

## 5. Marcadores bioquímicos en el diagnóstico de la diabetes gestacional

**Andrés Folgueras García**

Licenciado en Química por la Universidad de Oviedo.

**Fecha recepción:** 13.10.2021

**Fecha aceptación:** 15.11.2021

### RESUMEN

La incidencia de la diabetes gestacional (DG) ha ido en aumento en las últimas décadas, propiciada por el aumento de la obesidad que conllevan los estilos de vida poco saludables que se siguen actualmente y por el aumento de la edad media de las gestantes. Las gestantes que desarrollan DG tienen un mayor riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales siendo en parte prevenibles con terapias adecuadas.

El cribado y diagnóstico de la DG se realiza durante el segundo trimestre de gestación, adelantándose al primer trimestre, solo en las gestantes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. El cribado selectivo durante el primer trimestre, basado en factores de riesgo, presenta el inconveniente de su bajo valor predictivo positivo, siendo muchas, las gestantes que no acceden al tratamiento temprano adecuado que minimizaría el riesgo de complicaciones.

En las últimas décadas se han estado buscando marcadores alternativos a los actuales para su uso en el diagnóstico de la DG.

En esta revisión se examinan marcadores bioquímicos propuestos para el diagnóstico de la DG.

**Palabras clave:** Diabetes gestacional de detección precoz, diabetes gestacional, biomarcadores diabetes gestacional, marcadores diabetes gestacional, marcadores moleculares diabetes gestacional, biomarcadores inflamatorios diabetes gestacional, diabetes gestacional de resistencia a la insulina, marcadores glucémicos diabetes gestacional.

### ABSTRACT

*The incidence of gestational diabetes (GD) has been increasing in the last decades, caused by the increase in obesity associated with the unhealthy lifestyles that are currently followed and by the increase in the average age of pregnant women. Pregnant women who develop GD have a higher risk of both maternal and fetal complications, being partly preventable with appropriate therapies.*

*Screening and diagnosis of GD is performed during the second trimester of pregnancy, anticipating the first trimester, only in pregnant women at high risk of developing the disease. Selective screening during the first trimester, based on risk factors, has the disadvantage of its low positive predictive value, with many pregnant women who do not access adequate early treatment that would minimize the risk of complications.*

*In the last decades, alternative markers to the existing ones have been looking for their use in the diagnosis of GD.*

*Proposed biochemical markers for the diagnosis of GD are examined in this review.*

**Keywords:** *Early detection gestational diabetes, gestational diabetes, biomarkers gestational diabetes, markers gestational diabetes, molecular markers gestational diabetes, inflammatory biomarkers gestational diabetes, insulin resistance gestational diabetes, glycaemic markers gestational diabetes.*

### INTRODUCCIÓN

#### Fisiopatología de la diabetes gestacional

En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la diabetes gestacional (DG), como una intolerancia a los hidratos de carbono que provoca hiperglucemia, con gravedad variable y que se identifica por primera vez durante el embarazo<sup>1</sup>. Independientemente de que pudiera haber una diabetes preexistente o la semana de gestación en la que se detecte.

Recientemente, la American Diabetes Association (ADA), ha introducido un cambio en esta definición, considerando a la DG la hiperglicemia que se identifica por primera vez en el segundo o tercer trimestre del embarazo, pasando a considerar como diabetes preexistente cuando la hiperglicemia se detecta durante el primer trimestre<sup>2</sup>.

En condiciones fisiológicas, durante el embarazo, se produce un aumento de la resistencia a la insulina, lo que provoca una disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono. La hipótesis más aceptada sobre la etiología de este cambio en la sensibilidad a la insulina expone que el aumento de la resistencia periférica a la insulina se debe, probablemente, a los elevados niveles plasmáticos de hormonas diabetogénicas (prolactina, lactógeno placentario, progesterona y cortisol), así como por las mayores demandas energéticas y de insulina necesarias para que se produzca el incremento ponderal<sup>3</sup>. En un embarazo normal, la gestante se adapta a este aumento en la resistencia a la acción de la insulina, compensándolo con una mayor producción de esta hormona.

El nivel máximo de hormonas diabetogénicas se alcanza durante el segundo trimestre, por tanto, se considera a este trimestre, como el óptimo para valorar el metabolismo de los hidratos de carbono en las gestantes.

**Tabla 1.** Complicaciones maternas y fetales relacionadas con la DG. Fuente: elaboración propia.

Maternas	Fetales
<p><i>Corto plazo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenaza de parto prematuro</li> <li>• Rotura prematura de membranas</li> <li>• Parto por cesárea</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Pre/eclampsia</li> <li>• Hidramnios</li> <li>• Infecciones</li> </ul>	<p><i>Corto plazo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrosomía</li> <li>• Hipoglucemia neonatal</li> <li>• Hiperbilirrubinemia</li> <li>• Distocia de hombros</li> <li>• Muerte fetal</li> <li>• Hipoxia perinatal</li> </ul>
<p><i>Largo plazo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad</li> <li>• Diabetes tipo II</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> </ul>	<p><i>Largo plazo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad</li> <li>• Diabetes tipo II</li> <li>• Enfermedad cardiovascular</li> </ul>

La DG conlleva un mayor riesgo de complicaciones, tanto para la madre como para su descendencia, estas pueden ser a corto o a largo plazo (tabla 1). Gestantes diagnosticadas de DG, tiene un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia o de tener parto por cesárea, mientras que el feto, tiene mayor riesgo de macrosomía, distocia de hombros o hipoglucemia<sup>4</sup>. A largo plazo, tanto la gestante como su hijo, tienen mayor predisposición a padecer obesidad, diabetes tipo 2 o enfermedad cardiovascular<sup>5</sup>. Se estima que un 30% de los hijos de mujeres que padecieron DG y más del 70% de las mujeres diagnosticadas de DG desarrollaran diabetes mellitus tipo 2<sup>6</sup>.

### Factores de riesgo y prevalencia de la diabetes gestacional

La prevalencia de la DG es directamente proporcional a la prevalencia de diabetes tipo 2 en una población, raza o etnia<sup>7</sup>. Las mujeres caucásicas son menos propensas a padecer DG, que mujeres hispanas, afroamericanas, nativas americanas, de las islas del pacífico o asiáticas<sup>8</sup>.

Los factores de riesgo asociados a la DG son:

- Edad materna mayor de 35 años.
- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2.
- Antecedentes personales de DG.
- Obesidad, definiéndola como un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> pregestación.
- Incremento excesivo de peso durante la gestación.
- Resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada (como por ejemplo macrosomía) en gestaciones previas.
- Pertener a un grupo étnico con mayor prevalencia de DG (hispana, afroamericana, nativa americana o asiática).
- Síndrome del ovario poliquístico.

En la actualidad, la incidencia de la DG ha aumentado, debido principalmente al aumento en la obesidad que ha provocado el actual estilo de vida poco saludable, a lo que hay que sumarle el aumento de la edad media de las gestantes<sup>9</sup>. La prevalencia de la DG varía ampliamente en función, tanto de los criterios utilizados para su cribado y diagnóstico, como de las características de la población estudiada (raza, edad o índice de masa corporal), estimándose en una incidencia global cercana al 15%<sup>10</sup>. España al ser mayoritariamente de etnia caucásica posee una prevalencia inferior a la global, estimándose cercana al 9%<sup>11</sup>.

### Criterios diagnósticos y de seguimiento

Las recomendaciones de la ADA para el diagnóstico de la DG son<sup>2</sup>:

- Realizar la prueba para la detección de la DG, entre las semanas 24 y 28 de gestación, en aquellas embarazadas sin un diagnóstico previo de diabetes mellitus.
- Adelantar el test a la primera visita prenatal a la gestante con factores de riesgo, para la detección de prediabetes o diabetes sin diagnosticar.

Para la realización de la detección de la DG, nuevamente la ADA, recomienda el uso de una de las dos siguientes estrategias<sup>2</sup>.

#### Estrategia en un paso

Realización de curva de glucemia en ayuno de 8 horas, mediante la administración de una sobrecarga oral de glucosa de 75g de glucosa entre la semana 24 y 28, en las gestantes sin diagnóstico previo de DG y sin factores de riesgo. El diagnóstico de DG se establece cuando uno o más valores alcanzan o exceden los siguientes puntos de corte:

- Basal: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 hora: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 horas: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

#### Estrategia en dos pasos

**Paso 1:** Realización de un cribado, mediante la determinación de la glucosa sérica 1 hora después de la administración de 50g de glucosa anhidra, lo que se conoce como el test de O'Sullivan, para la realización de esta prueba, la gestante no tiene por qué estar en ayunas. El test se ha de realizar entre la semana 24 y 28 en las gestantes sin diagnóstico previo de DG y sin factores de riesgo.

Si la concentración de glucosa iguala o supera el punto de corte, se procede a la realización de la prueba diagnóstica. Los puntos de corte recomendados para el cribado son 130, 135 o 140 mg/dL. Según el punto de corte la sensibilidad y especificidad varía desde una sensibilidad de 70-88% y una especificidad de 69-89% para el punto de corte más alto hasta una sensibilidad de 88-99% y una especificidad de 66-77% para el más bajo<sup>12</sup>.

El uso de la hemoglobina glicosilada como prueba de cribado entre la semana 24-28 da un rendimiento peor que el test de O'Sullivan<sup>13</sup>.

**Paso 2:** En caso de un resultado positivo en el test de O'Sullivan, el diagnóstico de confirmación se realizará mediante una curva de glucemia tras una sobrecarga oral de 100 g de glucosa de 3 horas (basal, 1h, 2h y 3h), teniendo, en este caso, que estar la gestantes en ayunas de 8 horas. El diagnóstico de DG requerirá de la detección de al menos 2 valores patológicos en la curva de glucemia. En aquellos casos en los que se observe una única glucemia alterada en la curva, la gestante será clasificada como intolerante a la glucosa, recomendándose la repetición de la curva en un período de aproximadamente tres semanas.

Los puntos de corte según los criterio de Carpenter-Coustan<sup>14</sup> o NDDG (National Diabetes Data Group)<sup>15</sup> son:

Carpenter-Coustan	NDDG
• Basal: 95 mg/dL (5.3 mmol/L)	• Basal: 105 mg/dL (5.8 mmol/L)
• 1 hora: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)	• 1 hora: 190 mg/dL (10.6 mmol/L)
• 2 horas: 155 mg/dL (8.6 mmol/L)	• 2 horas: 160 mg/dL (9.2 mmol/L)
• 3 horas: 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	• 3 horas: 145 mg/dL (8.1 mmol/L)

El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) expone que se puede usar un solo punto alterado para el diagnóstico de DG, esto incrementaría notablemente las gestantes diagnosticadas de DG<sup>7</sup>.

Para el seguimiento de la enfermedad, la ADA recomienda emplear los siguientes objetivos<sup>16</sup>:

- Concentración de glucosa en ayuno < 95 mg/dL (5.3 mmol/L)
- Concentración de glucosa postprandial < 140 mg/dL (7.8 mmol/L)
- Concentración de glucosa postprandial < 120 mg/dL (6.7 mmol/L)
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 6%

No obstante, ambos indicadores presentan una serie de limitaciones. La concentración de glucosa sérica está sujeta a sustanciales variaciones en función de diversos factores tales como la dieta o el estrés, lo que dificulta en gran medida su empleo en la monitorización de la DG. La HbA1c, por su parte, al ser un reflejo de la glucemia en los 2-3 meses previos a su determinación, carece de la sensibilidad necesaria para llevar a cabo un estricto control glucémico, durante el periodo de gestación. Así mismo, se ha observado que la HbA1c tiende a incrementarse en el último trimestre de embarazo sin que se produzca un empeoramiento en el control glucémico. Estos falsos positivos han sido relacionados con el aumento en la demanda de hierro que se produce al término del embarazo, dando lugar a un estado deficitario de hierro que conduce a un alargamiento del tiempo de vida media de los eritrocitos y, en consecuencia, a un incremento en la HbA1c<sup>17</sup>.

No obstante, del 70-85% de gestantes diagnosticadas de DG pueden ser controladas sólo mediante cambios del esti-

lo de vida<sup>18</sup>. Para el resto de las gestantes diagnosticadas de DG se opta por el tratamiento con insulina, estando la metformina y la glyburida no recomendadas como primera vía de tratamiento, al atravesar ambas la barrera placentaria<sup>17</sup>.

Estudios actuales ponen de manifiesto, que una detección temprana de las gestantes que desarrollaran DG permite una mayor ventana para su tratamiento y, de esta manera, minimizar el riesgo de complicaciones asociadas<sup>19</sup>. A pesar de esto, sólo a las gestantes con factores de riesgo se les adelanta el cribado o la prueba diagnóstica para la detección de la DG. Esta práctica presenta el inconveniente del bajo valor predictivo de estos factores de riesgo en el desarrollo de la DG, quedando muchas gestantes sin el tratamiento temprano adecuado<sup>20</sup>. Esto, junto a que la curva de glucosa necesita condiciones de ayuno, múltiples extracciones de sangre y que suele ocasionar náuseas y vómito, ha provocado la búsqueda de nuevos marcadores con la suficiente sensibilidad y especificidad para adelantar la estrategia del abordaje diagnóstico de la enfermedad y así disminuir el riesgo de las complicaciones asociadas.

## OBJETIVOS

La detección de la DG se encuentra universalmente establecida en el seguimiento protocolizado del embarazo, debido a su asociación con un gran número de complicaciones tanto maternas como perinatales. El diagnóstico precoz de la enfermedad es imprescindible para minimizar la morbilidad asociada. Sin embargo, la estrategia actual, recomienda realizar el cribado universal durante el segundo trimestre de la gestación, debido a que la mayor concentración de las hormonas diabetogénicas mejora la efectividad diagnóstica de la sobrecarga oral de glucosa.

La estrategia de cribado selectivo en el primer trimestre, basándose únicamente en factores de riesgo, deja a muchas gestantes sin el tratamiento temprano necesario para la minimización de la morbilidad asociada debido su bajo valor predictivo.

En los últimos años han surgido nuevos marcadores para el diagnóstico de la DG, que pueden suponer una mejora en relación con los existentes, principalmente en la búsqueda de mejorar el rendimiento diagnóstico en el primer trimestre de gestación.

En esta revisión bibliográfica se examinan marcadores bioquímicos propuestos para el diagnóstico de la DG.

## METODOLOGÍA

Esta revisión se ha realizado mediante la revisión de publicaciones relacionadas con marcadores bioquímicos para el diagnóstico de la DG en PubMed y Web of Science.

Las búsquedas se realizaron sin incluir fecha de antigüedad hasta abril del 2020.

Los términos utilizados para las búsquedas fueron "early detection gestational diabetes", "gestational diabetes", "biomarkers gestational diabetes", "markers gestational

diabetes, "molecular markers gestational diabetes", "inflammatory biomarkers gestational diabetes", "insulin resistance gestational diabetes", "glycemic markers gestational diabetes". Una vez identificados los marcadores que iban a ser examinados en esta revisión, se buscó artículos, revisiones o metaanálisis en los motores de búsqueda antes mencionados, usando el nombre del marcador en concreto y diabetes gestacional.

## MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DG

### Introducción

Un biomarcador es un indicador del estado de un proceso biológico, debe ser medible y poder diferenciar entre el estado patológico y el normal. Se les consideran útiles porque pueden predecir o diagnosticar una enfermedad o porque pueden ser usados para monitorizar la respuesta a un tratamiento<sup>21</sup>. Un marcador biológico ideal debe estar presente y ser estable en los fluidos biológicos, su medida debe ser reproducible y sensible a los cambios en el estado de la enfermedad. Además, debería de tener la facultad de poder adelantarse a la aparición de los síntomas clínicos.

Como se ha dicho anteriormente, se han estado buscando insistentemente nuevos marcadores biológicos que permitan una detección precoz de la DG. Esta búsqueda de marcadores incluye no sólo a marcadores glucémicos sino también a marcadores de resistencia a la insulina, inflamación o moleculares.

### Marcadores de inflamación en el diagnóstico de la diabetes gestacional

Durante el embarazo se produce una alteración del perfil inflamatorio, haciendo necesario correcto balance entre las

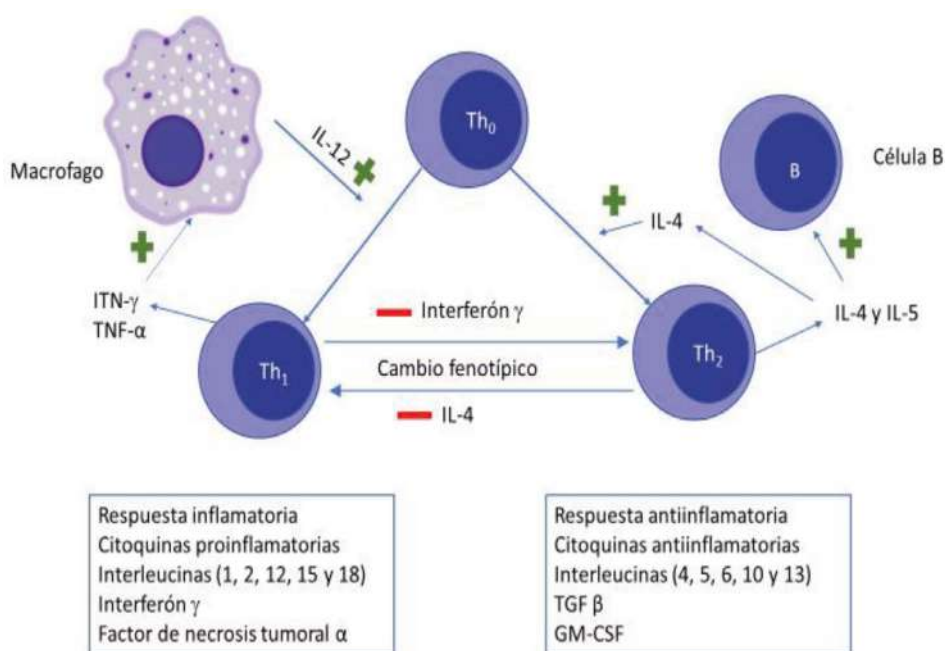
citoquinas pro y antiinflamatorias para una progresión adecuada del mismo. Esta alteración en la producción de las citoquinas, junto con una regulación de la respuesta del sistema inmune, previenen el rechazo fetal durante el embarazo. La actividad de los linfocitos T-helper cambia, para favorecer un perfil antiinflamatorio mediante la producción de citoquinas Th2, las cuales tienen un papel fundamental en el desarrollo normal del embarazo (figura 1). No obstante, este desarrollo normal, se ve comprometido por procesos que alteran el balance de citoquinas, como infecciones o procesos inflamatorios (obesidad, DG, ...) <sup>22</sup>.

En la DG predomina un perfil proinflamatorio que provoca un aumento en la resistencia a la acción de la insulina. Se produce una disminución de las adipoquinas y citoquinas antiinflamatorias como la adiponectina o IL-4 y un aumento de las citoquinas proinflamatorias como IL-6 o el TN-α.

Las adipoquinas o adipocitoquinas intervienen en el metabolismo energético y en la sensibilidad a la insulina de la gestante. Son proteínas que se sintetizan en el tejido adiposo y desempeñan una función endocrina, tanto a nivel local como sistémico.

**Tabla 2.** Marcadores inflamatorios propuestos para el diagnóstico de la diabetes gestacional. Fuente: Elaboración propia.

Adipoquinas	{	Adiponectina Leptina Resistina Proteína transportadora del retinol tipo 4 Visfastina Proteína de unión de los ácidos grasos al adipocito
Citoquinas	{	Interleucina 6 (IL-6) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)
Proteína C reactiva ultrasensible (PCRhs)		



**Figura 1.** Diferenciación entre perfil pro y antiinflamatorio de linfocitos T-helper. (Adaptado de Harber, M., Sundstedt, A., & Wraith, D. (2000). The role of cytokines in immunological tolerance: Potential for therapy. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2(9), 1-20).

### Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- $\alpha$  es una citoquina producida mayoritariamente por los macrófagos y monocitos. Produce una acción proinflamatoria, tanto por sí mismo, como por la activación de otras citoquinas como la interleucina 1 y 6. Su acción se produce tanto a nivel celular, favoreciendo la movilización a la zona afectada de linfocitos y neutrófilos, como tisular favoreciendo su regeneración.

La mayoría de los estudios muestran concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  en el segundo y tercer trimestre del embarazo en gestante que desarrollaran DG<sup>24</sup>. Un metaanálisis de 10 estudios concluyó que la concentración de TNF- $\alpha$  se encuentra elevada en las gestantes que desarrollan DG en comparación con las normoglucémicas. Esta diferencia significativa se mantiene al ajustar los resultados mediante el Índice de Masa Corporal (IMC)<sup>25</sup>.

### Interleucina 6

La IL-6 es una citocina sintetizada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está mediada por la IL-1 y se incrementa en respuesta al TNF- $\alpha$ . Es la principal estimuladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda, como la proteína C-reactiva y la ferritina<sup>26</sup>. La IL-6 es un regulador de la termogénesis corporal, junto con IL-1, TNF- $\alpha$  e interferón gamma.

Concentraciones elevadas de IL-6 están asociadas a procesos agudos (inflamación) y a la obesidad<sup>27</sup>. La concentración de esta citocina durante el embarazo, se han relacionado, con el porcentaje de grasa corporal, el IMC, la sensibilidad a la insulina y la concentración de glucosa<sup>28</sup>. A pesar de no haber estudios prospectivos que relacionen la IL-6 con la DG, un estudio de caso control, encontró concentraciones, ajustadas por el IMC, significativamente elevadas en el primer trimestre de gestación de esta citocina en las gestantes que desarrollaron DG<sup>29</sup>. En este estudio obtuvieron una tasa de detección del 51,3% de los casos de DG, para un ratio de un 25% de falsos positivos, con un área bajo la curva de 0.6731. Además, combinándolo con el peso y edad materna, la tasa de detección subía al 67.5% (ratio de un 25% de falsos positivos) y el área bajo la curva a 0.7586.

### Adiponectina

La adiponectina es la proteína más abundante de las sintetizadas únicamente por los adipocitos. Entre las funciones biológicas conocidas de esta adipocina se encuentran, los incrementos de la sensibilidad a la acción de la insulina, de la oxidación de los ácidos grasos, así como la producción de glucosa hepática. La adiponectina posee además actividad antiinflamatoria y antiaterogénica<sup>30</sup>. La concentración de adiponectina se encuentra inversamente relacionada con la obesidad, los lípidos séricos, la hipertensión y la resistencia a la insulina<sup>31</sup>. Además, las concentraciones bajas de esta adipocitocina se han relacionado con un riesgo aumentado de desarrollo de DM2<sup>32</sup>.

Durante el embarazo, la concentración de adiponectina disminuye progresivamente, estando probablemente asociada a la disminución de la sensibilidad a la insulina, cumpliéndose, al igual que en la población general, que sus ni-

veles están inversamente relacionados con los del IMC. Se cree que en las gestantes que padecen DG, el aumento del perfil proinflamatorio provoca una disminución en la síntesis de la adiponectina y por tanto aumenta el estado crónico de inflamación que padecen<sup>33</sup>.

Un metaanálisis de estudios realizados en el segundo trimestre de gestación (entre semana 24 y 28), en el que se analizó posibles marcadores diagnósticos para la DG concluyó que, la concentración de la adiponectina se encuentra significativamente disminuida en las gestantes que desarrollan DG, en comparación con las normoglucémicas<sup>25</sup>.

Estudios más recientes valoraron la utilidad de la adiponectina en el diagnóstico temprano de DG. De esta manera en una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2016 en los que estudia la eficacia diagnóstica de la adiponectina en la predicción de las gestantes que desarrollaran DG se obtuvieron una aceptable sensibilidad (64,7%) y especificidad (77.8%)<sup>34</sup>.

Un estudio de caso-control obtuvo que las gestantes con concentraciones bajas de adiponectina, anteriores al embarazo, tenían cinco veces más riesgo de desarrollar DG<sup>35</sup>. Lo más interesante de este estudio es que, este riesgo aumentado, se mantiene a pesar de ser ajustado por cualquier riesgo conocido para la DG. Siendo, por tanto, una herramienta que nos permitiría identificar gestantes en riesgo de desarrollar DG, pudiendo tomar medidas tempranas para minimizar los riesgos, tanto para la madre como para el feto, asociados a la DG y que de otra manera no podrían haber sido adoptadas hasta el segundo trimestre de gestación.

Terminada la gestación, la concentración baja de adiponectina de las gestantes diagnosticadas de DG se mantiene, lo que podría contribuir al desarrollo de DM2<sup>36</sup>.

Como conclusión, la adiponectina es un marcador prometedor en el diagnóstico de la DG a pesar de tener un limitado rendimiento diagnóstico, tal vez combinándolo con otros marcadores se consigan unos resultados que lo permita llevar a la práctica clínica.

Otro futuro campo de la adiponectina podría ser en su uso como tratamiento, tanto en la prevención, como en el manejo de pacientes con diabetes mellitus. Esta conclusión se basa en que terapias probadas en animales con obesidad mostraron una mejora en la concentración de glucosa e insulina sanguínea<sup>37</sup>.

### Leptina

La leptina es una hormona producida mayoritariamente por los adipocitos, aunque no únicamente como la adiponectina, sino que también se produce en la placenta y los ovarios. La leptina interviene en procesos fisiológicos como la secreción de la insulina aumentando su sensibilidad, la utilización de la glucosa, el metabolismo de los ácidos grasos o a nivel hipotalámico la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas<sup>23</sup>.

La concentración de leptina en sangre depende de la reserva lipídica de cada individuo. Se observan niveles in-

crementados con la obesidad, al ganar peso o con hiperinsulinemia<sup>24</sup>.

Durante el embarazo se produce un aumento progresivo de la concentración de leptina a expensas probablemente de un aumento en la producción placentaria<sup>23</sup>.

Se ha observado que las gestantes que desarrollan DG tienen concentraciones más elevadas de esta adipocina que las que no padecen esta patología<sup>38</sup>. Los niveles más elevados de leptina de las gestantes con DG podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad al fomentar el estado crónico de baja inflamación al estimular la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa y la IL-6<sup>33</sup>.

Un metaanálisis de estudios observacionales concluyó que la concentración de leptina es significativamente mayor en las pacientes con DG frente a las gestantes normoglucémicas y que esta diferencia significativa se mantiene cuando se ajusta por el IMC<sup>25</sup>.

En otro metaanálisis más reciente, se obtuvo, al igual que en el caso anterior, que los niveles de leptina de las gestantes con DG son superiores a las gestantes con tolerancia a la glucosa normal tanto en el primer como en el segundo trimestre del embarazo. Por otro lado, reflejan que se debería de usar una forma más precisa para la determinación de la grasa corporal que el IMC, para de esta forma, poder establecer que la asociación leptina con la DG es independiente de la concentración de grasa<sup>39</sup>.

#### *Visfastina*

La visfastina es una adipocina producida mayoritariamente en el tejido adiposo visceral. Promueve la adipogénesis y, al igual que la leptina, la producción de citoquinas proinflamatorias<sup>40</sup>.

Concentraciones elevadas de visfastina han sido reportados en estados metabólicos alterados como la obesidad y la DM2<sup>41</sup>.

Durante el embarazo la concentración de visfastina aumenta hasta el segundo-tercer trimestre y disminuye progresivamente a partir del tercer trimestre<sup>42</sup>. La reducción de la concentración de la visfastina después del segundo trimestre podría obedecer a mecanismo fisiológico para mejorar la sensibilidad a la insulina de las gestantes<sup>23</sup>.

Como marcador de gestantes con DG presenta resultados muy contradictorios, debido a que han sido notificados, tanto valores aumentados como reducidos<sup>43,44</sup>. En cambio, otros estudios en los que comparan marcadores en el diagnóstico de DG concluyó que, la visfastina, era mejor marcador que la PCR, IL-6, adiponectina y leptina<sup>45</sup>.

La visfastina podría ser un buen marcador de DG, pero las evidencias actuales son insuficientes para poder valorar su utilidad real, siendo necesarios nuevos estudios para valorar su utilidad clínica real.

#### *Resistina*

La resistina es una hormona expresada por los monocitos, macrófagos y, aunque en menor grado, en los adipocitos<sup>46</sup>.

Aunque existe controversia, la concentración de resistina parece relacionada con el grado de grasa corporal, encontrándose niveles elevados en obesos. Por el contrario, parece no asociado, al aumento en la resistencia a la insulina vinculada a la obesidad<sup>47</sup>.

La concentración de resistina aumenta durante el embarazo, probablemente de forma paralela a la ganancia de peso producida durante la gestación<sup>48</sup>.

Mientras que hay estudios en los que se informa de la asociación entre niveles elevados de resistina y el desarrollo de DG<sup>49</sup> otros no llegan a esa misma conclusión<sup>50</sup>. Una revisión sistemática posterior, tampoco encontró una relación significativa entre la resistina y la DG<sup>51</sup>. No obstante, también advirtió de la existencia de heterogeneidad dentro de los estudios, con una amplia variación en la concentración de resistina informada por cada estudio, tanto de las gestantes con DG como las normoglucémicas.

Por tanto, no existe actualmente evidencias que apoyen a la resistina como un posible marcador de DG.

#### *Proteína transportadora del retinol tipo 4*

La proteína transportadora del retinol tipo 4 (RBP4) es una adipocina de síntesis mayoritariamente hepática, cuya función en la circulación es la de transportar, en combinación a la prealbúmina, al retinol. Estudios han constatado niveles elevados de RBP4 en diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares e inflamación<sup>52</sup>.

En un estudio publicado en el año 2019, en el que incluían a 194 gestantes diagnosticadas de DG y 67 normoglucémicas, se encontró una asociación significativa entre la concentración de RBP4 y la gestantes con DG. Además, mediante el punto de corte óptimo la RBP4 alcanzó una sensibilidad del 79,4% y una especificidad de 79,1% y un área bajo la curva (AUC) de 0,87<sup>53</sup>.

#### *Proteína de unión de los ácidos grasos al adipocito*

La proteína de unión de los ácidos grasos al adipocito (AFABP) es una proteína perteneciente a la familia de proteínas de unión a los ácidos grasos que se encuentra principalmente en los adipocitos y macrófagos<sup>54</sup>.

Los niveles de AFABP se incrementan con la obesidad, con la presión sanguínea y con el aumento a la acción de la insulina. Además, se ha demostrado que concentraciones elevadas de AFABP son indicativas de un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como síndrome metabólico, DM2 o enfermedad cardiovascular<sup>54</sup>.

En un estudio de caso-control de pacientes en el tercer trimestre de gestación con DG, se concluyó que la concentración de AFABP era significativamente mayor en las gestantes con DG y que la concentración de esta proteína estaba asociada positivamente con los niveles de leptina, IMC y los triglicéridos<sup>55</sup>.

Se necesitan estudios muchos más amplios para valorar mejor esta asociación y determinar si la AFABP puede ser de utilidad en el diagnóstico de la DG.

### *Proteína C reactiva ultrasensible (PCRhs)*

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de síntesis hepática, cuya concentración aumenta en procesos agudos comotraumatisos, intervenciones quirúrgicas, inflamación o infección.

Es el reactante de fase aguda más utilizado actualmente en la práctica clínica. La versión ultrasensible (proteína C reactiva ultrasensible), mide la misma proteína en sangre, pero posee un límite de detección inferior a la técnica convencional. Esta mayor sensibilidad, le permite identificar estados mínimos de inflamación, como los asociados a la enfermedad cardiovascular, siendo, la identificación de sujetos en riesgo de desarrollar esta enfermedad, su principal aplicación clínica actual.

Se ha observado concentraciones elevadas de PCRhs, en el primer de gestación, en las gestantes que desarrollaron DG<sup>56</sup>. Estudios posteriores demostraron que las diferencias significativas observadas en las concentraciones de PCRhs desaparecen cuando se ajusta mediante el IMC de la gestante<sup>57,58</sup>. Por tanto, la asociación entre PCRhs y la DG parece estar mediada por el IMC de las gestantes.

### **Marcadores de resistencia a la insulina en el diagnóstico de la diabetes gestacional**

La resistencia a la insulina es la disminución de la respuesta fisiológica que proporciona una determinada dosis de insulina<sup>59</sup>. La resistencia a la insulina, que se desarrolla durante el embarazo, tiene como función limitar la utilización de glucosa materna y, de esta manera, proporcionar un suministro adecuado al feto, debido a que, para un correcto desarrollo y crecimiento, necesita que la mayor parte de su fuente de energía sea proporcionada por la glucosa. De este modo, la resistencia a la insulina establecida durante el embarazo está asociada a la trasmisión de glucosa de la madre al feto.

En un embarazo normal, los tejidos diana a la acción de la insulina (hígado, músculo esquelético o tejido adiposo) adquieren progresivamente una resistencia a su actuación. Esta disminución en la sensibilidad a la insulina aumenta hasta el 50-60% de su actividad normal tanto en gestantes que desarrollan DG como en normoglucémicas<sup>60</sup>. En una gestación normal, el incremento de la resistencia a la insulina se compensa con un aumento en la producción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, siendo este aumento insuficiente tanto en las pacientes con DG como las diagnosticadas de diabetes mellitus. Este incremento insuficiente es indicativo de una deficiencia en la función de las células  $\beta$ , siendo este el motivo de su mayor riesgo de desarrollar DM2 en los años posteriores<sup>61</sup>.

Una de las hipótesis más aceptadas sobre la etiología de la resistencia fisiológica a la insulina que se produce durante el embarazo, afirma que probablemente se deba, al gran incremento que se produce de los niveles plasmáticos de hormonas diabetogénicas como la prolactina, lactógeno placentario, progesterona y cortisol.

### *Globulina transportadora de hormonas sexuales*

La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glicoproteína cuya función es transportar regular la fracción activa de las hormonas sexuales. Transporta tanto al estradiol como a la testosterona siendo la unión más afín a esta última. Los estrógenos, el hipertiroidismo y la cirrosis hepática aumentan su concentración mientras que la obesidad, los andrógenos, el hipotiroidismo o los glucocorticoides la disminuyen.

La SHBG se la considera un marcador de resistencia a la insulina debido a que tanto la insulina como el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF) inhiben su secreción<sup>62</sup>. Se ha demostrado que los pacientes que han desarrollado DM2 presentan niveles bajos de SHBG<sup>63</sup>.

De igual manera, se han observado niveles más bajos de SHBG en las gestantes que desarrollaron DG en comparación con normoglucémicas<sup>64</sup>. Además, dentro de las pacientes con DG, la concentración de SHBG fue menor en las gestantes que necesitaron tratamiento con insulina<sup>65</sup>. Por tanto, puede tener una utilidad añadida en el diagnóstico de DG al poder predecir que gestantes necesitarán insulina.

Un estudio observacional evaluó la capacidad discriminadora de la SHBG en el diagnóstico temprano, primer trimestre de gestación, de la DG. Este estudio demostró una asociación significativa e independiente del IMC, entre los niveles bajos de SHBG y el desarrollo de DG, además mediante el establecimiento de un punto de corte óptimo obtuvo una buena sensibilidad (85%) aunque una baja especificidad (37%). No obstante, al combinar la SHBG con la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) y usando un punto de corte óptimo para ambos marcadores consiguen tanto una sensibilidad como especificidad entorno al 75%<sup>66</sup>.

### *Prolactina*

La prolactina es una hormona hipofisaria cuya principal función es la de iniciar y mantener la lactancia, además interviene en el desarrollo de las mamas femeninas.

Concentraciones elevadas de esta hormona, provocan infertilidad tanto masculina como femenina, debido a que inhiben la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo y, por tanto, la hipófisis no libera las gonadotropinas (LH y FSH) necesarias para la ovulación y la espermatogénesis. La secreción de prolactina se inhibe por la dopamina mientras el polipéptido vasoactivo intestinal (VIP) y la hormona liberadora del tiotropina favorecen su secreción. Los niveles de prolactina se elevan durante el embarazo, aunque su mayor concentración se alcanza por la succión del pezón del recién nacido.

Se cree que en aumento en la concentración de la prolactina junto con el lactógeno placentario humano provocan el aumento de la masa de células  $\beta$  necesario por la mayor demanda de insulina durante el embarazo<sup>67</sup>. Muy pocos estudios han valorado a la prolactina como un marcador diagnóstico de la DG. En un estudio reciente, Ekinci et al. encontraron una asociación entre concentraciones eleva-

das de prolactina y la intolerancia a la glucosa de las gestantes durante el tercer trimestre de gestación<sup>68</sup>. Por otro lado, R. Retnakaran et al. concluyen que concentraciones elevadas de prolactina se observan en las gestantes con curva de glucemia normal, a los tres meses del parto, frente a las que son diagnosticadas de prediabetes o diabetes<sup>69</sup>. Por otro lado, un estudio de caso-control con 107 gestantes con DG y 214 controles, publicado en 2020, en el que valora la asociación entre prolactina, progesterona y la DG en diferentes etapas de las gestación (semanas 10-14, 15-26, 23-31 y 33-39), encontraron niveles significativamente más altos de prolactina en las gestantes que desarrollaron DG entre la semana 10 y 14 y que esta diferencia, se iba atenuando según avanzaba la gestación. Por otra parte, la progesterona entre la semana 10 y 14, a pesar de tener concentraciones significativamente más bajas en las pacientes con DG no se asoció, al contrario de la prolactina, con un mayor riesgo de DG. Además, la concentración de la prolactina se asoció significativamente con la concentración de insulina y péptido C<sup>70</sup>.

Existen muy pocos estudios actuales que valoren a la prolactina como marcador de DG a pesar de esto, el estudio recién publicado comentado anteriormente, aporta evidencias de su posible utilidad como marcador precoz de DG.

*Factor de crecimiento de fibroblastos 21*

El factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21) se secreta principalmente en el hígado, aunque también otros órganos y tejidos como el páncreas, músculo esquelético, tejido adiposo y placenta lo expresan. Forma parte de la subfamilia de FGF que consta además del FGF19 y 23, teniendo todos acciones similares a las de las hormonas<sup>71</sup>.

A pesar de que su descubrimiento es reciente, se identificó por primera vez en el año 2000, se le ha reconocido como un importante regulador del metabolismo glucídico y lipídico<sup>72</sup>.

La concentración FGF21 aumenta en estados de resistencia a la insulina como la obesidad y la DM2<sup>73</sup>.

Pocos estudios investigan la asociación entre la DG y el FGF21. Las técnicas utilizadas para la determinación del FGF21 son aún muy noveles (ELISA en su mayoría), con la falta de estandarización de resultados que esto conlleva. Esto ha llevado a una alta dispersión dentro de los resultados informados. Mientras que Bonakdaran et al<sup>74</sup> obtienen unos resultados excepcionales, con una gran diferencia entre la concentración de FGF21 entre gestantes con DG y las que tiene tolerancia a la glucosa normal, lo que le proporciona una sensibilidad de 100% y una especificidad del 75%, otros no alcanzan tanta diferencia (además de informar de medias muy diferentes a las obtenidas en el otro estudio, tanto en las gestante con DG como la de los controles)<sup>75</sup>. Incluso se ha informado de la inexistencia de diferencias significativas en los niveles de FGF21 entre estos dos grupos<sup>76</sup>.

Por tanto, creo que es evidente, que se necesitan nuevos estudios, con técnicas más estandarizadas, para determinar si el FGF21 se le pueda considerar como un marcador de DG.

Una posible futura utilidad del FGF21 es la terapéutica debido a que estudios con ratones han demostrado que su administración mejora la sensibilidad a la insulina<sup>77</sup>.

*Insulina (ayunas)*

La insulina es un sintetizado por las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. La insulina con el glucagón son las dos hormonas principales en la homeostasis de la glucosa. La insulina favorece los procesos anabólicos como la absorción de glucosa por la células y la síntesis de glucógeno, proteínas y ácidos grasos; y disminuye los procesos catabólicos como la glucogenólisis, lipólisis y proteólisis además también disminuye la formación de glucosa a nivel hepático (gluconeogénesis hepática).

Está demostrado que una vez instaurada la resistencia a la insulina y antes de desarrollar la hiperglicemia propia de la DM2, las células beta producen un exceso de insulina para compensar la resistencia<sup>78</sup>. Desde ese punto de vista la insulina podría predecir que gestantes van a desarrollar DG.

Muchos estudios han llegado a la conclusión que durante el primer trimestre del embarazo las mujeres que desarrollan DG tienen concentraciones elevadas de insulina<sup>79</sup>.

Un estudio desarrollado en gestantes con uno o más factores de riesgo, la insulina en ayunas medida en el primer trimestre demostró una sensibilidad de 69.2% y una especificidad del 96.4% en el diagnóstico de DG. Por el contrario, otros estudios no alcanzan diferencias significativas en la insulina en ayunas medida en el primer trimestre después de ajustar los resultados mediante el IMC<sup>80</sup>. Un estudio obtuvo, al igual que el caso anterior, que las diferencias significativas entre la insulina en ayunas durante en segundo trimestre de las gestantes que desarrollan DG en comparación con las que no tiene alterado el metabolismo de la glucosa, desaparece después de ajustar los resultados<sup>81</sup>.

Por tanto, parece ser que las diferencias observadas en la insulina en ayunas pueden deberse a factores de confusión.

**Marcadores glicémicos en el diagnóstico de la diabetes gestacional**

Como se ha mencionado anteriormente, los marcadores glucémicos se utilizan en población general para detectar a los pacientes que desarrollan intolerancia a la glucosa. Los criterios seguidos son los siguientes:

Normal	Prediabetes	Diabetes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa ayunas: &lt; 100 mg/dL</li> <li>• Glucosa post sobrecarga &lt;140 mg/dL</li> <li>• HbA1C &lt;5.7%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa ayunas: ≥100 mg/dL &lt; 126 mg/dL</li> <li>• Glucosa post sobrecarga: ≥140 mg/dL &lt;200 mg/dL</li> <li>• HbA1C ≥ 5.7% &lt;6.5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosa ayunas: ≥ 126 mg/dL</li> <li>• Glucosa post sobrecarga: ≥200 mg/dL</li> <li>• HbA1C ≥6.5%</li> </ul>

El test de sobrecarga de glucosa es usado como criterio diagnóstico durante la semana 24-28 del embarazo. De-



pende de la estrategia diagnóstica, la prueba diagnóstica se realiza o sola (sobrecarga de 75 g de glucosa) o posterior a una prueba de cribado, conocida como test de O'Sullivan, usando en este caso una sobrecarga de 100 g de glucosa, obviamente solo a las gestantes con cribado positivo.

Se ha estudiado la capacidad diagnóstica de estos marcadores en el cribado temprano de la DG y de su utilidad en el seguimiento glucémico de las gestantes que desarrollan DG. También se han propuesto marcadores glucémicos alternativos a los anteriores, como la fructosamina, albúmina glicosilada o el 1,5-anhidroglucitol.

#### Glucosa(ayunas)

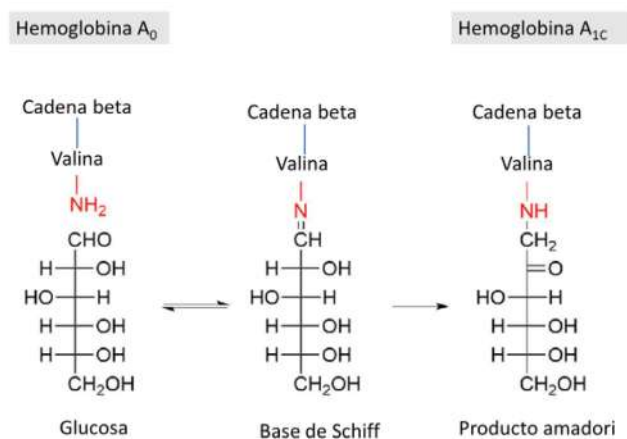
Durante la gestación, a partir de entre la semana 6 y 10, la glucosa en ayunas de las gestantes disminuye ligeramente (aproximadamente 2 mg/dL) comparada con la de la población general<sup>82</sup>. Esto hace necesario fijar el rango de referencia durante el primer mes de gestación de las gestantes en < 92 mg/dL para no infra diagnosticar a las gestantes con intolerancia a la glucosa<sup>83</sup>.

En un amplio estudio prospectivo en el que se analizaba, la capacidad diagnóstica de la glucosa en ayunas, el test de O'Sullivan y la sobrecarga oral de 75 g de glucosa, para su uso como prueba de screening de DG en el primer trimestre. La glucosa en ayunas obtuvo una sensibilidad de 47% y una especificidad de 77% con un área bajo la curva de 0,623<sup>84</sup>. Otro estudio prospectivo informó sensibilidades y especificidades similares, pero, además, llegaron a la conclusión que valores altos de glucosa dentro del rango de normalidad es un factor de riesgo con unos valores predictivos en el diagnóstico de DG similares al del IMC<sup>85</sup>.

A pesar de obtener una sensibilidad bajas y solo una aceptable especificidad un adecuado valor de corte podría ayudar, al igual que el IMC, a identificar a gestantes en riesgo de desarrollar DG.

#### Glucosa (Post sobrecarga)

Al contrario que la glucosa en ayunas, la glucosa postprandial de las gestantes es mayor a la de la población general. Estos niveles elevados de glicemia se desarrollan entre el primer y el tercer trimestre de gestación siendo el incremento de 27-43 mg/dL<sup>86</sup>. Por tanto, una glucosa postprandial alta en una gestante podría no ser patológica y ser debida únicamente a su estado como gestante. Este es el motivo por el cual se justifica el cribado temprano de las pacientes con factores de riesgo de desarrollar DG<sup>87</sup>. En un estudio en el que analizan el uso del test de O'Sullivan como prueba de cribado durante el primer trimestre en gestantes con factores de riesgo tendría una sensibilidad de entre 70-91% y una especificidad de entre el 88-91% dependiendo del punto de corte usado<sup>88</sup>. No se han realizado estudios actuales que valoren la utilidad de un cribado temprano mediante sobrecarga de glucosa, tampoco hay grandes estudios prospectivos ni tampoco ningún estudio realizado en población de bajo riesgo.



**Figura 2.** Reacción de formación de la hemoglobina glicosilada. (Adaptado de Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv.* 2020;39:107359).

#### Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada (HbA1C) se forma mediante la unión de glucosa con el residuo N-terminal del aminoácido valina perteneciente a la cadena beta de la hemoglobina. La unión inicialmente reversible, mediante la formación de una base de Schiff, pasa con el tiempo a ser irreversible al formarse una unión covalente (cetoamina) mediante un reordenamiento Amadori (figura 2).

La HbA1C es actualmente la prueba más usada para el control diabético por los clínicos. Como la vida media de los glóbulos rojos es de aproximadamente 120 días, la HbA1C refleja la glucemia media durante ese periodo. No obstante, la glucemia media del último mes representa el 50% del valor de la HbA1C, el 25% entre 1 y 2 meses y el 25% restante entre los 2 y los 4 meses<sup>89</sup>.

El porcentaje medio de glicación de la hemoglobina es aproximadamente un 0.5% en las embarazadas comparadas con las mujeres que no lo están<sup>90</sup>. En una gestación normal la disminución del porcentaje de glicosilación ocurre entre la semana 10 y 20, debido a un incremento en el recambio eritrocitario alcanzando un mínimo durante el segundo trimestre<sup>91</sup>. Durante el tercer trimestre debido a la deficiencia, fisiológica, de hierro se produce un aumento en los porcentajes de glicosilación de la HbA1C<sup>92</sup>. Esta disminución y posterior incremento la hacen difícilmente interpretable como prueba en el diagnóstico o seguimiento de gestantes con DG. Además, un marcador que refleje la glucemia de los 2-3 meses anteriores no tiene la suficiente sensibilidad para un estricto control glucémico durante la gestación.

A pesar de estos inconvenientes, bastantes estudios han evaluado la utilidad de la HbA1C como marcador glucémico durante el embarazo. En un estudio observacional en el que incluyeron a 5701 embarazadas, Osmondson et al. concluyeron que las gestantes con HbA1C en rango de prediabetes (5.7-6.4%) tenían mayor riesgo de desarrollar DG<sup>93</sup>. En una revisión sistemática y metaanálisis, publicada en 2019, Renz et al. estudiaron la precisión diagnóstica de la HbA1C mediante el uso de diferentes puntos de corte (Tabla 3)<sup>94</sup>.

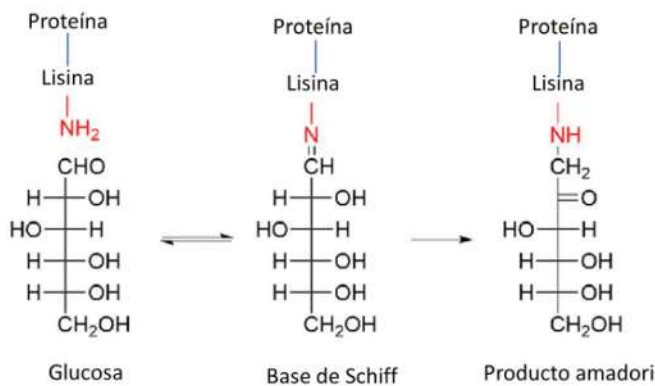
**Tabla 4.** Rendimiento diagnóstico HbA1C obtenidos por Renz et al.

Punto de corte HbA1C %	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	Área bajo la curva
5.4	0,503 (0,25–0,76)	0,837 (0,67–0,93)	0,779
5.7	0,247 (0,10–0,48)	0,955 (0,86–0,99)	0,741
5.8	0,107 (0,06–0,19)	0,987 (0,96–0,99)	0,626
6	0,129 (0,05–0,27)	0,987 (0,98–0,99)	0,927

Todos los puntos de corte tienen buena especificidad, aunque mala sensibilidad. Proponen que la utilidad de la medición de la HbA1C podría ser como un criterio de inclusión, lo que quiere decir, que si se sobrepasa el punto de corte se podría confirmar prácticamente la DG, pero un resultado inferior a este no la descartaría, haciendo necesario la utilización de pruebas más sensibles.

**Fructosamina**

La fructosamina es el término por el que se conoce a la unión formada por la unión de un azúcar (principalmente glucosa) a las proteínas sanguíneas. Esta unión se produce mediante una reacción no enzimática irreversible conocida como glicosilación. La reacción es similar a la de la formación de la HbA1C solo que en este caso es el aminoácido lisina, y no la valina, el que aporta el residuo N-terminal (figura 3).



**Figura 3.** Reacción de formación de las proteínas glicosiladas (fructosamina). (Adaptado de Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv.* 2020;39:107359).

El término fructosamina incluye todas las proteínas glicosiladas, siendo la albúmina su componente principal al ser la proteína más abundante (55-60% de total de proteínas séricas y aproximadamente el 80% del total de proteínas glicosiladas). La fructosamina, al igual que la HbA1C, refleja la concentración media de glucosa, pero en este caso durante un periodo de tiempo menor (dos o tres semanas), por tanto, es más sensible a cambios recientes en el control glucémico. El gran inconveniente de la fructosamina es su alta variación intraindividual lo que dificulta valorar cambios en el estado glucémico. Además, enfermedades que afecten a la vida media de las proteínas como el síndrome nefrótico o

la hepatopatía grave alteraran los niveles de fructosamina siendo en estos casos una medida poco fiable de la concentración media de glucosa.

El uso de la fructosamina se contempla en las situaciones en las que la HbA1C no es un buen reflejo de la glucemia media debido a que se encuentre alterado el tiempo de vida media de los glóbulos rojos. La gestación junto a patologías como la anemia hemolítica o ferropénica y los paciente con enfermedad renal terminal en hemodiálisis o en diálisis peritoneal son ejemplos de situaciones en los que el seguimiento del estado glucémico mediante la HbA1C no es fiable.

Existen pocos estudios actuales que contemple a la fructosamina como un marcador en el diagnóstico de la DG. La mayoría de los estudios datan de la década de los 80 y 90. El primer estudio que asoció la fructosamina con la DG informó de una gran sensibilidad (85%), en la detección de la DG durante el segundo trimestre de gestación<sup>95</sup>. Estos resultados no fueron confirmados en los subsiguientes estudios<sup>96,97</sup>. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, publicada en el año 2018, Gingras et al, estudiaron su efectividad diagnóstica, en el segundo trimestre de gestación, mediante el uso de diferentes puntos de corte<sup>98</sup>.

**Tabla 4.** Rendimiento diagnóstico de la fructosamina obtenidos por Gingras et al.

Punto de corte Fructosamina μmol/L	Sensibilidad	Especificidad
≥ 222	54.8	48.6
≥ 256	26	74.9
≥ 312	6.9	95.1

Como se puede ver con ningún punto de corte se consiguen valores aceptables de sensibilidad para poder ser usado ni como screening de DG. Además, ese mismo estudio concluyó que no existe asociación entre la concentración de fructosamina y resultados neonatales adversos como macrosomía y grande o pequeño para la edad gestacional.

Actualmente el uso de la fructosamina en el diagnóstico de DG parece totalmente descartado.

### Albumina glicosilada

La albúmina es la proteína extracelular más abundante del plasma (60-70% de las proteínas totales). Como la mayoría de las proteínas su síntesis es hepática y su tiempo de vida media es entorno a los 20 días. Dentro de las funciones de la albúmina se encuentran la del mantenimiento de la presión oncótica del plasma, siendo su principal responsable y la de transporte. La albúmina transporta productos metabólicos como la bilirrubina, hormonas, ácidos grasos, iones, vitaminas y fármacos.

El incremento de la albúmina es raro y suele deberse a deshidratación. Por el contrario, existen muchas causas de hipalbuminemia como la desnutrición, enfermedades hepáticas, pérdidas (renales o enteropatía) o la ascitis.

La formación de la albúmina glicosilada se debe a una reacción no enzimática conocida como glicosilación, explicada ya anteriormente cuando se trató la fructosamina.

Existen varios métodos para determinar la concentración de la albúmina glicosilada como la cromatografía de afinidad de boronato, de intercambio iónico, HPLC o inmunoensayos estos necesitan instrumentación dedicada y provocan la falta de estandarización de resultados. Este problema se ha solventado con la introducción de un ensayo enzimático que se puede implementar en los autoanalizadores usados en la práctica clínica. Además, este ensayo además de medir la albúmina glicosilada también mide la total de forma que el resultado se puede expresar como porcentaje, corrigiendo de esta manera la variabilidad intraindividual que presenta la albúmina. Esta corrección, proporciona una ventaja sobre la fructosamina debido a que no se ve afectado por condiciones fisiológicas y patológicas que provocan hipoproteinemia, pero que no provocan una variación en la vida media de la albúmina, como el embarazo o la desnutrición. Además, la fructosamina al incluir las inmunoglobulinas se ve afectado por múltiples patologías que alteran su concentración<sup>99</sup>.

La albúmina glicosilada posee unas tasas de glicación entre 8 y 9 veces más altas que las de la HbA1C<sup>100</sup>, esta diferencia radica en que la albúmina se encuentra circulando en el plasma mientras que la hemoglobina es un proteína intracelular<sup>101</sup>. Esto provoca porcentajes de glicación unas 3 veces superiores a la HbA1C, a pesar de tener una vida media bastante más reducida, que le proporciona una mayor sensibilidad para detectar cambios en la concentración de glucosa<sup>102</sup>.

La albúmina glicosilada es relativamente desconocida en nuestro continente, estando su uso extendido en el conti-

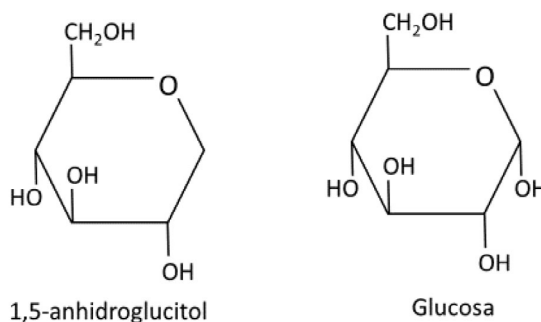
nente asiático. Un estudio realizado por la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo concluyó que las gestantes con valores altos de albúmina glicosilada (superiores a 15.8%) al final del embarazo desarrollaron más complicaciones neonatales como hipoglucemia neonatal o trastornos respiratorios. Además, también informaron, de que los recién nacidos de madres con albúmina glicosilada superior a este punto de corte, presentaban un mayor tamaño para la edad gestacional al momento del parto<sup>103</sup>. Debido a este estudio y con el fin de prevenir complicaciones perinatales, la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo recomienda su uso.

En otro amplio estudio, Zhu et al. estudiaron la capacidad diagnóstica de la albúmina glicosilada junto a otros marcadores glucémicos, como la HbA1C y la glucosa en ayunas mediante curvas ROC en diferentes semanas de gestación<sup>104</sup>. Los tres marcadores obtuvieron un discreto rendimiento diagnóstico sólo destacable la glucosa en ayunas en la semana 24-28 y la albúmina glicosilada en la última etapa de la gestación.

Hay pocos estudios que estudien a la albúmina glicosilada como un posible marcador diagnóstico de la DG y los que hay son todos desarrollados en población asiática. A pesar de haber quedado demostrado su utilidad en el control glucémico de las gestantes, se necesitarían un mayor número de estudios, desarrollados también en otras etnias, para valorar su aplicabilidad clínica en el diagnóstico de la DG.

### 1,5-Anhidroglucitol

El 1,5-anhidroglucitol es un poliol, con una estructura igual que la de la glucosa en donde el grupo aldehído ha sido reducido a un alcohol (figura 4).



**Figura 4.** Estructura cíclica de la glucosa y del 1,5-anhidroglucitol. (Fuente: elaboración propia).

**Tabla 5.** Rendimiento diagnóstico de la fructosamina obtenidos por Zhu et al.

Semana de gestación	Área bajo la curva (IC 95%)		
	Glucosa en ayunas	Albumina glicosilada	HbA1C
< 24	0,57 (0,35-0,77)	0,56 (0,34-0,77)	0,51 (0,30-0,72)
24-28	0,73 (0,68-0,77)	0,54 (0,49-0,59)	0,61 (0,56-0,65)
28-32	0,64 (0,57-0,70)	0,59 (0,52-0,65)	0,69 (0,62-0,74)
> 32	0,68 (0,47-0,85)	0,78 (0,57-0,91)	0,67 (0,45-0,84)

El 1,5-anhidroglucitol se obtiene principalmente de la dieta de alimentos como la soja, arroz o pan y se elimina vía renal prácticamente sin metabolizar<sup>105</sup>. Es desconocido en cómo afecta la dieta a la concentración plasmática de 1,5-anhidroglucitol y por tanto a su interpretación clínica<sup>106</sup>.

Cuando la concentración de glucosa plasmática se encuentra dentro de rangos normales, el 1,5-anhidroglucitol se filtra en el riñón y se reabsorbe prácticamente en su totalidad permaneciendo entonces su concentración inalterada. Pero cuando los niveles de glucosa superan el límite del umbral de absorción renal, aproximadamente 180 mg/dL, se producen pérdidas urinarias y por tanto la concentración plasmática del 1,5-anhidroglucitol se reduce<sup>107</sup>. Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4, 5 y dializados) poseen una reabsorción del 1,5-anhidroglucitol y por tanto presentan concentraciones disminuidas<sup>108</sup>. Por otro lado, un estudio realizado en China demostró concentraciones elevadas de 1,5-anhidroglucitol en pacientes al que se le administraban un tipo hierba usada en la medicina tradicional China, por tanto, la ingesta de alimentos ricos en este monosacárido podría aumentar su concentración<sup>109</sup>.

Es por este motivo que el 1,5-anhidroglucitol se utiliza como marcador glucémico a muy corto plazo (24h)<sup>110</sup>. Además, algunos estudios demuestran que el 1,5-anhidroglucitol releja mejor la glicemia postprandial que la HbA1C<sup>111</sup>.

Durante el embarazo el umbral de filtración renal disminuye pudiendo aparecer glucosuria a pesar de no tener alterado el metabolismo de la glucosa<sup>112</sup>. Un estudio posterior demostró que las gestantes tienen bajas concentraciones del 1,5-anhidroglucitol posiblemente debido a la disminución del umbral de filtración renal y que por tanto no refleja con precisión glucemia media de las gestantes tanto en las que desarrollan DG como en las normoglucémicas<sup>113</sup>. Aunque la relevancia del 1,5-anhidroglucitol en el control glucémico de la DG parecía totalmente descartado, un estudio actual, obtuvo concentraciones significativamente menores en las gestantes que desarrollaron DG en comparación con las gestantes normoglucémicas<sup>114</sup>. En este mismo estudio y utilizando un punto de corte de 13.21 µg/mL obtuvieron una sensibilidad de 67.6% y una especificidad de 65.3%.

Por tanto, el 1,5-anhidroglucitol presenta resultados contradictorios como marcador de DG, no obstante, el estudio más actual refleja resultados esperanzadores. Este hecho hace necesario que nuevos estudios los confirmen para poder ser valorado como un marcador útil en el diagnóstico de la DG.

### **Otros marcadores en el diagnóstico de la diabetes gestacional**

Además de los marcadores clasificados anteriormente existen otros marcadores que no se pueden encuadrar dentro de la categoría de marcadores inflamatorios o de resistencia a la insulina y que han demostrado poseer utilidad en el diagnóstico de la DG.

Dentro de los marcadores no clasificados en las categorías anteriores podemos destacar a la vitamina D, metabolismo lipídico, Proteína plasmática A asociada al embarazo y la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana.

### *Metabolismo lipídico*

En la actualidad, nadie discute la asociación entre las dislipemias y la obesidad y el mayor riesgo que presentan estos pacientes al desarrollo de enfermedades especialmente la enfermedad cardiovascular. En cambio, pocos estudios han valorado la posible implicación de la alteración del perfil lipídico normal de una gestante y el valor pronóstico que podrían tener con el desarrollo de la DG.

En el embarazo se produce una acumulación de depósitos grasos en la gestante produciendo consecuentemente una situación de hiperlipemia. Los lípidos maternos contribuyen al crecimiento y al aumento de la masa grasa del feto<sup>115</sup>.

Niveles elevados de triglicéridos y los índices aterogénicos en el segundo trimestre han sido relacionados con el desarrollo de DG<sup>116</sup>. En cambio, otro estudio, concluyó que los niveles de triglicéridos no difieren significativamente de las gestantes normoglucémicas después de haber ajustado los resultados mediante el índice de masa corporal, HbA1C y el índice de Matsuda tanto en el primer como en el segundo trimestre<sup>117</sup>.

### *Vitamina D*

La función principal de la vitamina D es la regulación de la concentración de calcio y fosfato. La vitamina D aumenta la absorción de Calcio y fosfato a nivel intestinal y la resorción de calcio a nivel renal, contribuyendo de esta manera al mantenimiento de su homeostasis. Además, contribuye al mantenimiento de la función neuromuscular y del remodelado óseo<sup>118</sup>. Para realizar estas funciones la vitamina D tiene que sufrir la conversión endógena en el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) que es su forma biológicamente más activa.

La vitamina D endógena se produce a partir del 7-dehidrocolesterol, un metabolito del colesterol, que se sintetiza en el hígado y se transfiere a la piel debido a que se necesita la exposición solar para su conversión. En la dermis mediante radiación UV el 7-dehidrocolesterol se transforma en previtamina D, posteriormente se produce un proceso lento de isomerización (tarda días) en vitamina D.

La vitamina D tanto la producida por vía endógena como la absorbida intestinalmente procedente de la dieta, se transporta al hígado donde se hidroxila en el carbono 25 obteniéndose la 25-hidroxi-vitamina D. Siendo esta la forma más abundante en el plasma y la que mejor refleja las reservas de vitamina D en el organismo. La 25-hidroxi-vitamina D todavía se ha de transportar al riñón, donde sufre una nueva hidroxilación, esta vez en el carbono 1, para transformarse en la forma más activa biológicamente 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol).

Niveles bajos de vitamina D han sido relacionados con el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y DM2<sup>119</sup>.

El déficit de vitamina D es común durante el embarazo, existiendo una relación entre niveles bajos en la primera etapa de la gestación y un mayor riesgo de desarrollar DG<sup>120</sup>. No obstante, existe controversia en esta afirmación

debido a que mientras que otros estudios como el de *Lacroix et al.*<sup>121</sup> confirman estos resultados, otros concluyen que es la paratidina (PTH) y no la vitamina D la relacionada con el desarrollo de la DG<sup>61</sup>.

#### *Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana (βhCG)*

La PAPP-A es una glicoproteína secretada inicialmente por las células de la capa más externa que envuelven al embrión (trofoblasto) y posteriormente por la placenta. En un embarazo normal, los niveles de esta proteína aumentan hasta el momento del parto. La determinación de esta proteína junto con la fracción beta libre de la gonadotropina coriónica humana son usadas en el cribado de aneuploidías en el primer trimestre del embarazo.

La hCG es una hormona producida por el trofoblasto y posteriormente en grandes cantidades por la placenta. Los niveles tanto la fracción libre de la hCG como de la hCG total de ambas aumentan rápidamente entre las semanas 8 y 10 (cribado del primer trimestre del embarazo) y posteriormente disminuyen y se estabilizan.

En gestaciones sin aneuploidías, se ha relacionado valores bajos de PAPP-A y βhCG con un mayor riesgo de preeclampsia, parto por cesárea y aborto espontáneo<sup>122</sup>. Además, la concentración de la PAPP-A están inversamente relacionados con el porcentaje de HbA1C y, por tanto, los niveles de PAPP-A podrían reflejar la disminución de la tolerancia a la glucosa<sup>123</sup>.

Muchos estudios han investigado la relación entre la concentración de la PAPP-A y la BHCG y su asociación con el desarrollo de la DG obteniendo resultados contradictorios. En una revisión mediante un metaanálisis publicada en 2018, los autores concluyen que existe relación entre niveles bajos de PAPP-A y BHCG y las gestantes diagnosticadas de DG. Sin embargo, no valoran su capacidad discriminante en el diagnóstico, condición indispensable para valorar su utilidad clínica, al necesitar nuevos estudios para poder determinarla<sup>124</sup>.

#### *Ferritina*

La ferritina es una proteína cuya principal función es la de almacenamiento de hierro. Se expresa principalmente en los hepatocitos, macrófagos y eritroblastos.

La determinación de la concentración plasmática de esta proteína nos indica el estado de las reservas de hierro del organismo, aportando una información más fiable que la aportada por la medición del hierro sérico o la saturación de la transferrina.

Concentraciones disminuidas de ferritina solo se observan en los pacientes con reservas bajas de hierro siendo diagnóstico de ferropenia. Por el contrario, al ser un reactante de fase aguda se pueden observar valores dentro de la normalidad en pacientes con déficit de hierro que estén sufriendo un proceso agudo. Siendo en estos casos la medida de hierro sérico y la saturación de la transferrinas superiores clínicamente a la ferritina para el diagnóstico de la ferropenia.

La concentración de la ferritina ha sido relacionada positivamente con un mayor riesgo de desarrollar patologías como la enfermedad cardiovascular o la DM2<sup>125,126</sup>.

Concentraciones elevadas de ferritina en el primer trimestre de gestación han sido observadas en las gestantes que desarrollaron DG en comparación con las gestantes que no desarrollaron intolerancia a la glucosa<sup>127</sup>. Estas diferencias disminuyen, aunque siguen siendo significativas cuando se ajustan con un indicador de inflamación como la PCR<sup>128</sup>. Estos resultados abren un debate sobre los riesgos y beneficios que aporta la suplementación de hierro durante el embarazo. Un metaanálisis reciente en el que evaluó si los marcadores de hierro séricos y dietéticos estaban relacionados con el desarrollo de DG hallaron que<sup>129</sup>:

- La concentración media de la saturación de hierro, ferritina, hemoglobina y transferrina séricas eran superiores en las gestantes que desarrollaron DG en comparación con las que no la padecieron.
- El incremento dietético de ferritina, hemoglobina y hemo se asoció con una mayor riesgo de desarrollar DG durante el embarazo.

#### **Marcadores moleculares de la DG**

Se ha demostrado que existe una predisposición genética a desarrollar DG<sup>130</sup>, siendo la exposición a factores ambientales la explicación de las variaciones en la prevalencia de la enfermedad dentro de una misma población<sup>131</sup>.

La búsqueda de marcadores moleculares de la DG se ha centrado en el estudio de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, de sus siglas en inglés) y los dos mecanismos epigenéticos más extendidos, la metilación del ADN y los microARN (miRNAs, de sus siglas en inglés).

#### *Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs)*

Los SNPs hacen referencia a alteraciones de sola una base de la secuencia de un individuo, siendo la alteración genética más frecuente. En la mayoría de los casos son alteraciones silentes que no tienen repercusión sobre la expresión del gen en las que están implicadas. Numerosos estudios han demostrado la asociación de los SNPs con la predisposición a desarrollar obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedad cardiovascular<sup>132</sup>. De la misma forma, se ha encontrado relación en los SNPs de los genes implicados en los cambios metabólicos de la gestante, con el desarrollo de la DG<sup>133</sup>. De este modo, se puede dividir los estudios de las variantes implicadas en el desarrollo de la DG en:

##### *1. SNPs relacionadas con la secreción de insulina*

Transcription factor 7-like 2, TCF7L2 (rs7903146). Este gen está implicado en la expresión del GLP1 (glucagon-like-peptide), la activación del GLP1 estimula la secreción de insulina. Estudios han demostrado una relación entre la variante rs7903146 y el desarrollo de DM2, se postula que esta variante implica una subexpresión de TCF7L2 y por tanto una menor secreción de insulina. La mayoría de los estudios realizados en esta variante han reflejado

asociación entre la variante y el desarrollo de la DG<sup>133</sup>, las causas de la no significación de los otros estudios son debidas posiblemente a un bajo número de muestras. Otras variantes del mismo gen en las se investigó su asociación con la DG son rs4506565, rs7901695 y rs1225372.

Melatonin receptor 1B, MTNR1B (rs10830963). Este gen codifica un receptor de la melatonina. Esta hormona tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias y está implicada en múltiples procesos biológicos como la regulación del ciclo circadiano, el aumento a la sensibilidad a la insulina o la regulación del metabolismo de la glucosa. La variante rs10830963 ha sido relacionada con un riesgo aumentado de desarrollar DM2<sup>134</sup>. Los estudios realizados en población caucásica han encontrado asociación entre el alelo G de la variante y la DG, en cambio otros estudios realizados en población asiática (China y Corea del Norte) no llegaron a los mismos resultados.

### 2. SNPs relacionadas con la resistencia a la insulina

Adiponectina (ADIPOQ) es una adipocitocina que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos y aumenta la sensibilidad a la insulina. Estados en los que se produce un aumento a la resistencia a la insulina, como la obesidad o la diabetes tipo 2, han sido relacionados con una reducción de los valores de adiponectina plasmática<sup>135</sup>. La SNPs rs2241766 del alelo G fue asociada con un riesgo aumentado de padecer DG.

Insulin receptor substrate 1 (IRS1). Los sustratos del receptor de la insulina son los principales intermediarios en la propagación inicial de la señal de la insulina y del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1). Al igual que en los anteriores casos SNPs en el gen que codifica a esta proteína (IRS1) han sido relacionados con un mayor riesgo de padecer DM2. Los estudios que han pretendido encontrar la relación entre SNPs de este gen y la DG se han centrado en dos variantes rs1801278 y rs7578326 obteniendo resultados significativos dependiendo de la etnia en la que se desarrolle en estudio.

### 3. SNPs relacionadas con la inflamación

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), es una citoquina que produce una respuesta proinflamatoria tanto por su propia acción como por la regulación de otras citoquinas (IL-1 y IL-6). El polimorfismo rs1800629 del gen que codifica al factor de necrosis tumoral alfa está relacionado con el desarrollo de la DM2<sup>136</sup>. En cambio, los estudios realizados en los que se le intenta relacionar con la DG no han encontrado relación.

### Metilación de ADN

La metilación del ADN se produce mediante la adición de un grupo metilo a un residuo de citosina que tiene a la guanina como siguiente nucleótido (CpG). La metilación del ADN está catalizada por la DNA metiltransferasa (DNMT). La metilación del ADN generalmente está relacionada con la inhibición de la transcripción genética, siendo un proceso reversible. En condiciones normales, alrededor del 3% de genoma se encuentra metilado. Variaciones en la metila-

ción de unos genes específicos y en el estado global de metilación se ha relacionado con procesos patológicos como la obesidad, DM2 o enfermedad cardiovascular. En la bibliografía hay múltiples estudios que demuestran alteraciones en la metilación del ADN en la placenta o en la sangre de cordón de las mujeres que desarrollaron DG en comparación con las gestantes normoglucémicas<sup>137</sup>. Recientemente se ha comenzado a investigar si estas alteraciones se encuentran reflejadas en las muestras de sangre maternas.

Sólo se encontró un estudio en el que valore la asociación entre el nivel global de metilación en sangre materna y la DG. En este estudio de realizado en población sudafricana no se encontraron diferencias entre el nivel global de metilación de las gestantes con o sin DG<sup>138</sup>.

Existen varios estudios que analizan, mediante matriz de chips (beadchips array), la metilación de CpG de genes específicos. Aunque todos poseen un bajo número de participantes se han encontrado diferencias en la metilación en genes como el de la interleucina 6 y 10<sup>139</sup>.

### MicroRNAs

Los miRNAs son secuencias cortas y altamente conservadas de RNA cuya función es la regulación de la expresión de los genes mediante un mecanismo postranscripcional que evita la traducción de los mRNAs y, por tanto, reprime la expresión del gen.

Los miRNAs regulan muchos procesos biológicos como el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la función de las células beta pancreáticas o la inflamación. Alteraciones en la regulación por los miRNAs han sido asociadas a desordenes metabólicos como la obesidad o la DM2<sup>140,141</sup>.

El estudio del genoma demostró que en la placenta hay más de 600 miRNAs<sup>142</sup>, los cuales se pueden detectar en sangre materna. Posteriormente, se descubrió, que en las gestantes con DG tienen una regulación alterada por parte de los miRNAs de la placenta<sup>143</sup>. Estudios posteriores relacionaron tres miRNAs (miR-132, miR-29a y miR-222) con el desarrollo de DG. Estos miRNAs juegan un papel importante en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. No obstante, al estudiar esta asociación en otras poblaciones se obtuvieron resultados contradictorios<sup>144,145</sup>.

## CONCLUSIONES

Esta revisión deja claro que no existe actualmente un marcador perfecto para su uso en el diagnóstico de DG. Además, en la mayoría de los marcadores analizados sólo tenemos encontramos estudios sobre si hay o no diferencias significativas no aportando información sobre su rendimiento diagnóstico que en realidad es clínicamente lo más significativo.

### Marcadores inflamatorios

Dentro de los marcadores inflamatorias, tanto la interleucina-6 (mediante la combinación con peso y edad mater-

nos) como la adiponectina, han conseguido buenos rendimientos diagnósticos. Son unos marcadores muy a tener en cuenta si futuros estudios confirman estos resultados.

Por otro lado, varios metaanálisis han llegado a la conclusión que el factor de necrosis tumoral y la leptina se encuentran elevados, incluso después de ser ajustados mediante el IMC, en las gestantes con DG, no valorando su rendimiento diagnóstico. Por tanto, se necesitarían amplios estudios prospectivos, que analizaran la utilidad de estos dos marcadores en el diagnóstico de la DG.

Existen muy pocos estudios que investiguen el papel de la visfostina, resistina y la proteína de unión de los ácidos grasos al adipocito en la DG y por tanto no se puede obtener una conclusión clara. Sin embargo, si es cierto que los datos aportados por los estudios existentes, tanto para la visfostina como para la resistina reflejan resultados contradictorios, posiblemente por falta de estandarización de estas pruebas.

Tampoco existen muchos estudios sobre la aplicabilidad de la proteína transportadora del retinol tipo 4 en el diagnóstico de la DG, pero, al contrario que los casos anteriores, un estudio de casos-controles aportó un buen rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad cercana al 80% y un área bajo la curva (AUC) de 0,87. Si nuevos estudios validan estos resultados, la proteína transportadora del retinol tipo 4 sería un gran marcador para el diagnóstico de la DG.

Por último, la PCR parece prácticamente descartada al haberse demostrado que las diferencias observadas en las gestantes que desarrollaron DG en comparación con las normoglucémicas están mediadas por el IMC y que estas diferencias desaparecen al ser ajustado por este factor de confusión.

### **Marcadores de resistencia a la insulina**

Los estudios demuestran que la SHBG es un marcador sensible pero poco específico de la DG. Por tanto, para poder ser usado en el diagnóstico de DG se necesitaría combinarlo con otro marcador. Un ejemplo de cómo se podría combinar lo aporta Maged et al<sup>75</sup>, que mediante la combinación con la PCRhs alcanzó una sensibilidad y especificidad cercana al 75%.

La mayoría de los estudios que valoran a la prolactina como marcador de DG no son actuales. Sin embargo, una reciente publicación encontró diferencias significativas en la concentración de prolactina, en el primer trimestre de gestación, de las mujeres que desarrollaron DG en comparación con las que no la padecieron. Por tanto, la prolactina no se puede descartar como biomarcador de la DG, aunque serían necesarios la realización de nuevos estudios.

Aunque se ha llegado a informar de sensibilidades del 70% y especificidades superiores al 95%, en el diagnóstico de la DG, la insulina en ayunas ha quedado prácticamente descartada como un futuro marcador, debido, a que estudios posteriores han demostrado que las diferencias observadas entre el grupo diagnosticado de DG y el normoglucémico desaparecen cuando se ajustan mediante el IMC.

Por último, dentro de los marcadores de resistencia a la insulina, no me aventuraría a decir nada del factor de crecimiento de fibroblastos 21 ya que se ha informado desde lo mejor con una sensibilidad del 100% y especificidad del 75%, lo que le convertiría al momento en el mejor marcador de la DG, hasta que no existen diferencias entre las gestantes que tiene DG y las que no. Se necesitaría una estandarización de la técnica para que los resultados obtenidos sean comparables.

### **Marcadores glucémicos**

A pesar de tener una sensibilidad de solo un 47% y una especificidad del 77%, la glucosa en ayunas ha demostrado tener un valor predictivo en el diagnóstico de la DG similar al IMC. Por tanto, como no sería necesaria una nueva extracción sanguínea, debido a que se podría analizar junto a las pruebas que se solicitan por protocolo, durante el primer trimestre de gestación, su implantación sería fácil, barata. Además, si cuando la glucosa plasmática supera el punto de corte, se le considera como un nuevo factor de riesgo, podría mejorar el bajo valor predictivo que tiene el cribado selectivo actual.

La sobrecarga oral de glucosa es el método que actualmente se usa para el cribado selectivo del primer trimestre, basado en factores de riesgo. A pesar de presentar un alto rendimiento diagnóstico (sensibilidad 70-91% y especificidad 88-91), los estudios en los que se obtuvieron estos resultados se realizaron solo en gestante con factores de riesgo. Por tanto, no sabemos cómo respondería si se aplicara un cribado universal en el primer trimestre, aunque sería presumible que esa sensibilidad y especificidad disminuirían. Además, la sobrecarga oral de glucosa presenta los inconvenientes, en comparación con cualquiera de las otras pruebas estudiadas, en que la gestante ha de acudir al hospital, tiene efectos secundarios como náuseas y vómitos y que se necesita realizar una extracción sanguínea solo para esta prueba.

Los estudios demuestran que la hemoglobina glicosilada carece de la suficiente sensibilidad tanto para el diagnóstico como para el control glucémico de las gestantes con DG. No obstante, un metaanálisis reciente, mostró que, mediante el establecimiento de un punto de corte, la medida de la HbA1C, podría identificar a gestantes en alto riesgo de DG al ser una prueba con muy buena especificidad, pero en cambio, un resultado por debajo de ese punto de corte no descartaría la enfermedad al tener baja sensibilidad.

La mayoría de los estudios centrados en el papel de la fructosamina en el diagnóstico de la DG son de las décadas de los 80 y 90, donde prácticamente quedo descartado su uso. Además, un estudio actual volvió a confirmar estos malos resultados. Por tanto, el uso de la fructosamina en el diagnóstico de la DG queda prácticamente descartado.

La albúmina glicosilada es un marcador emergente, ampliamente usado en el continente asiático, siendo su uso altamente recomendado por la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo, al haberse demostrado una asociación entre niveles altos y el riesgo de padecer complicaciones perinatales. A pesar de haber demostrado utilidad en el

control glucémico de las gestantes, los primeros estudios no han reflejado muy buenos resultados en el diagnóstico de la DG. Se requieren nuevos estudios, que se desarrollen también en otras poblaciones, para valorar o descartar a la albúmina glicosilada como marcador diagnóstico de la DG.

El 1,5-anhidroglucitol es un marcador glucémico que, al contrario que el resto de los marcadores glucémicos, disminuye su concentración en pacientes con patologías asociadas a la resistencia a la insulina, como la diabetes mellitus y la DG. Aunque, se había concluido que su concentración se encuentra disminuida en gestantes que no desarrollan intolerancia a la glucosa, un nuevo estudio sugiere que podría ser de utilidad como marcador temprano de DG y, por tanto, no se le debería de descartar todavía como marcador. Nuevos estudios deberían contrastar estos últimos resultados para poder ser considerado como un posible marcador de la DG en un futuro.

### Otros marcadores

Dentro de los marcadores no englobados en las otras categorías tanto en el metabolismo lipídico como en la vitamina D existen controversia en los resultados. En el primero de ellos porque parece que las diferencias halladas se deben a factores de confusión y en el segundo porque otros estudios afirman que es la PTH, y no la vitamina D, la que presenta diferencias significativas en las gestantes que desarrollan DG.

Si bien se han demostrado valores significativamente disminuidos de PAPP-A y BHCG en las gestantes diagnosticadas de DG no se ha analizado en profundidad el rendimiento diagnóstico que podrían aportar. La PAPP-A y la BHCG, como se ha mencionado anteriormente, se miden a todas las gestantes dentro del programa de cribado de aneuploidias y, por tanto, no supondría la realización de nuevos análisis. Esto hace que, si demostraran tener un buen rendimiento diagnóstico, fuese muy fácil de implantar y por supuesto sería muy beneficioso desde el punto de vista coste-efectividad.

Aunque existe variabilidad en los resultados informados de la ferritina al comparar su concentración entre las gestantes que desarrollan DG y las que no, parece claro que, si se ajustan los resultados, mediante otro reactante de fase aguda, como la PCR, las diferencias se atenúan. Esto ha generado un conflicto en si se debería o no tratar a las gestantes con déficit de hierro debido a que se podría aumentar su riesgo a desarrollar DG.

### Marcadores moleculares

Los marcadores moleculares prometen ser de gran utilidad en el diagnóstico de DG, siendo aún un campo novel y caro. Opino que, con el avance de la ciencia, en el campo de la genómica, se logrará el abaratamiento de los costes asociados a estas técnicas. Esto permitirá realizar estudios prospectivos con un mayor número de participantes y de esta manera, se determinará la utilidad real de estos marcadores en el diagnóstico de la DG.

### BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Disponible en [http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia\\_In\\_Pregnancy/en/index.html](http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html). [con acceso el 06/05/2020].
2. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020;42(Suppl. 1): S14–S31.
3. Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía clínica “diabetes y embarazo”. Disponible en <http://www.sego.es/Content/pdf/diabetesembarazo.pdf>. [con acceso el 06/05/2020].
4. Mohammadbeigi A, Farhadifar F, Soufi Zadeh N, Mohammadsalehi N, et al. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res.* 2013;3(4):546-550.
5. Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother—short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):256-269.
6. Garcia-Vargas L, Addison SS, Nistala R, Kurukulasuriya D, Sowers JR. Gestational Diabetes and the Offspring: Implications in the Development of the Cardiorenal Metabolic Syndrome in Offspring. *Cardiorenal Med.* 2012;2(2):134-142.
7. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *ObstetGynecol* 2018;131:e49–e64.
8. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J ObstetGynecol* 2010; 202:616.
9. The HAPO Study Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
10. Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. The prevalence of gestational diabetes. *DtschArztebl Int.* 2017;114(24):412–8.
11. Ricart W, López J, Mozas J, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005;48:1135-41.
12. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:115–122.
13. Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *BMJ Open* 2016;6:e011059



14. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J ObstetGynecol* 1982;144:768–773.
15. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039–1057.
16. American Diabetes Association 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2020;42(Suppl. 1):S183–S192.
17. Hashimoto K, Osugi T, Noguchi S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated because of iron deficiency in late pregnancy in diabetic women. *Diabetes Care* 2010;33:509–11.
18. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J ObstetGynecol* 2015;212:224.e1–224.e9.
19. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014, 37, 2442–2450.
20. Mialhe G, Kayem G, Girard G, Legardeur H, Mandelbrot L. Selective rather than universal screening for gestational diabetes mellitus? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Boil.* 2015, 191, 95–100.
21. Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr. Opin. HIV AIDS* 2010, 5, 463–466.
22. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, Norman JE, et al. Inflammation and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 206–215.
23. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: Adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod. Sci.* 2009, 16, 921–937.
24. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2, 488–499.
25. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$ , leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci. World J.* 2014, 2014, 926932.
26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999 Feb;340(6):448–54.
27. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes. Res.* 2001, 9, 414–417.
28. Morisset A-S, Dubé M-C, CÔTÉ JA, Robitaille J, et al. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011, 90, 524–530.
29. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *HormMetab Res.* 2016;48(1):35–41.
30. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T & Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003 26 2442–2450.
31. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: role of adiponectin. *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets.* 2012;12(2):118–131.
32. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H & Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003 361 226–228.
33. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(1):2–11.
34. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N & Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016 59 692–699.
35. Hedderson MM, Darbinian J, Havel PJ, Quesenberry CP, Sridhar S, Ehrlich S & Ferrara A. Low prepregnancy adiponectin concentrations are associated with a marked increase in risk for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013 36 3930–3937.
36. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):799–800.
37. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities?. *J Mol Med (Berl).* 2002;80(11):696–702.
38. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia.* 2001;44(2):164–172.
39. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism.* 2015;64(6):756–764.
40. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* 2007;178(3):1748–1758.

41. Wójcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, Woźniak L, Cypryk K. The relationship between adipose tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):134-142.
42. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, Chaiworapongsa T, Nhan-Chang CL, Pacora P, Gotsch F, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2009 37 206–217.
43. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Lewinski A, Prelevic GM & Randeve HS. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007 50 1033–1037.
44. Akturk M, Altinova AE, Mert I, Buyukkagnici U, Sargin A, Arslan M & Danisman N. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *Journal of Endocrinological Investigation* 2008 31 610–613.
45. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, Barlas I, Margeli A, Boutsiadis A, Kouskouni E, Vitoratos N, Papadimitriou A, Papassotiriou I, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clinical Chemistry* 2007 53 1477–1483.
46. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS & Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001 409 307–312.
47. Vojarova de Courten B, Degawa-Yamauchi M, Consideine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians [published correction appears in *Diabetes*. 2004 Sep;53(9):2518. Volarova de Courten, B [corrected to Vojarova de Courten, B]]. *Diabetes*. 2004;53(5):1279-1284.
48. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G & Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007 76 351–357.
49. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology* 2007 66 447–453.
50. Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL Jr, Dyer AR, McDade TW, McIntyre HD & HAPO Study Cooperative Research Group. Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 5427–5434.
51. Lobo TF, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, Mattar R & Daher S. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *Journal of Reproductive Immunology* 2013 97 120–127.
52. Yao-Borengasser A, Varma V, Bodles AM, et al. Retinol binding protein 4 expression in humans: relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(7):2590-2597.
53. Du X, Dong Y, Xiao L, Liu GH, Qin W, Yu H. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods. *Ann Transl Med.* 2019;7(18):479.
54. Kralisch S, Fasshauer M. Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease? *Diabetologia.* 2013;56(1):10-21. doi:10.1007/s00125-012-2737-4.
55. Kralisch S, Stepan H, Kratzsch J, Verlohren M, et al. Serum levels of adipocyte fatty acid binding protein are increased in gestational diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2009, 160, 33–38.
56. Wolf M, Sauk J, Shah A, VossenSmirnakis K, Jimenez-Kimble R, Ecker JL & Thadhani R. Inflammation and glucose intolerance: a prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004 27 21–27.
57. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL & Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003 26 819–824.
58. Berggren EK, Roeder HA, Boggess KA, Moss K, Offenbacher S, Campbell E & Grotegut CA. First-trimester maternal serum C-reactive protein as a predictor of third-trimester impaired glucose tolerance. *Reproductive Sciences* 2015 22 90–93.
59. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010;140(3):365-371.
60. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(3):273-281.
61. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, et al. Each degree of glucose intolerance in pregnancy predicts distinct trajectories of  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, and glycemia in the first 3 years postpartum. *Diabetes Care* 2014;37:3262–3269.
62. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J & Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Hormone Research* 1996 45 148–155.
63. Hu J, Zhang A, Yang S, Wang Y, Goswami R, Zhou H, Wang Z, Li R, Cheng Q, Zhen Q, et al. Combined effects of sex hormone-binding globulin and sex

- hormones on risk of incident type 2 diabetes. *Journal of Diabetes* 2015 8 508–515.
64. Bartha JL, Comino-Delgado R, Romero-Carmona R & Gomez- Jaen MC. Sex hormone-binding globulin in gestational diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2000 79 839–845.
  65. Kopp HP, Festa A, Krugluger W & Schernthaner G. Low levels of sex-hormone-binding globulin predict insulin requirement in patients with gestational diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2001 109 365–369.
  66. Maged AM, Moety GA, Mostafa WA & Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014 27 1108–1112.
  67. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal  $\beta$ -cells during pregnancy. *Diabetes Manag (Lond)* 2011;1:239–248.
  68. Ekinci EI, Torkamani N, Ramchand SK, et al. Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *J Diabetes Investig.* 2017;8(5):697-700.
  69. Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, et al. Maternal Serum Prolactin and Prediction of Postpartum  $\beta$ -Cell Function and Risk of Prediabetes/Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1250-1258.
  70. Li M, Song Y, Rawal S, et al. Plasma Prolactin and Progesterone Levels and the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective and Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:83.
  71. Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. Endocrine fibroblast growth factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev.* 2012;26:312-324.
  72. Kharitonov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest.* 2005;115:1627-1635.
  73. Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):E54-E58.
  74. Bonakdaran S, Khorasani ZM, Jafarzadeh F. Increased serum level of FGF21 in gestational diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2017;13(3):278-281.
  75. Wang D, Zhu W, Li J, An C, Wang Z. Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus: association with insulin resistance, adiponectin, and polycystic ovary syndrome history. *PLoS One.* 2013;8(11):e81190. Published 2013 Nov 19.
  76. Stein S, Stepan H, Kratzsch J, et al. Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism.* 2010;59(1):33-37.
  77. Camporez JP, Jornayvaz FR, Petersen MC, et al. Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice. *Endocrinology.* 2013;154(9):3099-3109.
  78. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42(11):1663–72.
  79. Grewal E, Kansara S, Kachhawa G, Ammini AC, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at 24 to 28 weeks of gestation by using first-trimester insulin sensitivity indices in Asian Indian subjects. *Metabolism.* 2012;61(5): 715–20.
  80. Yachi Y, Tanaka Y, Anasako Y, Nishibata I, et al. Contribution of first trimester fasting plasma insulin levels to the incidence of glucose intolerance in later pregnancy: Tanaka women's clinic study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(2):293-298.
  81. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):410 e1-6; discussion e6-7.
  82. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism.* 1998;47(9):1140–4.
  83. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, Feig DS, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care.* 2016;39(1): 53–4.
  84. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step and one-step methods: a prospective randomized controlled trial. *Endocrine.* 2014;46(3):512–8.
  85. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(2):163-167.
  86. Forest JC, Garrido-Russo M, Lemay A, Carrier R, Dube JL. Reference values for the oral glucose tolerance test at each trimester of pregnancy. *Am J Clin Pathol.* 1983;80(6):828–31.
  87. Committee on Practice B-O. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1): 406–16.
  88. Super DM, Edelberg SC, Philipson EH, Hertz RH, Kalhan SC. Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. *Diabetes Care.* 1991;14(4):288-294.

89. Tahara Y, Shima K. 1995. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 18:440–447.
90. O'Connor C, O'Shea PM, Owens LA, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(5):905–9.
91. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2000;93(2):185–92.
92. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N (1983) Biphasic changes in haemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 147: 651–653.
93. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, et al. First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes. *Am J Perinatol*. 2016;33(10):977–982.
94. Renz PB, Chume FC, Timm JRT, Pimentel AL, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(10):1435–1449.
95. Roberts A.B., Baker J.R., Court D.J., James A.G., et al. Fructosamine in diabetic pregnancy. *Lancet*. 1983;2:998–1000.
96. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MS. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991;34(1):27–33.
97. Vermes I., Zeyen L.J., van Roon E., Brandts H. The role of serum fructosamine as a screening test for gestational diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res*. 1989;21:73–76.
98. Gingras V, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert MF. Mid-Pregnancy Fructosamine Measurement-Predictive Value for Gestational Diabetes and Association with Postpartum Glycemic Indices. *Nutrients*. 2018;10(12):2003.
99. Rodriguez-Segade S, Lojo S, Camiña MF, Paz JM, Del Río R. Effects of various serum proteins on quantification of fructosamine. *Clin Chem*. 1989;35:134–138.
100. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem*. 1983;258:6142–6146.
101. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: structural and functional impacts. *Biochimie*. 2011;93:645–658.
102. Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:1114–1121.
103. Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*. 2014;433:96–104.
104. Zhu J, Chen Y, Li C, Tao M, Teng Y. The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *J EndocrinolInvest*. 2018;41(1):121–128.
105. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol*. 1992;263(2 Pt 1):E268–E273.
106. Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark ): a short-term glycemic marker. *Diabetes TechnolTher*. 2003;5(3):355–363.
107. Yamanouchi T, Akanuma Y. 1994. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Research and Clinical Practice* 24(Suppl):S261–S268.
108. Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. 1992. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron* 61:181–186.
109. Kawasaki T, Yamanouchi T, Kashiwabara A, et al. The influence of traditional Chinese herbal drugs on serum 1, 5-anhydroglucitol levels. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50(2):97–101.
110. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008;8(1):9–19.
111. Dungan KM, Buse JB, Largay J, et al. 1,5-anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1214–1219.
112. Davison JM, Hytten FE. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J ObstetGynaecol* 1975; 82: 374–381.
113. Tetsuo M, Hamada T, Yoshimatsu K, Ishimatsu J, Matsunaga T. Serum levels of 1,5-anhydro-D-glucitol during the normal and diabetic pregnancy and puerperium. *Acta ObstetGynecolScand* 1990; 69: 479–485.
114. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, et al. 1,5 Anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(3):231–235.
115. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2014, 15, 24–31.
116. Korkmazer E, Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol*. 2015, 35, 142–145.
117. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1577–1583.
118. Hawkins F, Martínez Díaz Guerra G. Enfermedades de la glándula paratiroides. En: Farreras-Rozman C, edi-

- tor. Medicina Interna. Madrid: Elsevier; 2000. p. 2090-100.
119. Mousa A, Naderpoor N, Teede HJ, De Courten MP, Scragg R, De Courten B. Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases. *Minerva Endocrinol.* 2015;40(3):213-230.
  120. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2015, 29, 200–210.
  121. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014, 51, 609–616.
  122. Lakhi N, Govind A, Moretti M, Jones J. Maternal serum analytes as markers of adverse obstetric outcome. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2012; 14(4):267-73.
  123. Gurram P, Benn P, Grady J, Prabulos A-M, Campbell W. First Trimester Aneuploidy Screening Markers in Women with Pre-Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine.* 2014; 3(2):480-90.
  124. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201319.
  125. Ramakrishnan U, Kuklina E, Stein AD. Iron stores and cardiovascular disease risk factors in women of reproductive age in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1256–1260.
  126. Sharifi F, Sazandeh SH. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medical Iranica.* 2004;42:142–145.
  127. Khambalia AZ, Aimone A, Nagubandi P, et al. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabet Med.* 2016;33(9):1211-1221.
  128. Bowers KA, Olsen SF, Bao W, Halldorsson TI, Strøm M, Zhang C. Plasma Concentrations of Ferritin in Early Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Women in the Danish National Birth Cohort. *J Nutr.* 2016;146(9):1756-1761.
  129. Kataria Y, Wu Y, Horskjær PH, Mandrup-Poulsen T, Ellervik C. Iron Status and Gestational Diabetes-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(5):621. Published 2018 May 15.
  130. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RCW, Wang CC. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis and subgroup analysis. *Sci. Rep.* 2016, 6, 30539.
  131. Pheiffer C, Dias S, Rheeder P, Adam S. Decreased Expression of Circulating miR-20a-5p in South African Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Mol. Diagn. Ther.* 2018, 22, 345–352.
  132. Momin AA, Bankar MP, Bhoite GM. Association of single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene with type 2 diabetes mellitus, and their influence on cardiovascular risk markers. *Indian J Clin Biochem.* 2017;32(1):53–60.
  133. Dias S, Pheiffer C, Abrahams Y, Rheeder P, Adam S. Molecular Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):2926.
  134. Sparsø T, Bonnefond A, Andersson E, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes.* 2009;58(6):1450-1456.
  135. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *MED CLIN* 2005;124:388-395.
  136. Liu ZH, Ding YL, Xiu LC, et al. A meta-analysis of the association between TNF- $\alpha$  308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population. *PLoS One.* 2013;8:e59421.
  137. Haertle L, El Hajj N, Dittrich M, Müller T, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin. Epigenet.* 2017, 9, 28.
  138. Dias S, Adam S, Van Wyk N, Rheeder P, Louw J, Pheiffer C. Global DNA methylation profiling in peripheral blood cells of South African women with gestational diabetes mellitus. *Biomarkers.* 2019;24(3):225-231.
  139. Kang J, Lee CN, Li HY, Hsu KH, Lin SY. Genome-wide DNA methylation variation in maternal and cord blood of gestational diabetes population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;132:127-136.
  140. Iacomino G, Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes Nutr.* 2017;12:23.
  141. He Y, Ding Y, Liang B, Lin J, et al. A Systematic Study of Dysregulated MicroRNA in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 456.
  142. Chen D, Wang W. Human Placental MicroRNAs and Preeclampsia. *Boil. Reprod.* 2013, 88, 130
  143. Poirier C, Desgagné V, Guérin R, Bouchard L. MicroRNAs in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: Emerging Role in Maternal Metabolic Regulation. *Curr. Diabetes Rep.* 2017, 17, 35.
  144. Tagoma A, Alnek K, Kirss A, Uibo R, Haller-Kikkatalo K. MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes. *Gene.* 2018;672:137-142.
  145. Wander PL, Boyko EJ, Hevner K, Parikh VJ, et al. Circulating early- and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Prac.* 2017, 132, 1–9.