DG, respectivamente. Al mismo tiempo, estudios con alto nivel de evidencia han mencionado que la presencia de un IMC entre 30 y 35 kg/m² y/o de patologías endocrinas como el hipotiroidismo, también se comportan como factores de riesgo¹⁷. Otro estudio en 17145 mujeres embarazadas señaló que la incidencia de la DG exhibía un aumento directamente proporcional a la clasificación del IMC; mientras que el análisis estadístico expuso que el aumento del IMC entre las 15 y 20 semanas de gestación, y las enfermedades tiroideas figuraban como factores de riesgo importantes para DG¹⁸.

También, un estudio en 250 embarazadas demostró que las pacientes con DG presentaban niveles superiores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), una mayor incidencia de hipotiroidismo subclínico y una tasa positiva de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO), considerándose estos últimos como un factor de riesgo para la DG (OR: 4.849)¹⁹. En la misma línea, un estudio caso control (452 mujeres con DG y 516 con TGN) mostró que los niveles

elevados de glucosa plasmática en ayuna durante el primer trimestre (≥ 5.1 mmol/L), la alanina aminotransferasa, el ácido biliar total, los triacilglicéridos y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) son determinantes claves en el desarrollo de la DG. De igual forma es importante resaltar que los parámetros de laboratorio antes mencionados se relacionan con el estado metabólico de los pacientes con obesidad²⁰.

De igual forma, el análisis univariante de un estudio prospectivo en 2488 embarazadas reportó que los niveles séricos de triacilglicéridos, colesterol total, LDL y relación LDL/HDL eran significativamente mayores en pacientes con DG; en contraposición, las mujeres delgadas con niveles altos de HDL exhibían un 50% menos de probabilidades de desarrollar DG. Dichos resultados, en conjunto con los expuestos por Wang y col.²¹, demuestran que las dislipidemias se comportan como un factor de riesgo para la DG²². En otro orden de ideas, Nombo y col.²³, al evaluar al rol de ciertos factores de riesgos en el desarrollo de DG, evidenciaron que la presencia de una circunferencia de la región media-superior del brazo ≥ 28 cm, los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 y la muerte fetal previa, tenían una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 69%, 53%, 12% y 95% para diagnosticar la DG, respectivamente. Además, los autores determinaron que la presencia de estos 3 factores predice el 64% (6 de cada 10 pacientes) de los casos el desarrollo de la DG.

Igualmente, el estilo de vida también juega un rol fundamental en la incidencia de la DG. Por ejemplo, un estudio transversal en 76 mujeres embarazadas determinó que tanto el estatus nutricional como bajos niveles de actividad física se comportan como factores de riesgo para la DG²⁴. En sumatoria, una investigación de tipo caso-control (100 embarazadas con DG y 100 embarazadas sin DG) develó que una baja actividad física previo al embarazo aumentaba un 2.85 las probabilidades de padecer DG²⁵. A su vez, Sedaghat y col.²⁶ señalaron como una dieta occidental rica en dulces, alimentos procesados, grasas sólidas, carne roja y otros alimentos de alta densidad calórica, se asociaban con un riesgo 97% superior de desarrollar DG (OR: 1.97; IC 95%: 1.27-3.04). Del mismo modo, el análisis de una data que englobaba a 325297 embarazadas especificó que el tabaquismo previo al embarazo era un factor predisponente para la DG que ameritaba tratamiento con insulina y dicho riesgo era directamente proporcional a la cantidad de cajetillas por año²⁷; no obstante, algunos estudios no soportan la asociación entre el consumo de cigarrillos y la DG²⁸.

Curiosamente, autores han reportado como madres con DG + antecedentes de macrosomía tienen un mayor riesgo de tener hijos con macrosomías²⁹. Asimismo, un estudio en mujeres embarazadas con DG mostró que, en comparación a las mujeres con educación universitaria, aquellas con sólo educación secundaria y educación media tenían un riesgo relativo 21% y 35% superior de dar a luz hijos

con macrosomías, respectivamente³⁰. En concordancia, un estudio retrospectivo, que incluyó a 106 pacientes con DG y a un grupo de 406 embarazadas con TGN, demostró que además de la edad materna, los antecedentes familiares de diabetes y el IMC previo al embarazo, el nivel de educación de las embarazadas destacaba como un importante factor de riesgo para DG³¹. Si bien dichos estudios exponen como el nivel de educación puede ser un factor de riesgo para la DG y sus complicaciones neonatales, un reciente metaanálisis de estudios observacionales señaló que no hay una relación entre estas variables³².

De esta forma, es claro que existen diversos factores no modificables (edad, antecedentes familiares de diabetes, antecedentes de macrosomía) y modificables (IMC, parámetros de laboratorio asociados a obesidad, patrones dietéticos, baja actividad física) que contribuyen al desarrollo de DG. Además, dichos factores pueden relacionarse con estados inflamatorios crónicos, uno de los principales desencadenantes de la patogénesis de la DG³³.

Abordaje de la embarazada con diabetes mellitus gestacional

El abordaje terapéutico y preventivo de la mujer embarazada con DG, o con riesgo a padecerla, se fundamenta en cambios en el estilo de vida y, en caso de ser necesario, se debe de utilizar terapia insulínica y/o farmacoterapia antidiabética. Cano-Ibáñez y col.³⁴ determinaron mediante un estudio retrospectivo en 503 embarazadas sanas que, el patrón dietético mediterráneo (rico en vegetales, granos, cereales, aceite de oliva, carnes blancas y nueces) se encontraba significativamente asociado con un mejor control gestacional y manejo de la ganancia de peso en el embarazo, lo que podría disminuir el riesgo a padecer DG. Del mismo modo, recientes estudios caso-control reseñaron que, en comparación a las embarazadas con malos hábitos dietéticos, la incidencia de DG era significativamente menor en pacientes con un patrón de dieta mediterráneo, aunado a estar inversamente relacionado con la DG; dichos resultados develan el rol preventivo y terapéutico que los hábitos alimenticios pueden tener en la DG^{35,36}. Sin embargo, es menester que las embarazadas sean evaluadas por un nutricionista o especialista en el área con el fin de realizar un correcto ajuste de la dieta según sus necesidades particulares.

Asimismo, el ejercicio físico destaca como una herramienta eficaz contra la DG. Ming y col.³⁷ realizaron un metaanálisis de 8 estudios en el que se evidenció que las mujeres embarazadas sometidas a ejercicio físico tenían un menor riesgo de padecer DG (RR: 0.58). Adicionalmente, se señaló que el ejercicio físico puede disminuir la ganancia de peso durante el embarazo, y esto no afectaba negativamente la edad gestacional y/o la probabilidad de cesárea. Otro metaanálisis describió que, en comparación a los grupos controles, las mujeres embarazadas obesas o con sobrepeso bajo un régimen de ejercicio físico presentaban una incidencia menor de DG (-24%)³⁸.

De igual manera, la actividad física ha demostrado ser beneficiosa para el control de la glucosa plasmática en las mujeres embarazadas con DG, lo cual se relaciona con un menor riesgo de complicaciones para la gestante y el feto/neonato³⁹. Las guías actuales para mujeres embarazadas con DG recomiendan realizar 30-60 minutos de actividad física aeróbica o de resistencia, en moderada intensidad y mínimo tres veces a la semana; no obstante, es importante resaltar que antes de iniciar cualquier régimen de ejercicio, el especialista encargado los apruebe y ajuste a las necesidades de cada embarazo⁴⁰.

Ahora bien, cuando no se consigue la normalización de los niveles de glucosa plasmática adecuada en las pacientes embarazadas con DG, es necesaria la aplicación de la terapia insulínica. Entre los análogos de insulina que son aptos para el embarazo se encuentran Lispro y Aspart (acción ultrarrápida) para control posprandial; mientras que, para el control basal, se pueden utilizar NPH (acción intermedia), insulina regular o Detemir (acción prolongada). Las dosis de insulina variarán según los requerimientos de cada paciente⁴¹⁻⁴³.

Por su parte, la farmacoterapia con metformina e incretinas (péptido similar a glucagón [GLP-1] e inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 [DPP-4]) ha figurado como un potencial agente terapéutico contra la DG^{43,44}. Estudios han reportado que el tratamiento con metformina es eficaz y seguro para tratar la DG y puede mejorar el perfil metabólico e inflamatorio de las pacientes embarazadas con esta patología^{45,46}. En contraste, aunque el tratamiento con GLP-1 e inhibidores de DPP-4 ha exhibido resultados prometedores en embarazadas con DG, es pertinente llevar a cabo más estudios clínicos aleatorizados cuyos resultados permitan su inclusión en el abordaje de estas pacientes^{47,48}.

Conclusiones

La DG es una de las complicaciones más comunes del embarazo, y su desarrollo se encuentra asociado con diversos factores de riesgo. Entre los más comunes destacan el IMC, el estado nutricional de las gestantes antes del embarazo, la ganancia de peso durante la gestación, la edad avanzada, la inactividad física, la presencia de otras enfermedades endocrino-metabólicas, múltiples partos previos y los antecedentes de diabetes en la familia o de macrosomías previa. Dichos factores pueden asociarse a un estado metabólico e inflamatorio que puede contribuir patogénicamente al inicio de la DG. A pesar de ello, dietas balanceadas y ricas en vegetales, así como la actividad física, resaltan como las principales herramientas preventivas y terapéuticas para las mujeres embarazadas con DG o con riesgo a padecerla. Cuando estas técnicas no funcionan, la insulino terapia y el uso de fármacos antidiabéticos funcionan como una alternativa terapéutica para controlar la DG. Es necesario que

las mujeres embarazadas se realicen un monitoreo médico constante con el fin de detectar y abordar a tiempo la DG, y así disminuir el riesgo de complicaciones para la madre y su feto.

Referencias

1. Vigil-De Gracia P, Olmedo J, Vigil-De Gracia P, Olmedo J. Diabetes gestacional: conceptos actuales. *Ginecol Obstet México*. 2017;85(6):380-90.
2. Egan AM, Dunne FP. Epidemiology of Gestational and Pregestational Diabetes Mellitus. En: Lapolla A, Metzger BE, editores. *Frontiers in Diabetes* [Internet]. S. Karger AG; 2020 [citado 16 de febrero de 2022]. p. 1-10. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/480161>
3. CDC. Gestational Diabetes [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 16 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/gestational.html>
4. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol*. 9 de diciembre de 2021;12:691033.
5. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*. octubre de 2017;60(10):1913-21.
6. Ríos-Martínez W, García-Salazar AM, Ruano-Herrera L, Espinosa-Velasco MDJ, Zárate A, Hernández-Valencia M. Complicaciones obstétricas de la diabetes gestacional: criterios de la IADPSG y HAPO. *Perinatol Reprod Humana*. marzo de 2014;28(1):27-32.
7. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl. 2):14-20.
8. Arizmendi J, Carmona Pertuz V, Colmenares A, Gómez Hoyos D, Palomo T. Diabetes Gestacional Y Complicaciones Neonatales. *Rev Med*. diciembre de 2012;20(2):50-60.
9. Quintanilla Rodríguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 16 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
10. Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational Diabetes Mellitus. En: Stettler C, Christ E, Diem P, editores. *Endocrine Development* [Internet]. S. Karger AG; 2016 [citado 16 de febrero de 2022]. p. 163-78. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/439413>
11. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406.
12. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol*. octubre de 2008;59(5):393-7.

13. Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: Implications for the application of screening guidelines: Implication for the application of GDM screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* febrero de 2011;51(1):26-30.
14. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* diciembre de 2018;18(1):494.
15. Ogonowski J, Miazgowski T, Homa K, Celewicz Z, Kuczyńska M. Low predictive value of traditional risk factors in identifying women at risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* enero de 2007;86(10):1165-70.
16. Larrabure-Torrealva GT, Martinez S, Luque-Fernandez MA, Sanchez SE, Mascaró PA, Ingar H, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy Childbirth.* diciembre de 2018;18(1):303.
17. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourou P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. Chen L, editor. *PLOS ONE.* 19 de abril de 2019;14(4):e0215372.
18. Li G, Wei T, Ni W, Zhang A, Zhang J, Xing Y, et al. Incidence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in Qingdao, China. *Front Endocrinol.* 11 de septiembre de 2020;11:636.
19. Li F, Hu Y, Zeng J, Zheng L, Ye P, Wei D, et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 1 de septiembre de 2020;59(5):718-22.
20. Wang N, Peng Y, Wang L, Song L, Sun B, Wei J, et al. Risk Factors Screening for Gestational Diabetes Mellitus Heterogeneity in Chinese Pregnant Women: A Case&ndash Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2 de marzo de 2021;14:951-61.
21. Wang C, Zhu W, Wei Y, Su R, Feng H, Lin L, et al. The Predictive Effects of Early Pregnancy Lipid Profiles and Fasting Glucose on the Risk of Gestational Diabetes Mellitus Stratified by Body Mass Index. *J Diabetes Res.* 15 de febrero de 2016;2016:e3013567.
22. Li G, Kong L, Zhang L, Fan L, Su Y, Rose JC, et al. Early Pregnancy Maternal Lipid Profiles and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus Stratified for Body Mass Index. *Reprod Sci.* junio de 2015;22(6):712-7.
23. Nombo AP, Mwanri AW, Brouwer-Brolsma EM, Ramaiya KL, Feskens EJM. Gestational diabetes mellitus risk score: A practical tool to predict gestational diabetes mellitus risk in Tanzania. *Diabetes Res Clin Pract.* noviembre de 2018;145:130-7.
24. Pons RS, Rockett FC, de Almeida Rubin B, Oppermann MLR, Bosa VL. Risk factors for gestational diabetes mellitus in a sample of pregnant women diagnosed with the disease. *Diabetol Metab Syndr.* 11 de noviembre de 2015;7(1):A80.
25. Amiri FN, Faramarzi M, Bakhtiari A, Omidvar S. Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Am J Lifestyle Med.* marzo de 2021;15(2):184-90.
26. Sedaghat F, Akhoondan M, Ehteshami M, Aghamohammadi V, Ghanei N, Mirmiran P, et al. Maternal Dietary Patterns and Gestational Diabetes Risk: A Case-Control Study. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1-8.
27. Kim MK, Han K, You SY, Kwon HS, Yoon KH, Lee SH. Prepregnancy smoking and the risk of gestational diabetes requiring insulin therapy. *Sci Rep.* diciembre de 2020;10(1):13901.
28. Terry PD, Weiderpass E, Östenson CG, Cnattingius S. Cigarette Smoking and the Risk of Gestational and Pregestational Diabetes in Two Consecutive Pregnancies. *Diabetes Care.* 1 de noviembre de 2003;26(11):2994-8.
29. Ogonowski J, Miazgowski T. Intergenerational transmission of macrosomia in women with gestational diabetes and normal glucose tolerance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* diciembre de 2015;195:113-6.
30. Chung JH, Voss KJ, Caughey AB, Wing DA, Henderson EJD, Major CA. Role of patient education level in predicting macrosomia among women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol.* 1 de junio de 2006;26(6):328-32.
31. Lin PC, Hung CH, Chan TF, Lin KC, Hsu YY, Ya-Ling Tzeng. The risk factors for gestational diabetes mellitus: A retrospective study. *Midwifery.* noviembre de 2016;42:16-20.
32. Wang JW, Wang Q, Wang XQ, Wang M, Cao SS, Wang JN. Association between maternal education level and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 16 de febrero de 2021;34(4):580-7.
33. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al. Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1 de agosto de 2007;30(8):2070-6.
34. Cano-Ibáñez N, Martínez-Galiano JM, Luque-Fernández MA, Martín-Peláez S, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M. Maternal Dietary Patterns during Pregnancy and Their Association with Gestational Weight Gain and Nutrient Adequacy. *Int J Environ Res Public Health.* 28 de octubre de 2020;17(21):7908.
35. Mahjoub F, Ben Jemaa H, Ben Sabeh F, Ben Amor N, Gamoudi A, Jamoussi H. Impact of nutrients and Mediterranean diet on the occurrence of gestational diabetes. *Libyan J Med.* 1 de enero de 2021;16(1):1930346.
36. Roustazadeh A, Mir H, Jafarirad S, Mogharab F, Hosseini SA, Abdoli A, et al. A dietary pattern rich in fruits and dairy products is inversely associated to gestational diabetes: a case-control study in Iran. *BMC Endocr Disord.* diciembre de 2021;21(1):41.
37. Ming WK, Ding W, Zhang CJP, Zhong L, Long Y, Li Z, et al. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 12 de noviembre de 2018;18(1):440.
38. Nasiri-Amiri F, Sepidarkish M, Shirvani MA, Habibipour P, Tabari NSM. The effect of exercise on the prevention of gestational diabetes in obese and overweight pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 27 de agosto de 2019;11(1):72.
39. Wang R, Yang Q, Sun T, Qiang Y, Li X, Li H, et al. Physical Exercise is Associated with Glycemic Control among Women with Gestational Diabetes Mellitus: Findings from a Prospective Cohort in

- Shanghai, China. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* abril de 2021; Volume 14:1949-61.
40. Padayachee C. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1033.
 41. Medina-Pérez EA, Sánchez-Reyes A, Hernández-Peredo AR, Martínez-López MA, Jiménez-Flores CN, Serrano-Ortiz I, et al. Diabetes gestacional. Diagnóstico y tratamiento en el primer nivel de atención. *Med Interna México.* febrero de 2017;33(1):91-8.
 42. S. GL. Tratamiento De La Diabetes En El Embarazo: ¿Algo Nuevo? *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de marzo de 2016;27(2):257-65.
 43. Patti AM, Giglio RV, Pafili K, Rizzo M, Papanas N. Pharmacotherapy for gestational diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2 de septiembre de 2018;19(13):1407-14.
 44. Pintaudi B, Bonomo MA. Pharmacological Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: When Lifestyle Intervention Is Not Enough. En: Lapolla A, Metzger BE, editores. *Frontiers in Diabetes* [Internet]. S. Karger AG; 2020 [citado 16 de febrero de 2022]. p. 61-75. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Full-Text/480166>
 45. Huhtala MS, Tertti K, Juhila J, Sorsa T, Rönnemaa T. Metformin and insulin treatment of gestational diabetes: effects on inflammatory markers and IGF-binding protein-1 – secondary analysis of a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* diciembre de 2020;20(1):401.
 46. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med.* 8 de mayo de 2008;358(19):2003-15.
 47. Pacini G, Tura A, Winhofer Y, Kautzky-Willer A. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:1-4.
 48. Chen C, Huang Y, Dong G, Zeng Y, Zhou Z. The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Gynecol Endocrinol.* 3 de mayo de 2020;36(5):375-80.